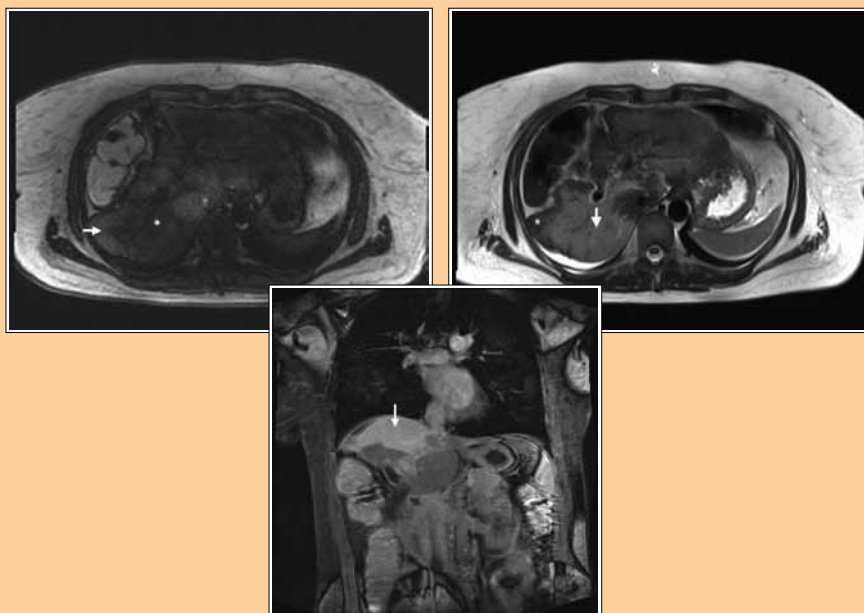




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



МРТ органов брюшной полости у больной с фульминантной печеночной недостаточностью. Пояснения на С. 45–55

№ 5

26
Мом

2016

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на 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

Главный редактор

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

Исполнительный директор проекта

Пискунов Г.Г. Москва, Россия
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга

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

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

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

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

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editor-in-chief

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

Production Manager

Piskunov G.G. Moscow, Russia
Ltd. House Publishing «M-Vesti»

Editorial Manager

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

Editorial board

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

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

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

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

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

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

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

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

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

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

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

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

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

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

От редактора номера	4
Лекции и обзоры	
<i>А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, А.М. Осадчук</i> Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии.....	6
Оригинальные исследования	
<i>Е.А. Лосик, Л.С. Селиванова, Т.В. Антонова, Т.Л. Лапина, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин</i> Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита.....	13
<i>О.Н. Сулаева, П.Г. Кондратенко, В.Ю. Делий, С.О. Жариков</i> Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны.....	21
Гепатология	
<i>Е.Е. Старостина, М.В. Соколова, Л.М. Самоходская, Т.П. Розина, Т.Н. Краснова, Е.Б. Яровая, Н.А. Мухин</i> Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С	28
<i>Е.Н. Широкова, А.Ф. Шептулина</i> Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом.....	36
Клинический разбор	
<i>А.Ф. Шептулина, Ш.А. Ондос, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Фульминантная печеночная недостаточность у пациентки 30 лет.....	45
Клинические рекомендации	
Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной болезни.....	56
Новости колопроктологии	
<i>М.О. Черножукова, А.М. Кузьминов, С.А. Фролов, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, Р.Р. Елигулашвили</i> Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки (Обзор литературы).....	66
<i>Е.А. Конович, К.Е. Широких, М.В. Шапина, И.Л. Халиф</i> Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1 β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита	74
<i>П.В. Царьков, И.В. Решетов, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко, Д.Н. Федоров, А.В. Леонтьев</i> Клинико-морфологическое сравнение результатов открытых и лапароскопических резекций левых отделов ободочной кишки с ДЗ-лимфодиссекцией по поводу рака	82
<i>П.В. Царьков, С.К. Ефетов, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко, Л.В. Сидорова</i> Техника резекции крестца при комбинированных операциях по поводу местно-распространенного рака прямой кишки.....	92
Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов	
<i>А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова</i> Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения?	99
Обмен опытом	
<i>М.В. Маевская, Р.М. Маевский</i> Еда как образ жизни	104
Школа клинициста	
Клинические задачи.....	116

Editorial	4
Lectures and reviews	
<i>A.A. Svistunov, M.A. Osadchuk, A.M. Osadchuk</i> Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology	6
Original investigation	
<i>Ye.A. Losik, L.S. Selivanova, T.V. Antonova, T.L. Lapina, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin</i> Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis	13
<i>O.N. Sulaeva, P.G. Kondratenko, V.Yu. Dely, S.O. Zharikov</i> Impact of inflammation on recurrent gastroduodenal ulcer bleeding	21
Hepatology	
<i>Ye.Ye. Starostina, M.V. Sokolova, L.M. Samokhodskaya, T.П. Rozina, T.N. Krasnova, Ye.B. Yarovaya, N.A. Mukhin</i> The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C	28
<i>Ye.N. Shirokova, A.F. Sheptulina</i> Results of non-interventional observational study of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis	36
Clinical analysis	
<i>A.F. Sheptulina, Sh.A. Ondos, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> Fulminant liver failure 30 year-old patient	45
Clinical guidelines	
<i>V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk, I.V. Mayev, T.L. Lapina, Ye.A. Poluektova, O.S. Shifrin, A.S. Tertychny, A.S. Trukhmanov, A.A. Sheptulin, Ye.K. Baranskaya, O.S. Lyashenko, K.V. Ivashkin</i> Diagnostics and treatment of <i>Clostridium difficile</i> - associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association	56
News of coloproctology	
<i>M.O. Chernozhukova, A.M. Kuzminov, S.A. Frolov, V.Yu. Korolik, Sh.T. Minbayev, R.R. Eligulashvili</i> Diagnosis and treatment of incomplete internal rectal fistulas (literature review)	66
<i>Ye.A. Konovich, K.Ye. Shirokikh, M.V. Shapina, I.L. Khalif</i> Colonic growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1 β) in severe ulcerative colitis	74
<i>P.V. Tsarkov, I.V. Reshetov, I.A. Tulina, A.Yu. Kravchenko, D.N. Fedorov, A.V. Leontyev</i> Laparoscopic and open surgery with D3-lymphadenectomy in patients with left-sided colon cancer: clinical and pathological parallels	82
<i>P.V. Tsarkov, S.K. Efetov, I.A. Tulina, L.V. Sidorova</i> Technique of sacrectomy at the combined operations for locally advanced rectal cancer	92
National college of gastroenterologists, hepatologists	
<i>A.A. Sheptulin, M.A. Vize-Khripunova</i> Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes?	99
Exchange of experience	
<i>M.V. Mayevskaya, R.M. Mayevsky</i> Food as a lifestyle	104
Tutorial for clinician	
The clinical problem	116

Уважаемые читатели!

Выходит в свет пятый номер Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии за 2016 год. Начинается он с обзора



современных научных данных о значении мелатонина (гормона, представляющего собой индольное производное серотонина) в норме и при патологии пищеварительного тракта. Авторы приводят сведения о многогранных физиологических функциях мелатонина, его роли в патогенезе функциональных

и органических заболеваний органов пищеварения и перспективах использования препаратов мелатонина в качестве патогенетического лечения в составе основных схем терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе при опухолевых поражениях.

Одно из оригинальных исследований, с которым могут ознакомиться читатели, касается морфологических критериев диагностики *аутоиммунного гастрита* (АИГ). Проведенное исследование позволяет конкретизировать представление о морфологических изменениях в слизистой оболочке желудка у пациентов с АИГ в реальной практике. Авторы утверждают, что в сложных случаях при подозрении на АИГ немаловажным оказывается поиск дополнительных изменений в слизистой оболочке желудка. Речь идет о кишечной и псевдопилорической метаплазии, панкреатической метаплазии, воспалительной инфильтрации с разрушением эпителия желез и эмбриопользе Т-лимфоцитов, липоматозе и гиперплазии нейроэндокринных клеток, что дает возможность диагностировать АИГ еще до выявления клинических проявлений заболевания.

Следующее оригинальное исследование посвящено роли воспалительной реакции в детерминации исхода у пациентов с острым кровотечением из язв гастродуоденальной зоны. Итогом данного исследования явилось заключение о том, что гиперреакция лейкоцитов и макрофагов является ключевым регулятором острой воспалительной реакции, предопределяющим прогрессирующее

повреждение краевой зоны язвы и возникновение повторных кровотечений.

Представлены два оригинальных исследования в области гепатологии. Первое касается оценки клинической и прогностической значимости носительства различных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С. На основании результатов проведенного исследования авторы предполагают, что развитие криоглобулинемического васкулита и тяжесть его клинических проявлений в большой степени обусловлены носительством мутантных генотипов генов PAI – 6755G/4G и ITGB3 1565 T/C.

Во втором открытом одноцентровом клиническом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты при лечении пациентов с первичным билиарным циррозом I–III стадии. Авторами доказаны положительная динамика лабораторных параметров и показателей качества жизни, хорошая переносимость и безопасность применявшегося препарата.

Достаточно актуальным является клиническое наблюдение фульминантной печеночной недостаточности у пациентки 30 лет. Причиной развития заболевания выступал аутоиммунный гепатит, возникновение или усугубление течения которого было спровоцировано острым вирусным гепатитом А. В процессе обследования больной в круг дифференциального диагноза были включены рецидивирующая форма острого вирусного гепатита А, болезнь Вильсона, заболевания печени вирусной этиологии, лекарственно-индуцированное и метастатическое поражение печени.

Лекция «Еда как образ жизни», в которой на примере клинического наблюдения авторы обсуждают принципы правильного, здорового питания, будет чрезвычайно полезной врачам в их работе, так как эти принципы являются универсальными и подходят практически всем пациентам с избыточной массой тела или ожирением и ассоциированными с ними заболеваниями и расстройствами.

Изложенные в номере клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, разработанные группой экспертов, содержат соответствующую современную информацию, необходимую для практикующего врача.

Большое внимание уделено новостям практической колопроктологии. Представлен анализ данных литературы по диагностике и лечению неполных внутренних свищей прямой кишки. Указывается на отсутствие единой классификации таких свищей, что не позволяет систематизировать подходы к лечению.

Вызывает интерес исследование содержания факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокинов (MCP-1, MIP-1 β) в резецированной толстой кишке больных с тяжелой формой *язвенного колита* (ЯК). Установлено, что усиление напряженности воспалительного процесса от умеренной активности с преобладанием эрозивно-поверхностных изменений слизистой оболочки к выраженной активности с наличием множественных обширных язвенных дефектов сопровождается доминирующим увеличением продукции в толстой кишке фактора роста нейтрофилов (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, G-CSF), хемокинов нейтрофилов (ИЛ-8) и моноцитов (MCP-1), что позволяет констатировать их значительную роль в патогенезе деструктивного воспаления толстой кишки при ЯК. В связи с этим их, как провоспалительные молекулы, можно рассматривать в качестве потенциальных мишеней антицитокиновой терапии, которую в настоящее время широко используют при воспалительных заболеваниях кишечника.

Авторами следующей публикации подробно описана техника оперативного вмешательства высокого уровня сложности — дистальной резекции крестца при местно распространенном раке прямой кишки. Представленное когортное, ретро-

спективно-проспективное, сравнительное исследование по принципу case-match (метод сравнения аналоговых групп) показало, что применение лапароскопической техники в объеме мезоколонэктомии с ДЗ-лимфодиссекцией при злокачественных новообразованиях левой половины ободочной кишки является аналогичным открытой методике и обоснованным с точки зрения получения качественного препарата, что служит одним из ключевых моментов хирургического лечения рака указанной локализации. Стандартизация хирургической техники дает возможность шире применять разработанную методику в специализированных стационарах.

В рамках проходившей в мае 2016 г. в Сан-Диего очередной Американской недели гастроэнтерологии были впервые обнародованы новые Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра. Эксперт Российской гастроэнтерологической ассоциации профессор А.А. Шептулин традиционно представляет критический анализ изменений, внесенных в Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра по сравнению с предшествующими критериями, что, на наш взгляд, поможет врачу получить ответ на спорные вопросы, касающиеся определения, диагностики и лечения данной патологии.

Желаем приятного и вдумчивого чтения!

Профессор кафедры терапии и ОВП с курсом гериатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» **Л.П. Фаизова**

Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии

А.А. Свистунов¹, М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology

A.A. Svistunov¹, M.A. Osadchuk¹, A.M. Osadchuk²

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Samara State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation

Цель обзора. Обобщить современные научные данные о значении мелатонина в норме и при патологии пищеварительного тракта. Дать оценку препаратам мелатонина в гастроэнтерологии и наметить перспективные пути их дальнейшего применения.

Основные положения. Рассмотрены основные физиологические функции мелатонина (биоритмологическая, моторно-эвакуаторная, цитопротекторная, антиоксидантная, иммуномодулирующая, антистрессорная, антиканцерогенная и др.). Освещена роль мелатонина в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний пищеварительного тракта. Обозначены итоги и перспективы использования препаратов мелатонина при функциональных и органических заболеваниях органов пищеварения.

Заключение. Функциональные заболевания и начальные проявления органических заболеваний желудочно-кишечного тракта характеризуются обычно гиперплазией клеток, продуцирующих мелатонин, что связано с адаптивными реакциями организма. При прогрессировании органической патологии, возникновении злокачественных новообразований, как правило, определяется гипоплазия мелатонинпродуцирующих клеток, снижается экспрессия мелатонина, свидетельствующая об

Aim of review. To summarize modern scientific data on the role of melatonin in healthy people and in digestive diseases. To assess the role of melatonin drugs in gastroenterology and to outline its further application

Summary. Basic physiological functions of melatonin are discussed (biological rhythms, motor and evacuatory, cytoprotective, antioxidant, immunomodulating, anti-stress, antineoplastic etc.). The melatonin role in pathogenesis and prognosis of digestive diseases is covered. Results and perspectives melatonin containing drugs at functional and organic digestive diseases are discussed.

Conclusion. The functional diseases and early manifestations of organic gastrointestinal diseases are usually characterized by melatonin producing cell hyperplasia related to adaptive body response. At progression of organic disease, development of malignant neoplasms, hypoplasia of melatonin-producing cells was found, melatonin expression is decreased that indicates exhaustion of adaptive mechanisms. Adaptive properties of melatonin allow to recommend its therapeutic application at various disease groups as pathogenic treatment within basic modes of treatment.

Key words: melatonin, the gut, melatonin drugs.

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». Контактная информация: osadchuk.mikhail@yandex.ru; Москва, Можайский вал, д. 11, КДЦ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Osadchuk Mikhail A. — MD, PhD, professor, head of the chair of polyclinic therapy, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: osadchuk.mikhail@yandex.ru; Moscow, Mozhaiskoye shosse, 11, KDT, «Sechenov First Moscow state medical university»

Поступила: 15.12.2015 /Received: 15.12.2015

истощении компенсаторных процессов. Адаптивные свойства мелатонина позволяют рекомендовать его назначение при различных группах заболеваний в качестве патогенетического лечения в составе основных схем терапии.

Ключевые слова: мелатонин, пищеварительный тракт, препараты мелатонина.

Для цитирования: Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):6-12

For citation: Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):6-12

Роль мелатонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта

Мелатонин был открыт А.Б. Лернером в 1958 г. В организме человека мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, участвующей в синтезе серотонина. Серотонин же под воздействием N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин, являющийся главным нейrogормоном. Мелатонин представляет собой индольное производное серотонина. За сутки у взрослого человека образуется 30 мкг мелатонина. При этом его концентрация в сыворотке крови в ночные часы в 30 раз больше, чем днем.

Показано, что мелатонин продуцируется клетками эпифиза. Клетки, способные к синтезу мелатонина, обнаруживаются в различных органах и тканях, но в большей мере в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ). Энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки) ЖКТ продуцируют основное количество эндогенного мелатонина. Так, содержание мелатонина в пищеварительном канале в 10–100 раз выше, чем в крови и в 400 раз, чем в эпифизе [31], но его действие остается местным (паракринное, аутокринное, нейрокринное), так как до 95% мелатонина, синтезированного в ЖКТ, поступая в портальную вену, метаболизируется в печени. При этом мелатонин, продуцируемый эпифизом, обладает эндокринным эффектом [9].

Мелатонин является гормоном, к которому имеются как ядерные, так и мембранные рецепторы, располагающиеся в центральной нервной системе и во внутренних органах. Он обладает гипотермическим, антиоксидантным, противоопухолевым, адаптогенным, иммуномодулирующим эффектами, принимает участие в регуляции сна, поведения, уровня холестерина, артериального давления, зрительной и половой функций, деятельности ЖКТ. Оказывает прямое регулирующее действие на гладкие мышцы пищеварительного тракта, стимулируя (в высоких концентрациях) или угнетая (в низких) перистальтику кишечника (см. таблицу) [5, 37–39].

Мелатонин способен ингибировать моторную функцию, блокируя действие холецистокинина и других активаторов сократительной способности мускулатуры ЖКТ [35]. Обуславливает также релаксацию гладкой мускулатуры кровеносных сосудов путем действия на каналы клеточных мембран, улучшая кровообращение в стенке полых органов ЖКТ [1, 45]. В экспериментах выявлено, что мелатонин угнетает продукцию соляной кислоты, обладает антигеликобактерным действием и гастропротективным эффектом [8, 10, 11], повышает секрецию бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке [46]. Проявляет мощные антиоксидантные свойства, что позволяет предупреждать повреждения слизистой оболочки пищеварительного тракта, возникающие под влиянием различных агрессивных факторов [51]. Кроме собственного антиоксидантного действия, мелатонин способен стимулировать активность антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также ингибировать индуцибельную NO-синтазу [2, 26, 49].

Биоритмы синтеза мелатонина в ЖКТ в основном регулируются приемом и характером пищи. Определены и центральные пути регуляции синтеза мелатонина в органах ЖКТ [9].

Роль мелатонина в патогенезе органических заболеваний ЖКТ

Мелатонин и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Исследованиями доказано: экспрессия мелатонина ингибирует выработку цГМФ, что сопровождается стимуляцией тонуса нижнего пищеводного сфинктера и препятствует возникновению гастроэзофагеального рефлюкса. Установлено, что при эрозивной форме ГЭРБ увеличивается количество мелатонин-иммуноопозитивных клеток, связанное с процессами адаптации, направленными на ограничение зоны повреждения. Протективное влияние мелатонина на слизистую оболочку пищевода реализуется посредством ингибирования индуцибельной NO-синтазы [15, 16, 20, 32]. Отмечается, что

Обнаруживаемые эффекты мелатонина

Функция	Фармакологические эффекты
Биоритмологическая	Мелатонин участвует в общей регуляции биологических ритмов организма — суточных (циркадианных) и сезонных, а также в регуляции хода онтогенеза (пубертата и старения). Он снижает выброс адренокортикотропного гормона, уменьшая таким образом концентрацию кортизола и продукцию норадреналина. Ингибирование мелатонином тиреоидной паренхимы наблюдается на всех этапах ее функциональной активности
Моторно-эвакуаторная	Мелатонин обладает ингибирующим влиянием на моторику желудочно-кишечного тракта, снижает тонус гладкой мускулатуры
Пролиферативная	В дозах, соответствующих дневному уровню в кровотоке, мелатонин подавляет пролиферацию клеток, а при концентрациях, характерных для ночного времени, — стимулирует. Но в слизистой желудочно-кишечного тракта его концентрация больше, чем в кровотоке, поэтому мелатонин положительно влияет на пролиферативную активность окружающих клеток
Цитопротекторная	Цитопротекторное действие реализуется благодаря участию мелатонина в регуляции метаболизма арахидоновой кислоты. Так, мелатонин стимулирует выработку простагландина E ₂ и простаглицлина, и он может активировать циклооксигеназу COX-2
Терморегуляция и индукция сна	Мелатонин модифицирует уровень моноаминовых нейротрансмиттеров в мозге, инициируя каскад реакций, которые при достижении кульминации активируют механизмы сна
Антиоксидантная	Мелатонин является мощнейшим эндогенным антиоксидантом, который действует внутри- и внеклеточно, а также внутриядерно. Механизм антиоксидантного действия ассоциирован со способностью мелатонина связывать образующиеся при перекисном окислении липидов наиболее токсичные гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит, оксид азота, синглетный кислород и пероксильный радикал. Наряду с прямым антиоксидантным эффектом гормон действует как вторичный антиоксидант. Он стимулирует активность глутатион-пероксидазы, которая переводит перекись водорода в воду, активирует супероксиддисмутазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, а также угнетает активность прооксидантного фермента NO-синтазы. Мелатонин может быть главной молекулой в системе защиты организма от окислительного стресса благодаря нейтрализации перекиси водорода и уничтожению гидроксильных радикалов
Иммуномодулирующая	Рецепторы к мелатонину обнаружены на лимфоцитах и нейтрофилах человека. Мелатонин повышает активность Т-клеток и фагоцитов. Путем увеличения продукции цитокинов, которые вырабатываются Т-хелперами, он усиливает иммунный ответ. Мелатонин повышает уровень интерлейкина-2 и γ -интерферона в лимфоцитах-хелперах T1 и ИЛ-4 в лимфоцитах-хелперах T2, а у моноцитов катализирует выделение интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Доказана возможность синтеза пептидных гормонов и биогенных аминов, таких как серотонин, мелатонин и β -эндорфин в гранулах естественных киллеров
Антистрессорная	Воздействуя одновременно на нейроэндокринную и иммунную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и осуществляет защиту от стресса
Регуляция полового развития	Снижение содержания мелатонина в крови стимулирует выделение гипофизом половых гормонов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (пролактина и окситоцина). Начало полового созревания у людей связано с уменьшением секреции мелатонина. Снижение уровня мелатонина ускоряет половое созревание
Антиканцерогенная	В физиологических дозах мелатонин тормозит рост некоторых линий опухолевых клеток. Оказывает влияние на количество и активность рецепторов к эстрогенам и таким образом может останавливать рост раковых клеток молочной железы
Кардиопротективная	Мелатонин препятствует повышению уровня холестерина и образованию атеросклеротических бляшек на внутренней стенке артерий. Уменьшает содержание общего холестерина и концентрацию в крови атерогенных липопротеинов низкой плотности, способствует снижению артериального давления у больных артериальной гипертензией

мелатонин оказывает выраженное эзофагопротективное действие и усиливает клинический эффект омепразола при совместном использовании [44].

Данный факт позволяет рекомендовать назначение препаратов мелатонина больным с рефрактерной формой заболевания.

Проведенные клинические исследования показали эффективность изолированного применения мелатонина при лечении ГЭРБ, но которая все же уступает терапии ингибиторами протонной помпы (омепразол) [36]. Назначение мелатонина пациентам с ГЭРБ усиливает кровообращение в стенке пищевода, способствует заживлению эрозий, увеличивает содержание простагландина E2, снижает уровень провоспалительных цитокинов (фактор, некротизирующий опухоли альфа, интерлейкина 1β) и повышает уровень противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10), определяющих снижение выраженности болевого синдрома при ГЭРБ [37–39].

Мелатонин и язвенная болезнь (ЯБ). В настоящее время обоснована роль мелатонина в патогенезе ЯБ и ее сезонных обострениях. Доказано, что сезонные обострения ЯБ обусловлены снижением продукции эпифизарного мелатонина [17, 21]. С другой стороны, при неосложненном течении ЯБ наблюдаются компенсаторная гиперплазия и гиперфункция мелатонинпродуцирующих клеток желудка, деятельность которых направлена на ограничение повреждения и заживление язвенного дефекта [14]. У пациентов пожилого возраста, страдающих ЯБ, гиперплазия мелатонинпродуцирующих клеток может отсутствовать, что является предиктором плохого прогноза заболевания [4].

Курсовое лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ранитидином или омепразолом оказывает стимулирующее влияние на продукцию мелатонина в организме [17]. Включение в схему лечения таких больных препарата мелатонина (комбинированная терапия омепразол + мелаксен) повышает степень эффективности противоязвенного лечения по сравнению с монотерапией омепразолом. При этом достоверно улучшаются клинические, морфологические, электронно-микроскопические и иммуногистохимические проявления заболевания [7]. Мелатонин способствует также заживлению идиопатических язв желудка, язв желудка, ассоциированных с *H. pylori*, и язв, индуцированных приемом аспирина [22]. В многочисленных исследованиях установлено, что он обладает антигеликобактерной активностью, обусловленной улучшением показателей местного иммунитета. Таким образом, мелатонин может использоваться в схемах эрадикационной терапии при лечении заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [4, 10, 14].

Мелатонин и воспалительные заболевания кишечника. При указанных заболеваниях отмечается гиперплазия мелатонинпродуцирующих клеток кишечника и увеличение концентрации сывороточного мелатонина [24]. Повышение экспрессии мелатонина связано с компенсаторным характером и направлено на ограничение воспалительного процесса в организме [6]. Во

многих исследованиях показано, что включение мелатонина в схему лечения воспалительных заболеваний кишечника сопровождается повышением клинической эффективности терапии данной группы заболеваний [18, 25, 50].

Мелатонин при циррозе печени и панкреатитах. В ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с циррозом печени класса А по Чайльду–Пью наблюдается увеличение уровня мелатонина в сыворотке крови, ассоциированное с активацией механизмов адаптации, направленных на нейропротекцию. В свою очередь, у больных циррозом классов В и С по Чайльду–Пью выявляется значительное снижение уровня сывороточного мелатонина, что ведет к появлению и нарастанию энцефалопатии [23]. Полученные данные позволяют рекомендовать препараты мелатонина в качестве нейропротективного средства у пациентов с циррозом печени.

Мелатонин увеличивает секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, оказывает протективный эффект на ткань железы. В проведенных клинических исследованиях установлено, что мелатонин способен предотвращать развитие панкреатита [32]. Предшественник мелатонина L-триптофан и сам мелатонин ослабляют выраженность острого панкреатита и защищают от органических повреждений, вызванных острым воспалением ткани поджелудочной железы [33].

Мелатонин и опухолевые заболевания ЖКТ. У таких больных мелатонин улучшает деятельность Т-хелперов посредством влияния на экспрессию ряда цитокинов (интерлейкины-2, -6, -10, -12, интерферон γ) [48]. На примере рака желудка показано, что мелатонин способен ингибировать экспрессию молекул CD4+ и CD25+ регуляторными лимфоцитами и фактора FOXP3 в ткани опухоли. Указанными эффектами объясняется ингибирующее влияние мелатонина на рост новообразований [40].

Мелатонин способен ингибировать ангиогенез опухоли, поддерживать внутриклеточный уровень глутатиона и регулировать баланс между митозами и апоптозом, принимать участие в клеточном цикле. Он оказывает влияние на экспрессию эстрогеновых рецепторов, факторов роста, увеличивает щелевые контакты между клетками, является антиоксидантом. При развитии злокачественных новообразований сывороточный уровень мелатонина, как правило, понижается. Уменьшается его экспрессия в опухолевой ткани. При этом экспрессия рецепторов мелатонина увеличивается (MT1, MT2) [29]. Показано, что при опухолевых заболеваниях ЖКТ количество мелатонинпродуцирующих клеток снижается, что может свидетельствовать об истощении компенсаторных механизмов организма в борьбе с распространением опухоли [18].

Результаты исследований клинического эффекта мелатонина у пациентов с колоректальным

раком несут противоречивый характер [28]. Тем не менее, получены убедительные данные об увеличении выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярным раком на фоне терапии мелатонином [52]. Кроме того, мелатонин снижает степень токсичности ряда противоопухолевых средств, используемых для лечения рака печени. При этом действие противоопухолевых препаратов (доксирубин) усиливается посредством нарастания апоптоза в клетках опухоли и снижения их пролиферации [27].

При исследовании действия мелатонина у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы выявлено, что он ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста [41]. Пероральное назначение мелатонина является одной из мер канцеропревенции [34].

Мелатонин при функциональных заболеваниях ЖКТ

У пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) наблюдаются гиперплазия и гиперфункция мелатонинпродуцирующих клеток, располагающихся в слизистой оболочке кишечника [13]. Соответственно у больных с функциональной диспепсией (ФД) отмечаются гиперплазия и гиперфункция клеток, продуцирующих мелатонин, в слизистой оболочке желудка [30]. При ФД и СРК обнаруживается достоверное снижение уровня эндогенного мелатонина, сопровождаемое увеличением продукции провоспалительных цитокинов. Степень указанных сдвигов в значительной мере коррелирует с выраженностью органных и системных проявлений как при СРК, так и при ФД [19, 43].

Несмотря на отсутствие патогномичных морфологических отклонений, у пациентов с СРК определяются воспалительные изменения, нарушение слизеобразования, дистрофические изменения и разрушение щеточной каемки призматических клеток, возможны кровоизлияния, истончение или утолщение сосудистых клеток, набухание эндотелия, усиливаются процессы пролиферации и апоптоза колоноцитов [13]. Применение мелато-

нина у этих больных существенно повышает качество их жизни за счет улучшения психического статуса, снижает клинические и морфологические проявления заболевания [1, 3]. Аналогичные клинико-морфологические эффекты наблюдаются при применении мелатонина у пациентов с ФД [47].

Выраженный клинический эффект, оказываемый мелатонином при лечении больных с функциональными заболеваниями ЖКТ, связывают с антиноцицептивным действием препарата у пациентов с висцеральной гиперчувствительностью, лежащей в основе развития данной группы болезней [42]. Мелатонин ингибирует также моторику ЖКТ, что может иметь патогенетическое значение при лечении СРК с диареей [51].

Соответствующие клинические результаты получены у больных с билиарной дисфункцией, которым в составе схемы терапии назначены препараты мелатонина. Исследователи констатировали более заметное снижение болевого синдрома и улучшение психического статуса у таких пациентов [12].

Заключение

В многочисленных исследованиях показано, что при функциональных заболеваниях и на начальных этапах развития органических заболеваний ЖКТ развивается гиперплазия клеток, продуцирующих мелатонин, что связано с адаптивными реакциями организма. Прогрессирование органической патологии, возникновение злокачественных новообразований сопровождается гипоплазией мелатонинпродуцирующих клеток и соответственно понижением экспрессии мелатонина, что свидетельствует об истощении компенсаторных процессов.

Мелатонин обладает различными биологическими эффектами — антиоксидантным, противоопухолевым, противовоспалительным, иммуномодулирующим, адаптогенным и обезболивающим. Наличие указанные свойств, направленных на адаптацию организма к физиологическим и патологическим стимулам, позволяет рекомендовать мелатонин при различных группах заболеваний в качестве патогенетического лечения в составе основных схем терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Беснятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голыченко. М.: Медпрактика-М, 2009. - 100 с. [Bespyatykh A.Yu., Brodsky V.I., Burlakova O.V. et al. Melatonin: the theory and practice / Under the ed.: S.I. Rapoport, V.A. Golichenkov. M.: Medpraktika-M, 2009. - 100 p.]
2. Голубев А.В. Биохимия продления жизни. Успехи репонтологии 2003; 12:57-76. [Golubev A.V. Biochemistry of extension of life. Achievements of gerontology of 2003; 12:57-76.]
3. Гриневич В.Б., Симаненков В.И., Успенский Ю.П. и др. Синдром раздраженного кишечника: клиника, диагностика, лечение. СПб, 2000. - 60 с. [Grinevich V.B., Simanenkova V.I., Uspensky Yu.P. et al. Irritable bowel syndrome: clinical presentation, diagnosis, treatment. SPb, 2000. - 60 p.]
4. Исламова Е.А. Особенности клиники, диагностики, лечения ЯБЖ и ДПК у пациентов различного возраста:

- Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2010. — 42 с. [Islamova Ye.A. Features of clinical presentation, diagnosis, treatment of PUS and PUD at patients of various age: Author's abstract MD degree thesis. Volgograd, 2010. - 42 p.]
5. *Каменир В.М.* Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сучасна гастроентерологія 2009; 2:125-8. [Kamenir V.M. Role of nitric oxide and melatonin in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Suchasna gastroenterologiya 2009; 2:125-8.]
 6. *Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М.* и др. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки: клинко-морфологические сопоставления. Тер арх 2000; 2:32. [Kozlova I.V., Osadchuk M.A., Kvetnoy I.M. et al. APUD-cells and mast cells at chronic inflammatory bowel diseases: clinical and morphological comparisons. Ter arkh 2000; 2:32.]
 7. *Малиновская Н.К.* Мелатонин и язвенная болезнь: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. — 48 с. [Malinovskaya N.K. Melatonin and peptic ulcer: Author's abstract PhD degree thesis. M., 1998. - 48 p.]
 8. *Малиновская Н.К.* Мелатонин: вчера, сегодня, завтра. Клин мед 2002; 6:71-3. [Malinovskaya N.K. Melatonin: yesterday, today, tomorrow. Klin med 2002; 6:71-3.]
 9. *Малиновская Н.К.* Мелатонин и функции желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15(5):73-9. [Malinovskaya N.K. Melatonin and gastrointestinal tract function. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2005; 15(5):73-9.]
 10. *Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И.* и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Клин мед 2006; 1:5-11. [Malinovskaya N.K., Komarov F.I., Rapoport S.I. et al. Melatonin in treatment of duodenal peptic ulcer. Klin med 2006; 1:5-11.]
 11. *Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И.* и др. Антихеликобактерные эффекты мелатонина. Клин мед 2007; 3:40-3. [Malinovskaya N.K., Rapoport S.I., Zhernakova N.I. et al. Anti-*H. pylori* effects of melatonin. Klin med 2007; 3:40-3.]
 12. *Опарин А.А.* Влияние мелатонина на эффективность лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом. Сучасна гастроентерологія 2008; 2(40):27-9. [Oparin A.A. Efficacy of melatonin on treatment of patients with postcholecystectomy syndrome. Suchasna gastroenterologiya 2008; 2(40):27-9.]
 13. *Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В., Кветной И.М.* Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(1):38-44. [Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A.V., Kvetnoy I.M. Pathogenetic aspects of clinical variants of irritable bowel syndrome from standpoints of disorders of diffuse endocrine system and colonocyte regeneration. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(1):38-44.]
 14. *Осадчук А.М., Осадчук М.А., Исламова Е.А., Кветной И.М.* Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(4):19-24. [Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Islamova E.A., Kvetnoy I.M. The role of diffuse endocrine system and stomach epithelial cell homeostasis in development of duodenal peptic ulcer. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(4):19-24.]
 15. *Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е.* и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):35-40. [Osadchuk M.A., Kalinin A.V., Lipatova T.E. et al. The role of diffuse neuroendocrine system in pathogenesis and outcomes of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):35-40.]
 16. *Осадчук М.А., Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М.* Клинические формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические, функциональные и морфофункциональные особенности. Мед альманах 2011; 2:53-8. [Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Balashov D.V., Kvetnoy I.M. Clinical forms of gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, functional and morphofunctional features. Med almanakh 2011; 2:53-8.]
 17. *Расулов М.И.* Эндоскопические и электрогастрографические особенности сезонного течения язвенной болезни 12-перстной кишки.: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. — 163 с. [Rasulov M.I. Endoscopic and electrogastrographic features of seasonal course of duodenal peptic ulcer disease: MD degree thesis. M., 1988. - 163 p.]
 18. *Рахимова О.Ю.* Роль и место мелатонина в патогенезе и лечении воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. — 45 с. [Rakhimova O.Yu. The role and place of melatonin in a pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: Author's abstract PhD degree thesis. M., 2010. - 45 p.]
 19. *Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю.* и др. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Бюллетень Волгоградского науч центра РАМН 2008; 4:44-6. [Rodionova O.N., Trubina N.V., Reutova E.Yu. et al. The neurohumoral and cytokine imbalance at functional gastrointestinal diseases. Bulletin Volgograd nauch Russian Academy of Medical Science center 2008; 4:44-6.]
 20. *Старостин Б.Д.* Мелатонин в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2011; 2:3-85. [Starostin B.D. Melatonin in treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology of St. Petersburg 2011; 2:3-85.]
 21. *Хараян Л.В.* Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в различные сезоны года по данным клинко-инструментального обследования больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. — 25 с. [Kharayan L.V. The course of duodenal peptic ulcer disease at the various seasons of year according to clinical and instrumental investigation: Author's abstract MD degree thesis. M., 1988. - 25 p.]
 22. *Celinski K., Konturek P.C., Konturek S.J., et al.* Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans. J Physiol Pharmacol 2011; 62(5):521-6.
 23. *Chojnacki C., Walecka-Kapica E., Klupińska G., et al.* Serotonin and melatonin secretion and metabolism in patients with liver cirrhosis. Polskie archiwum medycyny wewnętrznej 2012; 122(9):392-7.
 24. *Chojnacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Kulig G., et al.* Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2013; 19(23):3602-7.
 25. *Chojnacki C., Wisniewska-Jarosinska M., Walecka-Kapica E., et al.* Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. J Physiol Pharmacol 2011; 62:327-34.
 26. *Demirdağ A., Nazıroğlu M., Ünal G.Ö.* Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. Metab Brain Dis 2016 Jul 20. [Epub ahead of print].
 27. *Fan L.L., Sun G.P., Wei W., et al.* Melatonin and doxorubicin synergistically induce cell apoptosis in human hepatoma cell lines. World J Gastroenterol 2010; 16:1473-81.
 28. *Glenister R., McDaniel K., Francis H., et al.*

- Therapeutic actions of melatonin on gastrointestinal cancer development and progression. *Translational Gastrointest Cancer* 2013; 2(1):11-20.
29. Han Y., Demorrow S., Invernizzi P., et al. Melatonin exerts by an autocrine loop antiproliferative effects in cholangiocarcinoma: Its synthesis is reduced favoring cholangiocarcinoma growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:623-33.
30. Harasiuk A., Klupińska G., Walecka-Kapica E., et al. Secretion of serotonin and melatonin in patients with functional dyspepsia. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22(131):336-40.
31. Huether G. Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 31(719):146-58.
32. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res* 2005; 38:73-83.
33. Jaworek J., Szklarczyk J., Jaworek A.K., et al. Protective effect of melatonin on acute pancreatitis. *Int J Inflamm* 2012, Article ID173675:8 p.
34. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res* 2005; 38(2):73-83.
35. Jung B., Ahmad N. Melatonin in cancer management: Progress and promise. *Cancer Res* 2006; 66:9789-93.
36. Kandil T.S., Mousa A.A., El-Gendy A.A., et al. The potential therapeutic effect of melatonin in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterology* 2010; 10(7):1.
37. Konturek S.J., Brzozowski I. Role of COX-2 and PGE-2 system in gastric ulcer healing effects of proton pump inhibitors, histamine-H₂ antagonists and melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(2):67.
38. Konturek S.J., Brzozowski I., Konturek P.C., et al. Role of melatonin in appear gastrointestinal. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58(6):23-52.
39. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski I. Localisation and biological activities of melatonin in infant and diseased gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007; 57(3):381-405.
40. Liu H., Xu L., Wei J.E., et al. Role of CD4+ CD25+ regulatory T cells in melatonin-mediated inhibition of murine gastric cancer cell growth in vivo and in vitro. *Anat Rec (Hoboken)* 2011; 294:781-8.
41. Lv D., Cui P.L., Yao S.W., et al. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells. *Chin J Cancer Res* 2012; 24(4):310-6.
42. Mickle A., Sood M., Zhang Z., et al. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: A centrally mediated process. *Pain* 2010; 149:555-64.
43. Moustafa E.F., Hassany S.M., Mohsen E.A., et al. Serum nocturnal melatonin in neoplastic and non-neoplastic (non erosive) upper gastrointestinal disorders. *J Am Sci* 2012; 8(10):490-8.
44. Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C. Antioxidative capacity of melatonin // *Handbook of Antioxidants*. 2nd ed / Eds Cadenas E., Packer L., Dekker M. N Y, 2002:565-613.
45. Shibata S., Satake N., Takagi T., et al. Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery. *Gen Pharmacol* 1989; 20:677-80.
46. Sjöblom M., Jedstedt G., Flemström G. Peripheral melatonin mediates neural stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2001; 108(4):625-33.
47. Song G.H., Leng P.H., Gwee, K.A., et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54:1402-7.
48. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A., et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011; 5:109-23.
49. Tanahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2003; 38(5):421-30.
50. Terry P.D., Villinger F., Bubenik G.A., et al. Melatonin and ulcerative colitis: Evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:134-40.
51. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K., et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58(6):97-105.
52. Yan J.J., Shen F., Wang K., et al. Patients with advanced primary hepatocellular carcinoma treated by melatonin and transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1:183-6.

Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита

Е.А. Лосик, Л.С. Селиванова, Т.В. Антонова, Т.Л. Лапина,
А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis

Ye.A. Losik, L.S. Selivanova, T.V. Antonova, T.L. Lapina, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin

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

Цель исследования. Конкретизировать морфологические признаки аутоиммунного гастрита (АИГ) и уточнить возможности морфологического диагноза заболевания.

Материал и методы. Материалом послужили гастробиоптаты 8 больных, полученные при рутинной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое исследование с антителом к хромогранину А.

Результаты. В работе приводится морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита, в том числе у пациентов, первоначальный диагноз у которых был установлен морфологически по результатам исследования биопсийного материала, в отличие от пациентов, у которых аутоиммунный гастрит диагностирован на основании обнаружения в сыворотке крови повышенного уровня антител к париетальным клеткам желудка. Описывается возможность обнаружения полипов или псевдополипов во время ЭГДС, которые при морфологическом исследова-

Aim of investigation. To specify morphological features of autoimmune gastritis (AIH) and to indicate options for morphological diagnosis of this disease.

Material and methods. The gastric biopsy specimens of 8 patients received at routine esophagogastroduodenoscopy (EGDS) were investigated. Biopsy specimens were processed by the standard technique. Serial sections were stained by hematoxyline and eosine, and immunohistochemical standing with anti-chromogranin A antibodies serum.

Results. Morphological features of autoimmune gastritis, including cases with primary morphological diagnosis in contrast to the cases with primary serological diagnosis by anti-parietal cells antibodies are presented. The options of polyps or pseudopolyps detection at upper endoscopy are described which at morphological investigation correspond to sites of noninvolved mucosa of the body of stomach or hyperplastic foveolar layer. AIH can be characterized by metaplastic and non-metaplastic atrophy (intestinal and pseudo-pyloric metaplasia), pancreatic metaplasia, inflammatory infiltration with glandular epithelium destruction and T-lymphocyte

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Селиванова Лилия Сергеевна — аспирант кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних
болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии
им. А.И. Струкова ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Tertychny Alexander S — MD, PhD, professor, Strukov chair of pathological anatomy, «Sechenov First Moscow state
medical university». Contact information: atertychnyy@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, Scientific
and research center, Sechenov First Moscow state medical university

Поступила: 01.04.2016/Received: 01.04.2016

нии соответствуют участкам сохранной слизистой оболочки тела желудка или гиперплазированному фовеолярному слою.

АИГ может характеризоваться метапластической и неметапластической атрофией (кишечной и псевдопилорической метаплазией), панкреатической метаплазией, воспалительной инфильтрацией с разрушением эпителия желез и эмпериполозом Т-лимфоцитов, а также псевдолипоматозом в зонах лимфоидных скоплений и гиперплазией нейроэндокринных клеток.

Заключение. Представленные диагностические признаки у больных аутоиммунным гастритом могут сочетаться, что характерно именно для этой нозологической формы. В сложных случаях при подозрении на АИГ иммуногистохимическая реакция с хромогранинном А помогает диагностировать гиперплазию нейроэндокринных ECL-клеток, уточнить ее вариант и подтвердить диагноз.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофия, гиперплазия нейроэндокринных клеток.

emperipolosis, as well as by lipomatosis in lymphoid accumulations and neuroendocrine cell hyperplasia.

Conclusion. Presented diagnostic features at autoimmune gastritis can be combined that is characteristic for this disease entity. In difficult cases at suspicion for AIH immunohistochemical staining for chromogranin A helps to diagnose neuroendocrine ECL cell hyperplasia, to specify its variant and to confirm the diagnosis.

Key words: autoimmune gastritis, atrophy, hyperplasia of neuroendocrine cells.

Для цитирования: Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):13-20

For citation: Losik Ye.A., Selivanova L.S., Antonova T.V., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):13-20

Аутоиммунный гастрит (АИГ) является одним из основных этиологических типов гастрита в модифицированной Сиднейской системе [1]. В связи с высокой распространенностью инфекции *Helicobacter pylori* внимание исследователей все больше привлекают течение и последствия по сути инфекционного воспаления, в то время как изучение АИГ отошло на второй план. Однако в последние годы были опубликованы работы, которые проливают свет на особенности патогенеза, морфологической картины и течения указанного заболевания [2], что говорит об актуальности этой нозологической формы.

Цель исследования состояла в конкретизации морфологических признаков аутоиммунного гастрита и уточнении возможностей морфологического диагноза данной патологии.

Материал и методы исследования

Предпосылкой настоящего исследования было изучение когорты пациентов, у которых был найден диагностически значимый титр антител к париетальным клеткам, а их серологические маркёры (пепсиногены и гастрин) свидетельствовали о развитии разной степени выраженности атрофических изменений в теле желудка [3]. Интересно отметить, что развернутой классической картины АИГ при морфологическом исследовании выявля-

но не было. У большинства больных мы обнаружили характерные начальные изменения, что не противоречит мировому опыту. Эти изменения включали поверхностную и мультифокальную лимфоплазмочитарную инфильтрацию с примесью эозинофилов и тучных клеток, образование очаговых лимфоидных скоплений, а также «псевдогипертрофию» париетальных клеток. Обращает внимание и факт поражения антрального отдела желудка, что не характерно для АИГ [4].

По результатам наших наблюдений поражение антрального отдела в той или иной степени было выявлено у всех обследованных, что свидетельствовало о возможном предшествующем поражении инфекцией *H. pylori* у пациентов с АИГ. Исчезновение *H. pylori* было связано как с эрадикационной терапией в анамнезе, так и с прогрессированием атрофического гастрита тела желудка.

Проведенная работа выявила также ряд трудностей в диагностике АИГ и проведении морфологического исследования. Основной проблемой, на наш взгляд, представлялось правильное взятие и маркировка биоптатов при эндоскопическом исследовании. В дальнейшем мы продолжили наблюдение за пациентами с целью раннего распознавания поздних осложнений АИГ, таких как дефицит витамина В₁₂ и железа, развитие нейроэндокринной опухоли (карциноида) и аденокарциномы желудка.

За период с 2013 по 2015 г. нами было выявлено 8 новых случаев АИГ, в которых первоначальный диагноз был установлен морфологически по результатам исследования биопсийного материала. В подавляющем большинстве среди пациентов были женщины (7 из 8) в возрасте от 46 до 78 лет. Материалом послужили гастробиоптаты, полученные при рутинной *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС). Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили *иммуногистохимическое* (ИГХ) исследование с антителом к хромогранину А.

Результаты исследования

В качестве примера морфологического установления диагноза АИГ приводим следующее наблюдение. У пациентки К. 46 лет во время проведения ЭГДС были взяты 3 биоптата, которые были направлены на гистологическое исследование в одном контейнере — диагноз направления «формирующийся полип желудка». При гистологическом исследовании выявлен хронический активный атрофический гастрит тела желудка с фокусами кишечной метаплазии в 2 из 3 биоптатов (до 5% площади биоптата), выраженной неметапластической атрофией желез, относительной гиперплазией фовеолярного слоя и крупными лимфоидными фолликулами (рис. 1). Преобладающим вариантом атрофии явилась псевдопилорическая метаплазия.

Удалось выделить дополнительные характеристики, которые встретились нам при аутоиммунном гастрите и которые могут помочь в постановке правильного диагноза. Панкреатическая метаплазия характеризовалась появлением клеток с зернистой апикальной цитоплазмой и базофильной цитоплазмой в основании клеток. Подобные клетки формировали ацинарные структуры и даже дольки, морфологически неотличимые от ацинарных клеток поджелудочной железы (панкреатическая ацинарная метаплазия). Псевдолипоматоз в участках лимфоидной ткани характеризовался появлением вакуолей, напоминающих жировые клетки. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация с разрушением эпителия желез и признаками эмбриоплезии видна на рис. 2 и 3.

Указанные выше морфологические изменения в *слизистой оболочке* (СО) тела желудка носили очаговый характер и сочетались с относительно сохранной слизистой, эндоскопически такие изменения описывали как полипы. В одном из наших наблюдений эндоскопистом было высказано даже предположение о болезни Менетрие.

Используя данные морфологические признаки, нам удалось подтвердить АИГ у мужчины в возрасте 37 лет, у которого изменения в теле желудка

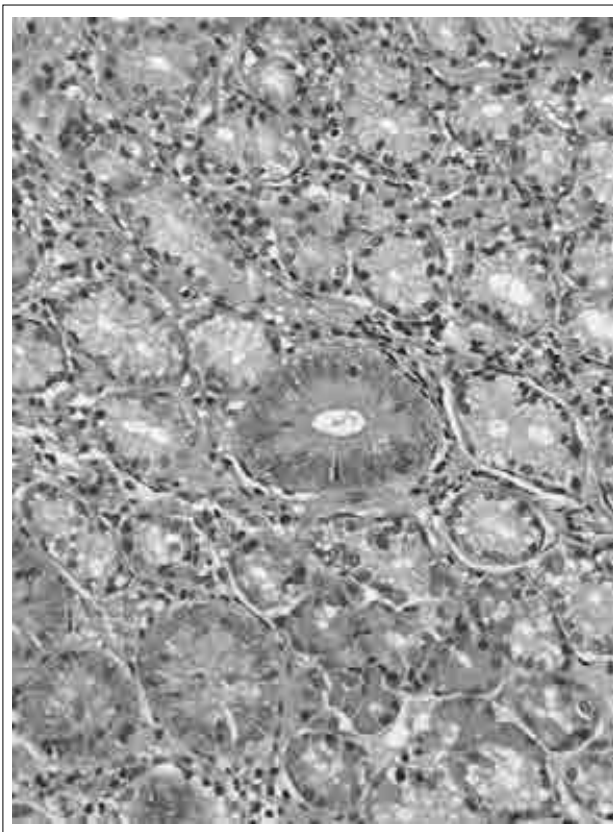


Рис. 1. Аутоиммунный гастрит с фокусами кишечной метаплазии, распространенной псевдопилорической метаплазией и участками панкреатической метаплазии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Autoimmune gastritis with foci of intestinal metaplasia extended by pseudo-pyloric metaplasia and sites of pancreatic metaplasia. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 200$

возникли в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, целиакия, микроскопический лимфоцитарный илеит и колит).

При пересмотре материала группы пациентов, сформированной на основании обнаружения антител к париетальным клеткам в сыворотке крови, оказалось, что в 2 случаях, в которых первоначально мы не могли точно определить с местом взятия биоптатов (нельзя было полностью исключить взятие биоптатов из малой и большой кривизны на границе антрального и фундального отделов, когда такой тип желез не является патологией) и поэтому предполагали минимальные изменения, возможно имела место псевдопилорическая метаплазия.

В одном случае (пациентка 70 лет) были выполнены повторные множественные биопсии на протяжении 3-летнего периода наблюдения и таким образом мы располагали данными морфологического исследования в динамике. Биоптаты, взятые из тела желудка при первоначальном обра-

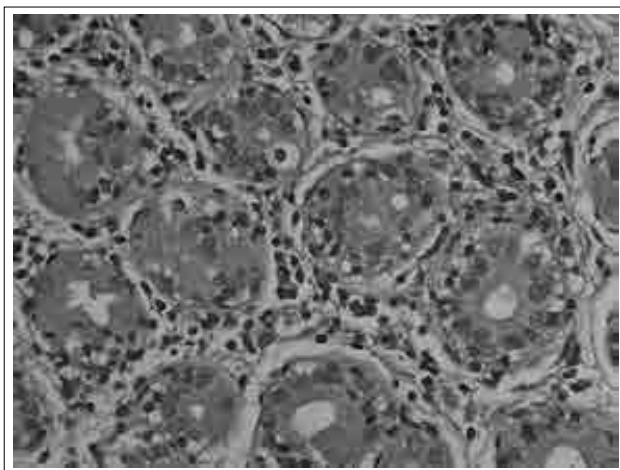


Рис. 2. Перигландулярная лимфоцитарная инфильтрация с разрушением эпителия желез и признаками эмперипоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Periglandular lymphocytic infiltration with glandular epithelium destruction and signs of emperipolesis. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 400$

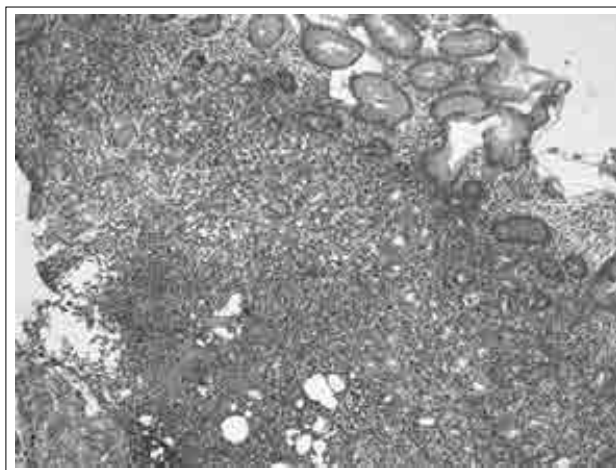


Рис. 3. Липоматоз собственной пластинки в зоне лимфоидного фолликула в виде появления вакуолей, напоминающих жировые клетки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 3. Lipomatosis of lamina propria of lymphoid follicle zone in vacuole-formation pattern resembling lipoblasts. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 40$



Рис. 4. Гиперплазия фовеолярного слоя с наличием высокого цилиндрического покровно-ямочного эпителия и слизистых желез. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. Foveolar layer hyperplasia with the presence of high cylindrical tegumental epithelium and mucosal glands. Hematoxyline and eosine stain, magnification $\times 100$

щении в клинику, были представлены исключительно фовеолярной зоной СО (рис. 4). После подтверждения клинического диагноза и информирования эндоскопистов о нем были получены данные, подтверждавшие атрофический аутоиммунный гастрит морфологически.

У 2 больных морфологическая картина оказалась стабильной на протяжении 2-летнего периода наблюдения.

Особо следует подчеркнуть, что кишечная метаплазия не является доминирующим вариантом атрофии. В наших наблюдениях она составляла не более 30% и относилась к 1 типу. Отмечалось явное преобладание неметапластической псевдопилорической метаплазии, которая имеет наибольшее распространение и полностью замещает специализированные железы тела желудка, что может вызвать неправильную трактовку обнаруженных изменений. Поэтому важно обращать внимание на сочетание разных метапластических, воспалительных и структурных изменений как характерный признак АИГ, поскольку эти изменения редко встречаются сами по себе, а тем более сочетаются в одном биоптате.

Для выявления некрэндокринной гиперплазии, которая может сочетаться с АИГ, проведено ИГХ-исследование с антителом к хромогранину А. Была обнаружена диффузная гиперплазия нейроэндокринных клеток желез, которые позитивно окрашивались в реакции с хромогранинном А. При АИГ одновременно с выраженным повышением количества позитивно-окрашенных клеток и нарушением структуры желез отмечалось появление очагов линейной и гнездовой гиперплазии. Мы также обратили внимание на позитивное прокрашивание окружающей слизистой оболочки в виде так называемого позитивного фона (рис. 5 и 6).

Обсуждение результатов исследования

Проведенное нами исследование позволяет конкретизировать представление о морфологических изменениях у пациентов с АИГ в реальной прак-

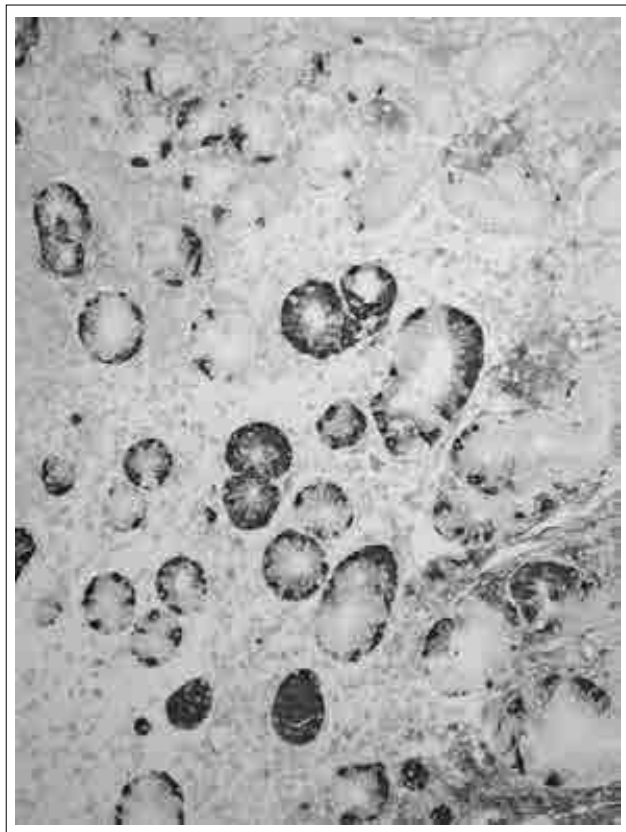


Рис. 5. Гиперплазия нейроэндокринных клеток с наличием очагов линейной и гнездовой гиперплазии. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 200$

Fig. 5. Neuroendocrine cell hyperplasia with foci of linear and nest hyperplasia. IHC-reaction with anti-chromogranin A antibodies, magnification $\times 200$

тике. Немаловажным оказался поиск дополнительных изменений в слизистой оболочке желудка, что дает возможность диагностировать АИГ еще до выявления клинических проявлений заболевания. Отрадным является факт практически параллельного поиска дополнительных морфологических критериев АИГ со стороны исследователей различных стран, что свидетельствует о повышении интереса к данной проблеме. С. Langner и I. Naywood опубликовали наблюдение псевдополипов на фоне атрофического аутоиммунного гастрита [5]. Впервые псевдополипы были описаны немецкими исследователями в 1989 г. у 5 больных, в том числе у 4 с АИГ [6]. Очевидна необходимость оценки не только измененного участка, в данном случае полипа, но и окружающей слизистой, что позволяет дифференцировать атрофические изменения от собственно полипов желудка [6, 7].

К дополнительным проявлениям АИГ, которые встретились нам при аутоиммунном гастрите и которые могут помочь в постановке правильного диагноза, относилась панкреатическая ацинарная метаплазия, характеризующаяся появле-

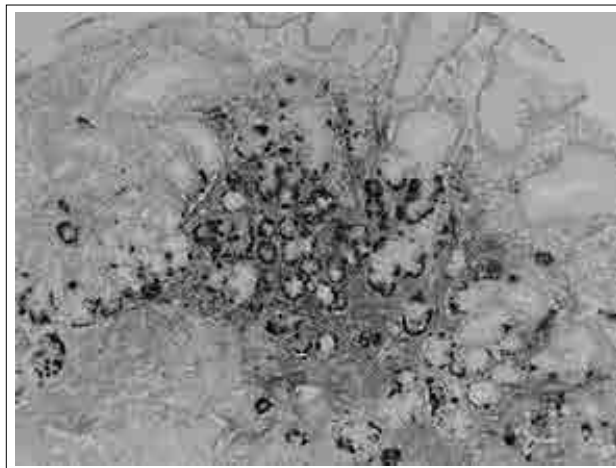


Рис. 6. Позитивное прокрашивание окружающей собственной пластинки слизистой оболочки в зоне гиперплазии нейроэндокринных клеток имеет ограниченный характер и не является проявлением так называемого позитивного фона. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 100$

Fig. 6. Positive staining of surrounding lamina propria in zone of limited neuroendocrine cell hyperplasia without signs of so-called positive background. IHC-reaction with anti-chromogranin A antibodies, $\times 100$

ем клеток с зернистой апикальной цитоплазмой и базофильной цитоплазмой в основании клеток. Первым на появление подобного типа метаплазии в желудке обратили внимание С. Doglioni и соавт. в 1993 г., когда панкреатическая метаплазия была обнаружена в 84 из 8430 текущих биопсий и в 17 из 126 случаев гастрэктомий [8]. Авторы работы продемонстрировали статистически подтвержденную связь выявления данных очагов с хроническим гастритом и частое одновременное обнаружение очагов псевдопилорической и кишечной метаплазии. Клетки при панкреатической метаплазии формируют ацинарные структуры и даже дольки, которые морфологически неотличимы от ацинарных клеток поджелудочной железы, а иммуногистохимически в них выявлялись липаза, трипсиноген и в 75% случаев альфа-амилаза, в связи с чем многие исследователи трактовали их как гетеротопию ткани поджелудочной железы в слизистую оболочку желудка [9]. На сегодняшний день большинство ученых склоняются к метапластической природе подобных очагов [10].

Псевдолипоматоз собственной пластинки СО в участках лимфоидной ткани характеризовался появлением вакуолей, напоминающих жировые клетки. Такие изменения редко находят в биопсийном материале слизистой желудка. По данным литературы, псевдолипоматоз был обнаружен в 27 случаях за 5-летний период наблюдения и в одном наблюдении из 210 [11]. В работе S. Srivastava и соавт. псевдолипоматоз обнаружен у больных с выраженной атрофией в теле желудка, у одного из которых была диагностирована пернициозная

анемия [12]. Подобные находки пытались связать с пневматозом, в частности толстой кишки; в желудке же попадание воздуха большинство авторов рассматривают как артефакт, вероятно, связанный с эндоскопическим исследованием и/или взятием биоптата [13]. По нашему мнению, изменения СО желудка у пациентов с АИГ predisполагают к развитию псевдолипоматоза собственной пластинки.

Очаговая лимфоцитарная инфильтрация с разрушением эпителия желез и признаками эмпириоплеза достаточно хорошо выявляются при ИГХ-исследовании в реакции с пан-Т-клеточным маркером CD3, при этом большинство лимфоцитов относятся к CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам [9].

Обнаружение диффузной гиперплазии энтерохромаффинных (ECL) клеток, выявляемых при проведении ИГХ-исследования в реакции с хромогранном А, может служить диагностическим признаком, подтверждающим диагноз АИГ [4]. Она развивается в результате повышения выработки гастрина гастринпродуцирующими G-клетками антрального отдела желудка в ответ на отсутствие выработки соляной кислоты и ахлоргидрию. Изменения в виде псевдогипертрофии париетальных клеток являются достаточно чувствительным морфологическим признаком повышения уровня гастрина в сыворотке крови. Подобные изменения наблюдаются у больных АИГ с наличием антител к париетальным клеткам и начальными морфологическими проявлениями в СО тела желудка [2, 14].

Для подтверждения взятия биоптата из антрального отдела желудка возможно проведение иммуногистохимического исследования с антителами к гастрину. В теле желудка результаты окрашивания будут негативные. Можно использовать и универсальный нейроэндокринный маркер — хромогранин А, который в антральном отделе будет окрашивать клетки, расположенные в шеечном отделе желез, с появлением так называемой G-полосы.

В теле желудка в норме ECL-клетки располагаются по ходу всей трубчатой фундальной железы. На начальных стадиях развития АИГ их количество увеличивается, но сохраняется нормальный характер распределения [7]. При АИГ одновременно с резким повышением количества позитивно-окрашенных клеток и нарушением структуры желез отмечается появление очагов линейной и гнездовой гиперплазии ECL-клеток.

Линейная гиперплазия диагностируется при обнаружении 5 и более последовательно расположенных позитивно-окрашенных клеток, гнездовая, или микронодулярная, — при выявлении очаговых скоплений не более 5 ECL-клеток. В случае обнаружения 5 и более подобных микроузелков говорят об аденоматозной гиперплазии, а при

слиянии узелков, размеры которых не превышают 150 мкм, о нейроэндокринной дисплазии. Высокодифференцированную нейроэндокринную опухоль или карциноид диагностируют при обнаружении узелка размером более 5 мм или когда имеет место инвазия клеток за пределы собственной пластинки слизистой в подслизистый слой [2, 15].

Очень часто при АИГ обращает на себя внимание позитивное прокрашивание окружающей слизистой оболочки в виде так называемого позитивного фона, который, по-видимому, может отражать повышенную паракринную активность гиперплазированных ECL-клеток [1].

Классификации OLGA и OLGIM не подходят для диагностики, потому что кишечная метаплазия не является преобладающим типом атрофии. А слизистая оболочка тела с отсутствием главных желез и распространенной псевдопилорической метаплазией может быть расценена морфологом как неправильно маркированная биопсия из антрального отдела.

Адекватная диагностика АИГ продемонстрирована при анализе 4 биоптатов желудка в одном контейнере (методика, предложенная С. Langner, была первоначально предпринята с целью экономии затрат на исследование). Патологоанатом получает по 2 биоптата из антрального отдела и тела желудка. У больных АИГ в антральном отделе изменения или отсутствуют, или обнаруживается реактивный гастрит. Биоптаты из тела желудка в этом случае можно точно отличить и правильно оценить обнаруженные изменения. Такой подход подтвержден многолетней практикой в Университетской клинике Граца, в которую биопсийный материал поступает и из других регионов Австрии. Результаты обобщены в работе, в которой авторы показали достаточно широкий спектр этиопатогенетических форм гастритов и их сочетание у одного и того же больного. В исследованной группе АИГ составил 2,3% и иногда наблюдался в сочетании с пост-геликобактерным гастритом (1,0%) и реактивной гастропатией (0,4%) [16].

Полученные данные согласуются с последними рекомендациями Киотского консенсуса, в котором делается акцент на этиологию гастрита, что имеет первостепенное значение в клинике и непосредственно определяет тактику лечения и наблюдения [17].

Классификация OLGA может служить хорошим дополнением к этиопатогенетической классификации гастритов для выявления пациентов с повышенным риском развития рака желудка, так как именно возможность объективной оценки прогноза при гастрите служит основным предназначением указанной классификации [15, 17]. Применение OLGA для анализа в динамике гистологического материала 562 больных АИГ с нали-

нием антител к париетальным клеткам продемонстрировало, что риск аденокарциномы ассоциирован с III–IV стадиями гастрита, часто у лиц с одновременной инфекцией *H. pylori*. Таким образом, OLGA дает возможность оценить прогрессирование АИГ и выбрать адекватную стратегию вторичной профилактики рака желудка [18]. При этом классификационная система OLGA у пациентов с АИГ не может использоваться для обоснования диагноза аутоиммунного заболевания и оценки риска развития нейроэндокринных опухолей [18, 19].

R.M. Genta и M. Rugge, признавая опасность чрезмерного упрощения подхода к этиологии атрофического гастрита, предлагают выделить три группы пациентов: с «чистым» *H. pylori*-ассоциированным гастритом, который характеризуется пангастритом, мультифокальной метапластической атрофией и отсутствием аутоантител; «чистым» АИГ с метапластической атрофией, ограниченной телом желудка, нормальной слизистой оболочкой антрального отдела и отсутствием *H. pylori*, в том числе в анамнезе; третья группа характеризуется варьированием от минимальной до выраженной метапластической атрофии тела желудка, нормальным или с умеренным воспалением антральным отделом, текущей или анамнестической инфекцией *H. pylori*, наличием аутоантител [18, 20]. В нашей стране сложность интерпретации природы атрофического гастрита с высокой частотой инфекции *H. pylori* очевидна. А.В. Кононов констатирует, что только морфологическими методами дифференцировать аутоиммунный гастрит и геликобактерный гастрит с иммунопатологическим компонентом невозможно [21].

Заключение

В настоящее время, к сожалению, АИГ редко диагностируется и ему уделяется мало внимания в сравнении с *H. pylori*-ассоциированной патологией желудка. Часто это связано с трудностями морфологической диагностики и сложностями в трактовке изменений слизистой оболочки желудка.

АИГ может характеризоваться метапластической и неметапластической атрофией (кишечной и псевдопилорической метаплазией), панкреатической метаплазией, воспалительной инфильтрацией с разрушением эпителия желез и эмпириополозом Т-лимфоцитов, а также липоматозом в зонах лимфоидных скоплений и гиперплазией нейроэндокринных клеток.

Кишечная метаплазия не является преобладающей и обычно не превышает 30% площади биоптатов.

Помимо атрофических изменений в теле желудка эндоскопически могут обнаруживаться полипы или псевдополипы, которые при морфологическом исследовании соответствуют участкам сохранившейся слизистой оболочки тела желудка или гиперплазированному фовеолярному слою.

В сложных случаях при подозрении на АИГ ИГХ-реакция с хромогранином А помогает диагностировать гиперплазию нейроэндокринных ECL-клеток, уточнить ее вариант и подтвердить диагноз.

С практической точки зрения следует обратить внимание на возможную гетерогенность группы больных АИГ по диагностическим подходам с позиций иммунологии и морфологии, а также учитывать вероятность несоответствия клинико-лабораторных и морфологических характеристик.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
2. Coati I., Fassan M., Farinati F., Graham D.Y., Genta R.M., Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42):12179-89.
3. Лосик Е.А., Коньков М.Ю., Лапина Т.Л., Селиванова Л.С., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(1):10-5. [Losik E.A., Kon'kov M.Yu., Lapina T.L., Selivanova L.S., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological features of autoimmune gastritis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(1):10-5.]
4. Torbenson M., Abraham S.C., Boitnott J., Yardley J.H., Wu T. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Mod Pathol* 2002; 15(2):102-9.
5. www.medunigraz.at/engip/case-of-the-month/june-2013
6. Dirschmid K., Sprenger R., Schobel B., Mathis G., Wohlgenannt D. Atrophy of the corpus mucosa of the stomach simulating polyposis. *Z Gastroenterol* 1989; 27:633-7.
7. Jevremovic D., Torbenson M., Murray J.A., Burgart L.J., Abraham S.C. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(11):1412-9.
8. Doglioni C., Laurino L., Dei Tos A.P., de Boni M., Franzin G., Braidotti P., Viale G. Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa. Histology, ultrastructure, immunocytochemistry, and clinicopathologic correlations of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(11):1134-43.
9. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника М.: Триада-Х, 1998. - 496 с. [Aruin L.I., Kapuller L.L.,

- Isakov V.A. Morphological diagnosis of stomach diseases and intestine M.: Triad-X, 1998. - 496 p.]
10. Shi C., Montgomery E. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1591-8.
 11. Stebbing J., Wyatt J.I. Gastric pseudolipomatosis. *Histopathology* 1998; 32:283-4.
 12. Srivastava S., Subramaniam M.M., Guan Y.K., Ming T., Salto-Tellez M. Gastric pseudolipomatosis: biopsy follow-up and immunohistochemical analysis of a rare condition. *Histopathology* 2011; 58(7):1177-8.
 13. Alper M., Akcan Y., Belini O.K., et al. Gastric pseudolipomatosis, usual or unusual? Re-evaluation of 909 endoscopic gastric biopsies *World J. Gastroenterol* 2003; 9:2846-8.
 14. Азанчевская С.В., Иванова В.Ф., Новикова В.П., Аничков Н.М., Антонов П.В. Связь морфологических особенностей париетальных клеток желудка с концентрацией аутоантител к H^{+}/K^{+} -АТФазе при хроническом гастрите. *Арх пат* 2009; 1:18-23. [Azanchevskaya S.V., Ivanova V.F., Novikova V.P., Anichkov N.M., Antonov P.V. Relation of morphological features of stomach parietal cells to concentration of anti- H^{+}/K^{+} -ATPase autoantibodies at chronic gastritis. *Arkh pat* 2009; 1:18-23.]
 15. Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis - pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(9):529-41.
 16. Wolf E.M., Plieschmegger W., Geppert M., Wigglinghaus B., Höss G.M., Eherer A., Schneider N.I., Hauer A., Rehak P., Vieth M., Langner C. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014; 46(5):412-8.
 17. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64(9):1353-67.
 18. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Zorzetto V., Maddalo G., Realdon S., de Bernard M., Betterle C., Cappellesso R., Pennelli G., de Boni M., Farinati F. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(12):1460-6.
 19. Rugge M., Fassan M., de Boni M., Farinati F. Letter: gastric atrophy as a precursor of gastric cancer - authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:605.
 20. Genta R.M., Rugge M. Atrophic gastritis in the arctic. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(9):1601-3.
 21. Кононов А.В. Болезни органов пищеварения // Патологическая анатомия: Национальное руководство / Под. ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1264 с. [Kononov A.V. Digestive diseases//Pathological anatomy: National leaders / Under. ed.: M.A. Paltsev, L.V. Kaktursky, O.V. Zayratyants. M.: GEOTAR-Media, 2011. - 1264 p.]

Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастродуоденальной зоны

О.Н. Сулаева¹, П.Г. Кондратенко², В.Ю. Делий¹, С.О. Жариков²

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет

²Кафедра хирургии и эндоскопии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Impact of inflammation on recurrent gastroduodenal ulcer bleeding

O.N. Sulaeva¹, P.G. Kondratenko², V.Yu. Dely¹, S.O. Zharikov²

¹ Chair of histology, cytology, and embryology, Zaporozhye State Medical University

² Chair of surgery and endoscopy, Gorky Donetsk national medical university, Ukraine

Цель исследования. Проанализировать выраженность и роль воспалительной реакции в детерминации исхода у пациентов с острым кровотечением из язв гастродуоденальной зоны.

Материал и методы. В зависимости от исхода пациентов разделили на две группы. В 1-ю группу вошли больные с устойчивым гемостазом, во 2-ю — с повторными кровотечениями в течение 3 суток после госпитализации. При оценке биоптатов учитывали выраженность и характер инфильтрации нейтрофилами и макрофагами с использованием иммуногистохимии (CD68). *In vitro* оценивали влияние лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и аденозиндифосфатом.

Результаты. Развитие язвенного кровотечения сопровождалось острой воспалительной реакцией, выраженным локальным воспалением и деструкцией краевой зоны язв. Установлено, что к прогностическим факторам, повышающим риск развития повторного кровотечения, относятся: повышение уровня фибриногена в периферической крови ($p=0,049$), эндоскопические признаки продолжаю-

Aim of investigation. To analyze the role of inflammatory response in determination of the outcome of acute gastroduodenal ulcer bleeding.

Material and methods. All patients, enrolled in the study were divided into two groups, according to the bleeding outcome. The 1st group included patients with sustained hemostasis, the 2nd — with recurrent bleeding within 3 days after admission to the hospital. Severity and pattern of neutrophilic and macrophageal infiltration at biopsy specimens was assessed by immunohistochemistry (CD68). Effect of leukocytes on platelet aggregation induced by collagen and adenosinediphosphate was estimated *in vitro*.

Results. Development of ulcer bleeding was followed by acute inflammatory reaction, severe local inflammation and destruction of marginal ulcer zones. Prognostic factors, increasing the risk of recurrent bleeding were established: elevation of peripheral blood fibrinogen level ($p=0,049$), endoscopic signs of ongoing bleeding ($p=0,005$), increase in neutrophil ($p=0,015$) and macrophage count in marginal ulcer zones ($p=0,001$). Increase in macrophage count had positive correlation to sever-

Сулаева Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета.

Контактная информация: oksana.sulaieva@gmail.com

Sulaeva Oksana N. — MD, PhD, professor, Chair of histology, cytology and embryology, Zaporizhye state medical university. Contact information: oksana.sulaieva@gmail.com

Кондратенко П.Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и эндоскопии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Kondratenko P.G. — MD, PhD, professor, head of the chair of surgery and endoscopy, Gorky Donetsk national medical university

Делий В.Ю. — аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Запорожского государственного медицинского университета

Жариков С.О. — аспирант кафедры хирургии и эндоскопии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Поступила: 01.04.2016/Received: 01.04.2016

щегося кровотечения ($p=0,005$), увеличение количества нейтрофилов ($p=0,015$) и макрофагов в краевой зоне язв ($p=0,001$). Рост количества макрофагов коррелировал с усилением отека, нейтрофильной инфильтрации и прогрессирующей альтерацией краевой зоны язв. *In vitro* выявлен также ингибирующий эффект лейкоцитов на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов ($p=0,008$), что может лимитировать тромбогенез на этапе адгезии.

Заключение. Гиперреакция лейкоцитов и макрофагов может быть причиной развития рецидива острого язвенного кровотечения.

Ключевые слова: пептические язвы, кровотечение, воспаление, макрофаги, нейтрофилы.

ity of edema, neutrophilic infiltration and progressing alteration of the marginal ulcer zones. Inhibiting effect of leukocytes on collagen-induced platelet aggregation ($p=0,008$) that can limit thrombogenesis adhesion stage was revealed *in vitro*.

Conclusion. Hyperactive response of leukocytes and macrophages can be the cause of recurrent ulcer bleedings.

Key words: peptic ulcers, bleeding, inflammation, macrophages, neutrophiles.

Для цитирования: Сулаева О.Н., Кондратенко П.Г., Делий В.Ю., Жариков С.О. Роль воспаления в развитии повторных кровотечений из язв гастроудоденальной зоны. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2016; 26(5):21-7

For citation: Sulayeva O.N., Kondratenko P.G., Dely V.Yu., Zharikov S.O. Impact of inflammation on recurrent gastroduodenal ulcer bleeding. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):21-7

Классические представления о патогенезе пептических язв базируются на постулате о роли в их развитии пептических факторов (соляная кислота, ферменты, желчь), влиянии приема *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), стресса и инфекции *H. pylori* [1, 2]. К сожалению, несмотря на оптимизацию эндоскопического лечения и разработку стратегии эффективной антисекреторной и антигеликобактерной терапии, среди больных с язвами *гастроудоденальной зоны* (ГДЗ), по-прежнему, высоким остается риск возникновения кровотечений, а частота их рецидивов достигает 25–30% [3].

Анализ факторов риска развития первичных и повторных кровотечений на основании клинико-демографических, инструментальных и лабораторных показателей позволил разработать ряд балльных систем и шкал [4, 5]. Однако большинство индикаторов используемых шкал отражают следствие, а не причину язвенного кровотечения.

Важнейшим патогенетическим фактором развития острых кровотечений является воспаление как неотъемлемый компонент *H. pylori*-ассоциированной патологии, включая пептические язвы [2, 6]. Показано, что именно воспаление служит причиной прогрессирующей деструкции стенки ГДЗ при обострении связующим патогенетическим фактором, объединяющим нарушение гемостаза и заживления язв [7]. С учетом сказанного мы предположили, что риск возникновения повторных кровотечений определяется выраженностью острой воспалительной реакции. Целью работы стала проверка данного предположения, и выяснение механизмов, определяющих прогрессирующую альтерацию и нарушение гемостаза у пациентов с острыми язвенными кровотечениями.

Материал и методы исследования

Проведено когортное исследование, в котором приняли участие 232 больных в возрасте от 35 до 70 лет, у которых наблюдались клинико-инструментальные признаки острого гастроудоденального кровотечения; при эндоскопическом исследовании подтверждено наличие язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Из исследования исключены: пациенты, принимавшие НПВП; имевшие в анамнезе указания на острый инфаркт миокарда или инсульт за последние полгода, на прием препаратов с антиагрегантным действием; лица в возрасте менее 35 или старше 70 лет; в случае наличия онкологической патологии, портальной гипертензии, цирроза печени, сахарного диабета, острых воспалительных заболеваний других органов, острой травмы, хронической почечной недостаточности, коагулопатий.

При анализе полученных данных принимали во внимание влияние вмешивающихся факторов, пол, возраст, локализацию язвенных дефектов, язвенный анамнез, давность кровотечения, эпизоды кровотечения в анамнезе, тяжесть кровопотери — по комплексу гемодинамических параметров, включая *артериальное давление* (АД) и *частоту сердечных сокращений* (ЧСС), а также показатели гемогаммы (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина в крови, гематокрит). Кроме того учитывали эндоскопическую картину, оцениваемую по классификации Forrest [3, 8]. На основании последней стратифицировали пациентов со стабильным (F2IIa, 3) и нестабильным (F1, IIb–c) гемостазом.

Конечной точкой исследования был исход заболевания, который определяли по клинико-инструментальным параметрам. Повторное кровотечение диагностировали по следующим признакам: эндо-

скопические данные, рвота свежей кровью, гипотензивный шок, наличие мелены или снижение уровня гемоглобина. В результате пациенты были разделены на две группы: с устойчивым гемостазом (1-я группа) и повторным кровотечением в течение первых трех суток после госпитализации (2-я группа).

Для оценки реакции системы неспецифического иммунитета анализировали показатели гемограммы, характеристики лейкоцитарной формулы, концентрацию фибриногена в плазме крови. Параллельно осуществляли морфологическую оценку биоптатов краевой зоны язв. Биопсийный материал после дегидратации заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-AllanScientific, США) при температуре 56°C. Общеморфологическую оценку срезов толщиной 5–6 мкм проводили при окраске гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по методу Ван Гизона. В ходе морфологического анализа оценивали состояние сосудов и выраженность ишемии; лейкоцитарную инфильтрацию определяли по удельной плотности нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, плазматических клеток и лимфоцитов. Для визуализации макрофагов использовали моноклональные антитела к CD68 (DAKO). Оценка количества клеток проводили в 3 разных полях зрения каждого биоптата при увеличении $\times 200$ (окуляр 10, объектив 20), соответствующем 0,785 мм²/поле зрения, с участием двух независимых специалистов.

Помимо этого, *in vitro* выполнен анализ индуцированной агрегации тромбоцитов. Получение богатой и бедной тромбоцитами плазмы осуществлялось стандартным методом [9]. Концентрация тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме составляла 200–250 тыс./мкл. Агрегацию тромбоцитов измеряли спектрофотометрическим методом на агрегометре Chrono-log (США). В качестве индукторов агрегации использовали *аденозиндифосфат* (АДФ) и коллаген — соответственно 50 мкМ/л и 20 мг/мл. Для определения влияния лейкоцитов на тромбогенез проводили коинкубацию лейкоцитов с тромбоцитами с последующей оценкой агрегации. Для выделения лейкоцитов из крови применяли стандартную методику центрифугирования на двойном градиенте плотности фикол-урографина ($\rho=1,077$ г/см³ / $\rho=1,119$ г/см³) [10]. При оценке модулирующего влияния лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ и коллагеном, взвесь лейкоцитов (25 мкл) добавляли к богатой тромбоцитами плазме и преинкубировали в течение 5 минут, до введения индуктора агрегации, при температуре 37°C.

Контрольную группу составили 30 волонтеров аналогичного возраста, не страдающих язвенной болезнью.

Данные были проанализированы в пакете MedCalc версии 12.3 статистического программного обеспечения (MedCalcSoftwareInc, Broekstraat, Бельгия) [11].

Таблица 1

Характеристика пациентов с различным исходом острых язвенных кровотечений

Показатель	1-я группа (пациенты со ста- бильным гемостазом), n=184	2-я группа (пациенты с рециди- вом кровотечения), n=48	p
Пол, абс. число (%):			
женщины	63 (34,2±3,8)	17 (35,4±6,9)	0,983
мужчины	121 (65,5±3,8)	31 (64,6±6,9)	0,983
Возраст, лет:			
мужчины	52,1±1,3	49,3±3,9	0,583
женщины	63,7±1,5	64,5±5,5	0,802
Наличие в анамнезе, абс. число (%):			
язвы	94 (51,3±3,6)	28 (58,3±7,1)	0,078
язвенного кровотечения	94 (51,3±3,6)	28 (58,3±7,1)	0,078
язвенного кровотечения	22 (11,9±2,4)	19 (39,6±7,1)	0,041
Артериальное давление, мм рт. ст.:			
систолическое	110,7±1,4	102,2±4,7	0,571
диастолическое	64,1±0,9	60,1±4,5	0,407
Характеристика гемостаза по классификации Forrest, абс. число (%)			
F1a-b	14 (7,60±1,95)	7 (14,60±5,09)	0,05
F2a	53 (28,80±3,34)	14 (29,10±6,56)	
F2b	43 (23,40±3,12)	15 (31,30±6,69)	
F2c	35 (19,00±2,89)	11 (12,90±6,06)	
F3	39 (21,20±3,01)	1 (2,08±2,06)	0,001

Результаты исследования

Клинико-эндоскопическая характеристика пациентов

В 1-ю группу вошли 184 пациента, 2-ю группу составили 48 больных, у которых в течение первых 3 суток развивалось повторное кровотечение. Обследуемые обеих групп не различались по гендерному и возрастным признакам (табл. 1). При этом во 2-й группе чаще регистрировались эпизоды кровотечений из язв в анамнезе ($p=0,041$). У пациентов обеих групп выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, наличие которых не оказывало влияния на исход кровотечения.

Показатели, отражающие тяжесть кровопотери (ЧСС, АД, гематокрит, количество эритроцитов и концентрация гемоглобина) не имели статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах. Более значимыми оказались результаты эндоскопической оценки гемостаза. Во 2-й группе чаще фиксировались варианты активного кровотечения (F1) из зоны язвенного дефекта ($p<0,05$); стабильный гемостаз с формированием фибрина на дне язвы обнаруживался гораздо реже ($p<0,001$). Частота регистрации вариантов FIIa, b, c не отличалась.

Оценка реакции лейкоцитов на острое язвенное кровотечение

При оценке гемограммы не найдено межгрупповых различий по содержанию эритроцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина и уровню гематокрита. Количество лейкоцитов широко варьировало у пациентов. У части пациентов отмечалось развитие лейкоцитоза с нейтрофилезом при подъеме концентрации фибриногена в крови до $4,6\pm 0,3$ г/л ($p=0,01$). Исходя из этого можно предположить роль острой воспалительной реакции в развитии рецидива кровотечений.

Вероятно, именно неспецифический ответ иммунной системы на повреждение и кровопотерю, проявляющийся мобилизацией гранулоцитов из красного костного мозга, играет ведущую роль в детерминации эффективности гемостаза и развитии повторного кровотечения. Однако при этом не обнаружено статистически значимых различий количества нейтрофилов и лимфо-гранулоцитарного отношения между пациентами 1-й и 2-й групп.

Локальные признаки воспаления в краевой зоне язв

Учитывая установленные факты, целесообразным представлялось проанализировать, сопоставима ли реакция периферической крови с локальными патоморфологическими изменениями в зоне

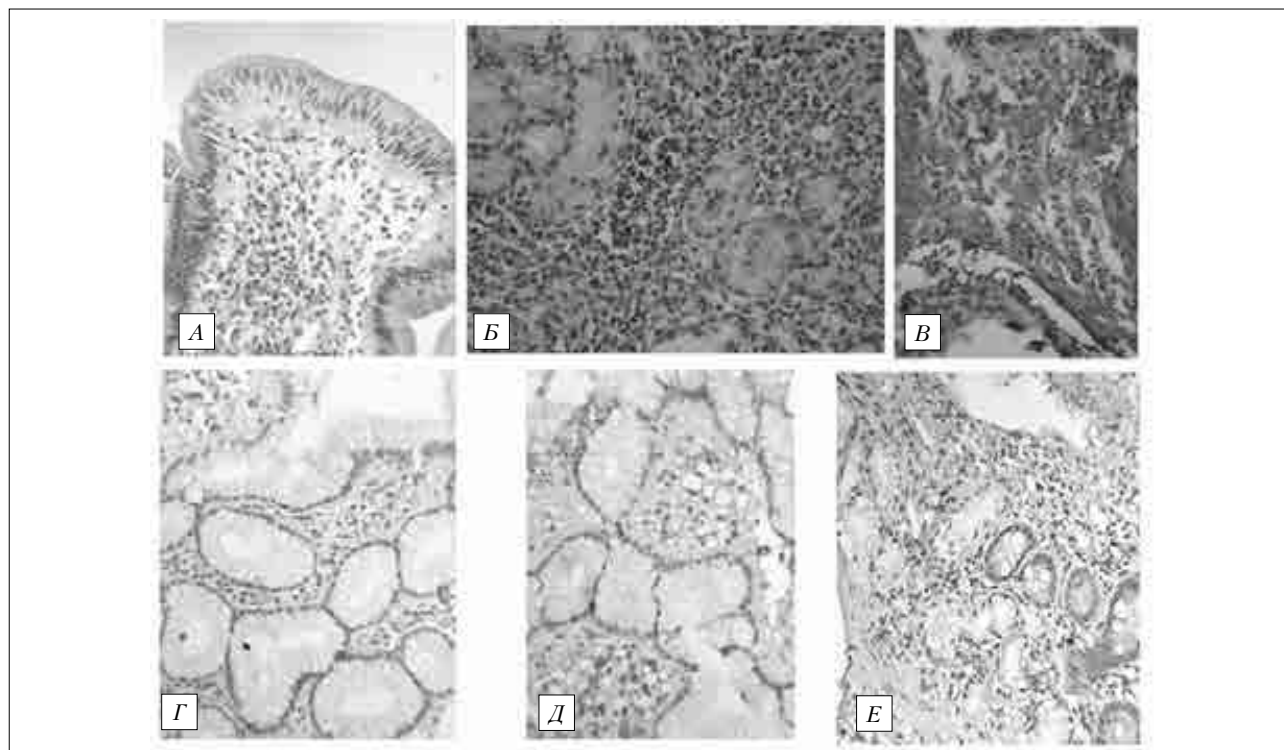
язвенного дефекта. Морфологическое изучение биоптатов показало наличие в краевой зоне язв признаков ишемии (альтерация, вазодилатация, отек) и воспаления (диффузная лейкоцитарная инфильтрация). В 1-й группе превалировали проявления отека и умеренной нейтрофильной инфильтрации, причем последняя доминировала в поверхностных зонах слизистой оболочки краевой зоны язвы. В отличие от этого во 2-й группе нейтрофильная инфильтрация обнаруживалась в глубине слизистой, в зоне мышечной пластинки, где часто регистрировались картины активной миграции лейкоцитов, ведущие к деструкции тканей слизистой (см. рисунок).

В краевой зоне язв у пациентов 2-й группы выявлено существенное увеличение количества макрофагов ($p<0,001$). В 1-й группе CD68-положительные клетки преобладали в субэпителиальной области (см. рисунок), тогда как во 2-й группе количество макрофагов было намного выше вблизи перешейка желез желудка и в перикрипальном регионе двенадцатиперстной кишки, где расположены эпителиальные стволовые клетки. Многочисленные макрофаги находили также в области поврежденной мышечной пластинки слизистой оболочки. Количество их коррелировало с численностью нейтрофилов ($r=0,702$; $p<0,001$), интенсивностью отека ($r=0,421$; $p<0,01$) и выраженностью альтерации краевой зоны язвы ($r=0,428$; $p<0,01$), при этом не было связано с эндоскопическими характеристиками гемостаза по Forrest, но влияло на риск повторного кровотечения ($p=0,027$).

Влияние лейкоцитов на тромбоцитарное звено гемостаза

Оценка реактивности тромбоцитов у пациентов с язвенными кровотечениями продемонстрировала снижение агрегации при действии индукторов адгезии и агрегации. Так, ответ тромбоцитов на коллаген и АДФ составлял $34,8\pm 5,0$ (95% ДИ 14,2–78,5) и $27,2\pm 4,4$ (95% ДИ 11,6–42,6) соответственно, что было заметно ниже показателя в контроле ($67,0\pm 8,4$ и $62,3\pm 5,5$; $p<0,01$). Статистически значимых межгрупповых различий между ответом тромбоцитов на коллаген и АДФ не выявлено.

Более интересные данные получены при оценке тромбоцитарно-лейкоцитарных отношений в условиях язвенного кровотечения. Так, преинкубация лейкоцитов с тромбоцитами существенно ограничивала агрегационный ответ тромбоцитов на коллаген ($p=0,008$) у пациентов обеих групп. Но изучение эффекта влияния лейкоцитов на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов показало несколько иной результат. У части пациентов с язвенными кровотечениями коинкубация с лейкоцитами вела к повышению агрегационного ответа тромбоцитов на АДФ. В то же



Структурные изменения в краевой зоне язв, осложненных острым кровотечением.

A–B — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, Г–Е — иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к CD68 (визуализация макрофагов)

Примечания. Отек (А) и умеренная инфильтрация слизистой оболочки краевой зоны язвы двенадцатиперстной кишки у пациента с устойчивым гемостазом (1-я группа). Выраженная нейтрофильная инфильтрация перигландулярной зоны (Б) и мышечной пластинки (В) слизистой оболочки язв ГДЗ у пациентов 2-й группы. Г — немногочисленные поверхностно расположенные макрофаги в 1-й группе и увеличение количества макрофагов в поверхностной (Д) и глубокой части (Е) краевой зоны язв во 2-й группе

Fig. Morphological changes in the marginal zone of ulcer, complicated by acute bleeding.

A–B — hematoxylin eosine stain, magnification $\times 200$, Г–Е — immunohistochemistry with anti-CD68 monoclonal antibodies (macrophages visualization)

Notes. Edema (A) and moderate infiltration of mucosa of duodenal ulcer marginal zone in the patient with sustained hemostasis (the 1st group). Severe neutrophilic infiltration of periglandular zone (B) and muscularis mucosae (B) of mucosa of gastroduodenal ulcers in patients of the 2nd group. Г — scarce superficial macrophages in the 1st group and increase in macrophage count in superficial (D) and deep part (E) the ulcer marginal zone in the 2nd group

время у других больных присутствие в суспензии лейкоцитов ограничивало подобный ответ. Указанный вариант чаще был ассоциирован с развитием повторных кровотечений ($p=0,02$). Установленные факты свидетельствуют о том, что лейкоциты могут модулировать функциональный ответ тромбоцитов на агонисты, изменяя, таким образом, ответ системы гемостаза на повреждение при развитии острых кровотечений из гастроуденальных язв.

На завершающем этапе исследования был проведен анализ влияния различных факторов на конечный исход при острых кровотечениях из язв ГДЗ. Прогностически значимыми оказались: подъем концентрации фибриногена в крови, наличие эндоскопических признаков нестабильного гемостаза и увеличение количества нейтрофилов и макрофагов в краевой зоне язвенных дефектов (табл. 2).

Обсуждение результатов исследования

Как было показано ранее, одним из механизмов развития первичных и вторичных кровотечений из пептических язв является дисфункция тромбоцитов, предопределяющая нарушение механизмов тромбогенеза [9]. Не менее важным, а вероятно, и ведущим фактором, предопределяющим прогрессирующую альтерацию в области язвенного дефекта и нарушение гемостаза, служит избыточная активация неспецифического иммунитета [7, 12].

Согласно результатам данного исследования, язвенное кровотечение сопровождается мобилизацией нейтрофилов из красного костного мозга и развитием лейкоцитоза. Однако более значимым фактором в детерминации исхода кровотечения было усиление рекрутирования нейтрофилов

Таблица 2

Роль различных факторных признаков в детерминации исхода острого язвенного кровотечения

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия от 0, p	Показатель отношения шансов, (95% ДИ)
Лейкоцитоз	$0,82 \pm 0,46$	0,075	2,3 (0,9–5,7)
Количество нейтрофилов в краевой зоне язв	$0,32 \pm 0,13$	0,015	1,4 (1,1–1,8)
Количество макрофагов в перифокальной зоне язвы	1,34	0,001	3,5 (1,90–4,87)
Концентрация фибриногена	$0,037 \pm 0,019$	0,049	1,04 (1,00–1,08)
Нестабильный гемостаз, Forrest 1, 2b и 2c	$1,09 \pm 0,39$	0,005	3,0 (1,4–6,3)

в зону повреждения на фоне усиленной активации макрофагальной реакции.

Поскольку нейтрофилы периферической крови у пациентов с острыми кровотечениями находятся в состоянии провоспалительной активации [10], можно предположить, что выраженность острой воспалительной реакции при кровотечении не только способствует прогрессирующей альтерации зоны язвы, но и снижает вероятность стабильного гемостаза, детерминируя развитие повторного кровотечения. Последнее может быть обусловлено секрецией широкого спектра ферментов, способных, в частности, вызывать слипание рецепторов с поверхности тромбоцитов, что ограничивает их способность к адгезии и агрегации [13]. Вероятно, именно данный механизм может объяснить зарегистрированный у части пациентов ингибирующий эффект лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и АДФ.

Между тем без ответа остается вопрос, какие факторы определяют усиление мобилизации и рекрутирования нейтрофилов у лиц одинакового пола и возраста при сходных локализации и размерах язвенных дефектов. Для ответа на этот вопрос стоит вернуться к теории механизмов репарации в ГДЗ. По сути, заживление язвы — это генетически запрограммированный репаративный процесс, который индуцируется после повреждения и сопровождается сосудистой реакцией, воспалением, формированием грануляционной ткани и реэпителизацией [14]. Перечисленные процессы контролируются цитокинами и факторами роста (EGF, PDGF, крс, HGF, TGF β , VEGF, ангиопоэтины), нейромедиаторами, многочисленными гормонами и биологически активными веществами [15].

Одним из ключевых участников и «дирижером» процесса заживления являются макрофаги [16], количество которых в ходе морфологического анализа значимо различалось в 1-й и 2-й группах. Данный факт сам по себе подтверждает роль макрофагов в развитии повторных кровотечений. Однако в трактовке полученных результатов нельзя не оговорить и гетерогенность самих макрофагов.

По молекулярным и функциональным характеристикам выделяют два фенотипа макрофагов:

M1 — провоспалительные и M2 — противовоспалительные [17]. M1 тип формируется при остром повреждении и действии классических активаторов, включая интерферон γ (ИНФ- γ), бактериальный липополисахарид, фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Для этих клеток характерны высокая активность *индуцибельной синтазы оксида азота* (iNOS) и экспрессия NF- κ B, считающегося классическим регулятором провоспалительных событий.

В целом, M1-макрофаги обеспечивают неспецифическую защиту и индуцируют развитие острой воспалительной реакции за счет продукции активных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, хемокинов, привлекающих в зону повреждения нейтрофилы, эозинофилы и моноциты, которые превращаются в макрофаги, а также разные подтипы лимфоцитов [16]. В отличие от этого, M2-тип макрофагов образуется при альтернативной активации — под действием глюкокортикоидов, при повышении уровней ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, TGF β . При этом снижается активность iNOS и NF- κ B, но повышается экспрессия аргиназы 1. Эти события сопровождаются переключением на репаративную программу — снижается продукция провоспалительных регуляторов и усиливается образование противовоспалительных цитокинов — ИЛ-10, ИЛ-13. Кроме того, M2-макрофаги продуцируют факторы роста, стимулирующие ангиогенез (VEGF) и репарацию соединительной ткани и эпителия ГДЗ (FGF, EGF, TGF β) [17]. Следовательно, макрофаги могут, с одной стороны, индуцировать/усиливать воспаление, а с другой — стимулировать репарацию в зоне повреждения.

Вместе с тем не ясно, какие механизмы лежат в основе увеличения количества и определения фенотипа макрофагов в области язвы. В поиске ответа важно помнить, что реакция макрофагов отражает характер нарушения в регуляции иммунного ответа, в том числе нейроиммунные отношения. Как известно, плазмолемма макрофагов несет рецепторы к ключевым нейротрансмиттерам и гормонам, включая ацетилхолин, катехоламины, серотонин и гистамин, что обеспечивает реализацию нейроиммунных отношений [18].

Следовательно, изменение количества макрофагов можно трактовать не только как проявление иммунологической реактивности, но и как следствие нарушения баланса между регуляторными системами. Ведущими «игроками» среди последних являются симпатико-адреналовая система, обеспечивающая реакцию на стресс, и блуждающий нерв, играющий ключевую роль в формировании оси «мозг—ЖКТ». Известно, что активация альфа-адренорецепторов на макрофагах сопровождается стимуляцией их провоспалительной активности, тогда как через активацию альфа-7-никотиновых холинорецепторов реализуется холинергический противовоспалительный ответ [19].

Полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу, что гиперстимуляция механизмов неспецифического иммунитета (включая реакцию

макрофагов и нейтрофилов) может быть связана с ограничением активности блуждающего нерва и сдвигом баланса адренергической и холинергической систем регуляции иммунитета.

Заключение

Язвенное кровотечение было ассоциировано с выраженной локальной воспалительной реакцией, проявляющейся активацией макрофагов и усилением рекрутирования нейтрофилов в краевую зону язв. Макрофаги являются ключевыми регуляторами развития острой воспалительной реакции, предопределяющими прогрессирующее повреждение краевой зоны язвы и развитие повторных кровотечений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8):1236-7.
2. Sulaieva O. Vagus Nerve versus *Helicobacter pylori*: New view on old secrets of gastroduodenal pathology. Ann Res Rev Biol 2014; 4(22):3392-408.
3. Кондратенко П.Г., Смирнов Н.Л., Раденко Е.Е. Острое кровотечение в просвет органов пищеварительного канала. Донецк, 2006. 420 с. [Kondratenko P.G., Smirnov N.L., Radenko Ye.Ye. Acute intraluminal bleedings of digestive organs. Donetsk, 2006. 420 p.]
4. Maggio D., Barkun A.N., Martel M., Elouali S., Gralnek I.M. Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions. Can J Gastroenterol 2013; 27(8):454-8.
5. Hreinnsson J.P., Kalaitzakis E., Gudmundsson S., Björnsson E.S. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. Scand J Gastroenterol 2013; 48(4):439-47.
6. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Арх патол 2006; 5:3-10. [Kononov A.V. Inflammation as basis of *Helicobacter pylori*-associated diseases. Arkh patol 2006; 5:3-10.]
7. Wallace J.L., Ma L. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. Exp Biol Med 2001; 11:1003-15.
8. Ермолов А.С., Пинчук Т.П., Тетерин Ю.С., Игнатъев В.А., Иванов П.А., Бондарев В.Б. Диагностическая и лечебная эндоскопия при желудочно-кишечных кровотечениях у пациентов с сочетанной травмой. Эксперим клин гастроэнтерол 2012; 10:35-40. [Yermolov A.S., Pinchuk T.P., Teterin Yu.S., Ignatyev V.A., Ivanov P.A., Bondarev V.B. Diagnostic and treatment endoscopy at gastro-intestinal bleedings at combined injury. Ekspirim klin gastroenterol 2012; 10:35-40.]
9. Barinov E., Sulaieva O., Lyakch Y., Guryanov V., Kondratenko P., Radenko E. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. Clin Experim Gastroenterol 2013; 6:139-48.
10. Сулаева О.Н. Динамика функционального состояния нейтрофилов у пациентов с язвенными кровотечениями. Таврич мед-биол вестн 2011; 14(4), ч. 2:56-60. [Sulayeva O.N. Neutrophil functional state dynamics at ulcerative bleedings. Tavrich med-biol vestn 2011; 14(4), p. 2:56-60.]
11. Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005.
12. Tarnawski A.S. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. Dig Dis Sci 2005; 50(1):24-33.
13. Faraday N., Schunke K., Saleem S., Fu J., Wang B., Zhang J., Morrell C., Dore S. Cathepsin G-dependent modulation of platelet thrombus formation *in vivo* by blood neutrophils. PLoS One 2013; 8(8):71447. doi: 10.1371/journal.pone.0071447.
14. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T., Tominaga K. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. World J Gastroenterol 2012; 18:4811-22.
15. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2010; 20(3):9-18. [Barinov E.F., Sulayeva O.N. Gastrointestinal myofibroblasts: the role in regulation of physiological activity and reparation of the gut. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(3):9-18.]
16. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. J Pathology 2013; 229:176-85.
17. Mills C.D. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease. Crit Rev Immunol 2012; 32:463-88.
18. Andersson U., Tracey K.J. Reflex principles of immunological homeostasis. Annu Rev Immunol 2012; 30:313-35.
19. De Jonge W.J. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. Nature Immunol 2005; 6:844-51.

Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С

Е.Е. Старостина¹, М.В. Соколова¹, Л.М. Самоходская¹, Т.П. Розина^{1,2},
Т.Н. Краснова^{1,2}, Е.Б. Яровая¹, Н.А. Мухин^{1,2}

¹ ГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C

Ye.Ye. Starostina¹, M. V. Sokolova¹, L.M. Samokhodskaya¹, T.P. Rozina^{1,2}, T.N. Krasnova^{1,2},
Ye.B. Yarovaia¹, N. A. Mukhin^{1,2}

¹ Federal state educational government-financed institution of higher education

«Lomonosov Moscow State University», Moscow, the Russian Federation

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

Цель исследования. Оценить клиническую и прогностическую значимость носительства различных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Aim of investigation. To estimate the clinical and prognostic value of carriage of various blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C (CHC).
Material and methods. Original study included overall 200 patients with CHCs and liver cirrhosis in its out-

Старостина Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, терапевт, Медицинский Научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова

Starostina Yekaterina Ye. — PhD, Medical Science Centre of Lomonosov Moscow State University.

Contact information: starostinaee@gmail.com

Соколова Мария Вячеславовна — студентка МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: maria_world@mail.ru

Самоходская Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, заместитель директора МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, доцент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

Контактная информация: slm@fbm.msu.ru

Розина Тэона Павловна — кандидат медицинских наук, доцент факультета фундаментальной медицины МГУ им.

М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: alrozin@ya.ru

Краснова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент факультета фундаментальной медицины МГУ им.

М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; krasnovamgu@yandex.ru

Яровая Елена Борисовна — доктор физико-математических наук, доцент механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: yarovaia@mech.math.msu.ru

Мухин Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: moukhin-nephro@yandex.ru

Поступила: 28.04.2016 / Received: 28.04.2016

Материал и методы. В исследование включены 200 больных ХГС и циррозом печени в его исходе, разделенные на 3 группы: без *криоглобулинемии* (КГ, $n=123$), с *бессимптомной криоглобулинемией* (БСКГ, $n=40$) и с *криоглобулинемическим васкулитом* (КГВ, $n=37$). Определение полиморфизма исследуемых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом кривых плавления.

Результаты. У больных с КГВ по сравнению с больными с БСКГ достоверно чаще встречаются мутантная аллель 4G (*отношение шансов* — ОШ — $4G=2,008$) и генотипы 5G4G+4G4G (ОШ $5G4G+4G4G=4,950$) гена PAI -675 5G/4G, а по сравнению с больными без КГ — мутантный генотип CC гена ITGB3 1565 T/C ($p=0,047$). В многофакторном анализе при сравнении групп больных с КГВ и без него независимыми факторами развития васкулита являются количество мутантных аллелей генов PAI -675 5G/4G и ITGB3 1565 T/C и длительность инфицирования, а при сравнении групп больных с КГВ и БСКГ — только количество мутантных аллелей данных генов. У больных с КГВ аллель С и гомозиготность CC гена ITGB3 1565 T/C ассоциированы с поражением почек, аллель С и генотипы с ней (TC+CC) гена ITGB3 1565 T/C — с поражением мышц и нервной системы.

Заключение. Носительство мутантных генотипов генов PAI -675 5G/4G и ITGB3 1565 T/C является фактором, который позволяет прогнозировать развитие КГВ у больных ХГС, и может определять клинические проявления последнего.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криоглобулинемический васкулит, полиморфизм генов, тромбофилия, гемостаз, тромбоцитарные рецепторы.

come, who were divided into 3 groups: patients without cryoglobulinemia (CG, $n=123$), those with asymptomatic cryoglobulinemia (ACG, $n=40$) and with cryoglobulinemic vasculitis (CGV, $n=37$). Assessment of polymorphism of the studied genes was carried out by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis.

Results. CGV patients in comparison to those with ACG had 4G mutant allele are significantly more frequent (odds ratio (OR): $4G=2,008$) as well as genotypes 5G4G+4G4G (OR: $5G4G+4G4G=4,950$) of the gene PAI-675 5G/4G, and in comparison to patients without CG — CC mutant genotype of the gene ITGB3 1565 T/C ($p=0,047$). The multifactor analysis at comparison of patients with CGV and without it revealed the quantity of mutant alleles of PAI-675 5G/4G and ITGB3 1565 T/C genes and infection duration as independent factors for vasculitis development, while at comparison of patients with CGV and ACG — only quantity of mutant alleles of these genes. Patients with CGV allele C and CC homozygosity of the gene ITGB3 1565 T/C is associated to presence of renal diseases, while allele C genotypes (TC+CC) of ITGB3 1565 T/C gene is associated with involvement of muscular and nervous system.

Conclusion. Carriage of mutant genotypes of PAI-675 5G/4G and ITGB3 1565 T/C genes is a factor which allows to predict CGV development in CHC patients, and can determine clinical manifestations of the latter.

Key words: chronic hepatitis C, cryoglobulinemic vasculitis, genetic polymorphism, thrombophilia, hemostasis, platelet receptors.

Для цитирования: Старостина Е.Е., Соколова М.В., Самоходская Л.М., Розина Т.П., Краснова Т.Н., Яровая Е.Б., Мухин Н.А. Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):28-35

For citation: Starostina Ye.Ye., Sokolova M.V., Samokhodskaya L.M., Rozina T.P., Krasnova T.N., Yarovaya Ye.B., Mukhin N.A. The clinical role of blood coagulation and platelet receptors gene allelic variants in development of cryoglobulinemic vasculitis at chronic hepatitis C. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):28-35

Введение

Среди причин возникновения внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции важную роль отводят смешанной *криоглобулинемии* (КГ), при этом характер патологии зависит от типа криоглобулинов. Так, с высокими концентрациями криоглобулинов I типа часто ассоциируется повышенная вязкость крови, в результате чего развиваются окклюзия сосудов и холодовой некроз конечностей. Иммунокомплексный механизм повреждения сосудов с развитием лейкокластического васкулита более характерен для смешанной КГ II типа. Появление криоглобулинемических комплексов 2-го и 3-го типов генетически детерминировано, однако у части больных их наличие не сопрово-

ждается развитием васкулита или он протекает с минимальными клиническими проявлениями [1]. Прикрепление криопреципитата к эндотелиальной клетке приводит к высвобождению вазоактивных пептидов из каскада комплемента, а также привлекает ряд клеток, участвующих в осуществлении механизмов воспаления, в том числе тромбоцитов [2]. Возможно, наличие мутаций в генах, регулирующих свойства эндотелия, тромбоцитов и каскад свертывания — тромбофилии, может оказывать влияние на развитие и особенности клинической картины *криоглобулинемического васкулита* (КГВ).

Ранее уже было показано влияние генов, ответственных за развитие наследственной формы тромбофилии, на спектр и тяжесть органических

поражений при других иммуновоспалительных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и др. [3–6]. Поиск генетических факторов, ассоциированных с КГВ, актуален в связи с тяжелым, а иногда и фатальным течением болезни.

Цель настоящего исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость носительства различных аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов (FII 20210 G/A, FV 1691G/A, FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, FBG –455 G/A, PAI 675 5G/4G, MTHFR677 C/T, ITGB3 1565 T/C, ITGA2807 C/T) в развитии криоглобулинемического васкулита у больных хроническим гепатитом С.

Материал и методы исследования

Обследованы 200 больных ХГС и циррозом печени в его исходе, находившихся под наблюдением в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2009 по январь 2013 г. Критерии включения: наличие ХГС или цирроза печени в его исходе, а также подписанное больным информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения больных из исследования были: употребление алкоголя (более 20 мл/сут для женщин и более 40 мл/сут для мужчин); наличие дополнительных этиологических факторов поражения печени (коинфекция вирусом гепатита В и вирусом иммунодефицита, болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз); сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

Диагноз ХГС устанавливали на основании наличия антител к HCV и положительных тестов на HCV RNA в течение более 6 мес, диагноз КГВ — согласно общепринятым критериям.

Геномную ДНК выделяли из ЭДТА-стабилизированной периферической венозной крови согласно протоколу с помощью коммерческого набора «QIAmp DNA Blood Mini Kit» и автоматической станции «QIAcube™(QIAGEN)».

Полиморфизм генов MTHFR677 C/T, FII 20210 G/A, FV 1691G/A, FVII 10976 G/A, FXIII 103 G/T, ITGA2807 C/T, ITGB3 1565 T/C, FBG –455 G/A, PAI –6755G/4G определяли с помощью коммерческих наборов «ДНК-технология», термоциклера DTrime и программного обеспечения для приборов ДТ («ДНК-технология»).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Excel 2007» и «Statistica 10.0». Использовали параметрические и непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера и критерий *отношения шансов* (ОШ). Достоверными считали раз-

личия при $p < 0,05$ и 95% *доверительном интервале* (ДИ) для ОШ, не включавшем единицу. Многофакторный анализ выполнен с помощью модели многофакторной логистической регрессии.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика больных

Из 200 обследованных пациентов у 77 (38,50%) выявлены криоглобулины. У 40 из них наличие криоглобулинов не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями (*бессимптомная КГ* — БСКГ), а у 37 (15,16%) был диагностирован КГВ (группа КГВ). Средний возраст больных в группе КГВ составил 57 лет по медиане (интерквартильный размах 50–63 лет) и был выше возраста больных с БСКГ (44 года с интерквартильным размахом 34–55 лет; $p = 0,000$) и без КГ (43 года с интерквартильным размахом 32–54 года; $p = 0,000$). В группе КГВ было больше женщин, чем в группах с БСКГ (86,49 и 60,00% соответственно; $p = 0,011$; ОШ=4,267; 95%ДИ 1,346–13,526) и без КГ (86,49 и 63,41%; $p = 0,008$; ОШ=3,692; 95%ДИ 1,332–10,231). В группе с КГВ по сравнению с группой без КГ достоверно чаще выявляли цирроз печени ($p = 0,000$). Для пациентов с КГВ характерна более высокая активность ревматоидного фактора по сравнению с таковой в группах с БСКГ и без КГ ($p = 0,000$).

Клинические проявления КГВ были разными. Так, у 23 пациентов с КГВ наблюдалось поражение кожи в виде характерной пурпуры или язвенных дефектов, у 19 — суставные проявления в рамках триады Мельцера (арталгии). У 12 из 23 больных диагностировано поражение почек, у 8 — поражение периферической нервной системы в виде сенсорной полинейропатии. В рамках триады Мельцера также выделяли мышечную слабость как состояние, оказывающее выраженное влияние на качество жизни и общее самочувствие больных. У 2 больных диагностирован легочный васкулит.

Анализ взаимосвязи развития КГВ и носительства вариантных аллелей исследованных генов у больных ХГС

При КГВ чаще встречались генотипы гена ITGB3 1565 T/C с минорной аллелью С, чем в отсутствие КГ ($p = 0,137$). При объединении генотипов с мажорной аллелью Т в одну группу различия стали более выраженными. Так, у больных КГВ по сравнению с группой без КГ чаще выявляли мутантный генотип СС (8,11 и 1,63% соответственно; $p = 0,047$). Для развития КГВ объединенный генотип ТТ+ТС являлся протективным и чаще встречался у пациентов без КГ, чем с КГВ (98,37 и 91,89%; $p = 0,047$) (рис. 1).

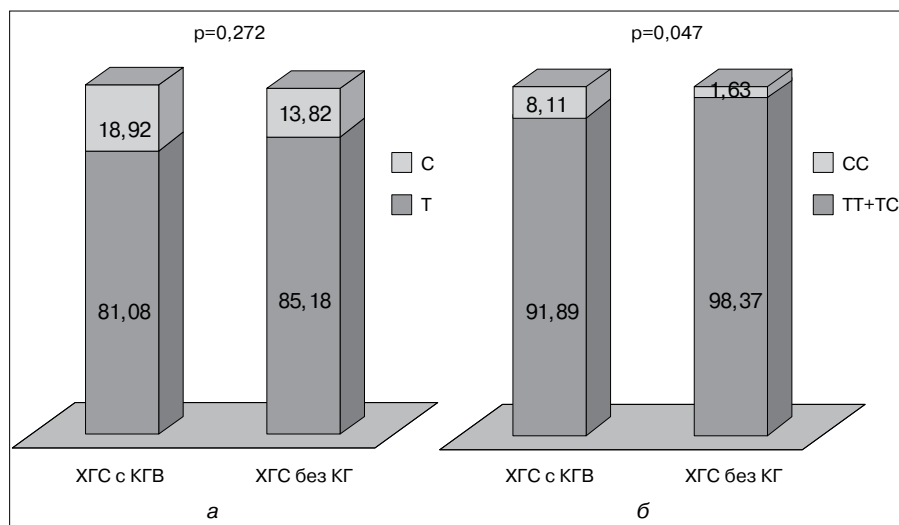


Рис. 1. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С в группах больных ХГС с КГВ и без КГ.

Fig. 1. Frequency of alleles (a) and genotypes (b) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism detection in groups of CHC patients with CGV and without CG.

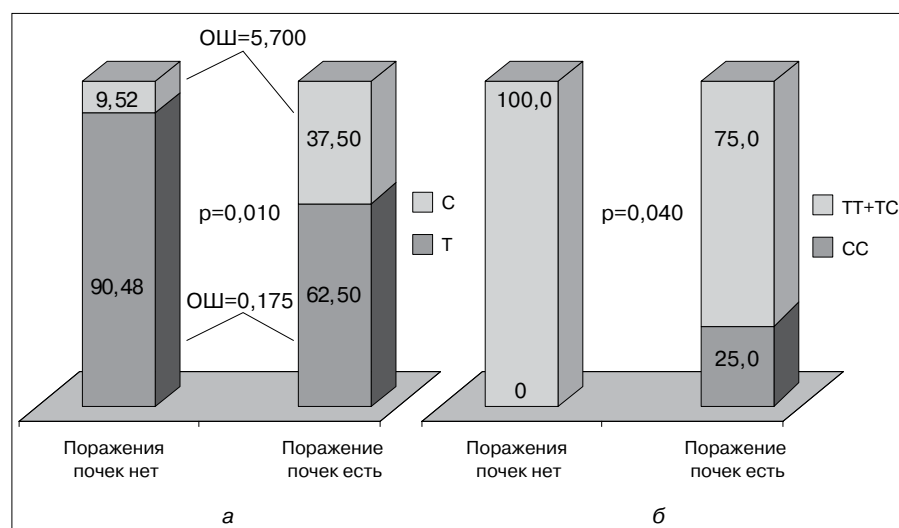


Рис. 2. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С у больных КГВ с поражением почек и без него.

Fig. 2. Frequency of alleles (a) and genotypes (b) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism in CGV patients with and without renal disease.

В группах с КГВ и БСКГ при сравнении встречаемости аллелей и генотипов гена ITGB3 1565 Т/С статистически значимых различий не установлено. Однако у больных КГВ на уровне тенденции к статистической значимости чаще встречался мутантный генотип СС по сравнению с группой БСКГ (8,11 и 0,00% соответственно; $p=0,066$).

В дальнейшем для гена ITGB3 1565 Т/С выполнен анализ с целью уточнения взаимосвязи полиморфизма и клинических проявлений КГВ (рис. 2–4). Среди пациентов с гломерулонефритом мутантный генотип СС гена ITGB3 1565 Т/С выявлен у 25%, в то время как в группе

без поражения почек данный маркер не обнаружен ($p=0,040$). В группе без вовлечения почек мажорную аллель Т гена ITGB3 1565 Т/С выявляли чаще, чем в группе с гломерулонефритом ($p=0,010$; ОШ 0,175; 95%ДИ 0,047–0,657; см. рис. 2). Относительный риск развития заболевания почек при наличии минорной аллели С равен 5,700 (95%ДИ 1,521–21,354), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии этой аллели на развитие данного органного проявления КГВ.

У больных КГВ с полинейропатией по сравнению с группой без вовлечения периферических нервов чаще встречались минорная аллель С гена ITGB3 1565 Т/С и генотипы с ней (43,75 и 13,04%; $p=0,028$ и 62,50 и 21,74%; $p=0,074$; см. рис. 3), однако различия в частоте выявления генотипов имели лишь тенденцию к статистической значимости. Относительный риск поражения нервной системы у больных КГВ с минорной аллелью С равен 5,185 (95%ДИ 1,401–19,187), а при наличии мажорной аллели Т — 0,193 (95%ДИ 0,052–0,714), что свидетельствует о существенно более низкой вероятности развития полинейропатии при носительстве последней.

В рамках триады Мельтцера у носителей минорной аллели С чаще регистрировали мышечную слабость, чем у носителей мажорной аллели Т (ОШ=4,556; 95%ДИ 1,277–16,255). Генотип ТТ гена ITGB3 1565 Т/С являлся протективным для развития мышечных проявлений, так как у пациентов с мышечной слабостью встречался реже, чем у больных, у которых она отсутствовала (25,00 и 79,19% соответственно; $p=0,012$; ОШ 0,086; 95%ДИ 0,012–0,604). Генотипы с мутантной аллелью С, наоборот, чаще обнаруживали в группе больных с мышечными проявлениями ($p=0,010$; ОШ 11,667; 95%ДИ 1,655–82,237; см. рис. 4).

Взаимосвязи других проявлений КГВ (сосудистая пурпура, артралгии) с различными поли-

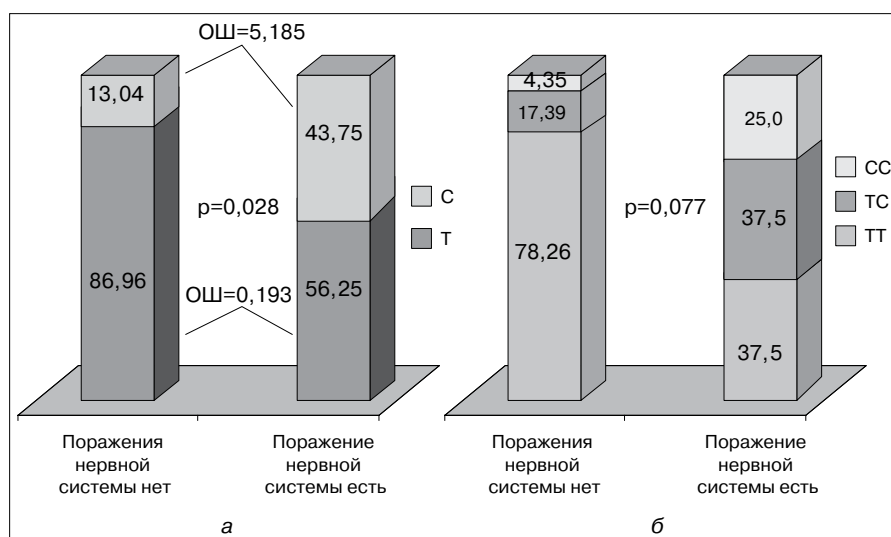


Рис. 3. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С в группах больных КГВ с поражением нервной системы и без него.

Fig. 3. Frequency of alleles (a) and genotypes (б) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism in groups CGV patients with and without nervous system involvement

морфными маркерами гена ITGB3 1565 Т/С не выявлено.

У больных КГВ минорная аллель 4G гена PAI –6755G/4G встречалась с частотой 62,16%, при БСКГ – 45,00% (рис. 5). Выявленные различия были статистически значимыми ($p=0,037$; ОШ=2,008; 95%ДИ 1,055–3,823). При анализе распространенности генотипов установлено, что в группе БСКГ дикий генотип 5G5G выявляли чаще, чем у пациентов с КГВ ($p=0,007$; ОШ=0,202; 95%ДИ 0,059–0,698), в то время как

4G в одну группу различия становились более выраженными. Так, в группе пациентов с КГВ частота носительства дикого генотипа 5G5G была ниже, чем в группе больных без КГ (10,81 и 25,20%; $p=0,063$).

Взаимосвязи клинических проявлений и аллельных вариантов гена PAI –6755G/4G не установлено.

Ассоциации между развитием КГВ и другими полиморфными маркерами изучаемых генов также не выявлено.

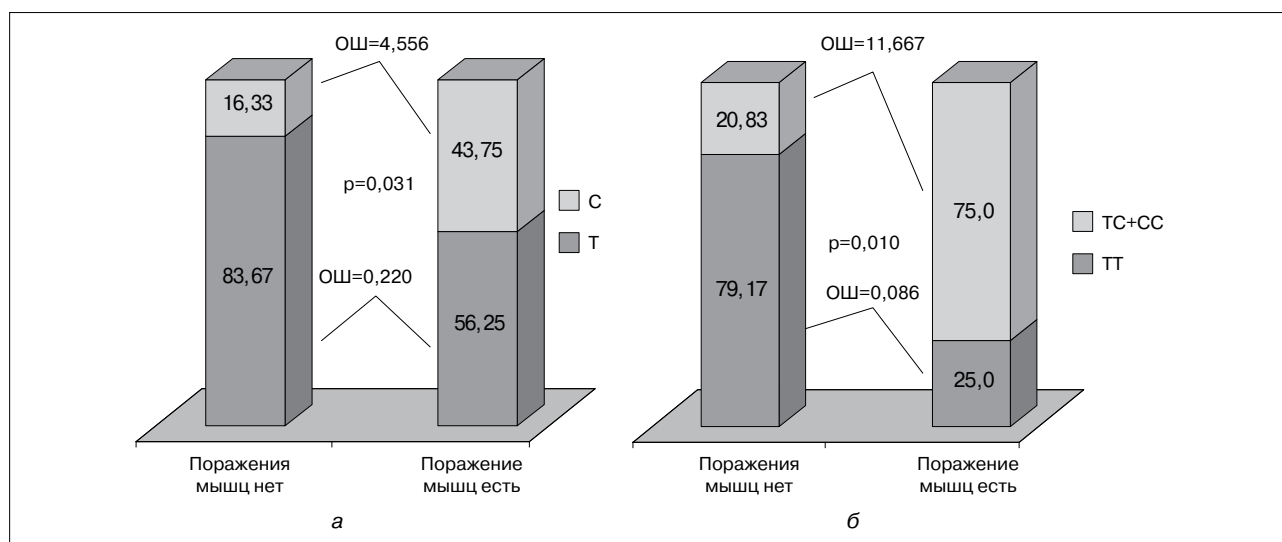


Рис. 4. Частота встречаемости (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена ITGB3 1565 Т/С в группах больных КГВ с поражением мышц и без него.

Fig. 4. Frequency of alleles (a) and genotypes (б) of ITGB3 1565 T/C gene polymorphism in groups of CGV patients with and without muscular involvement

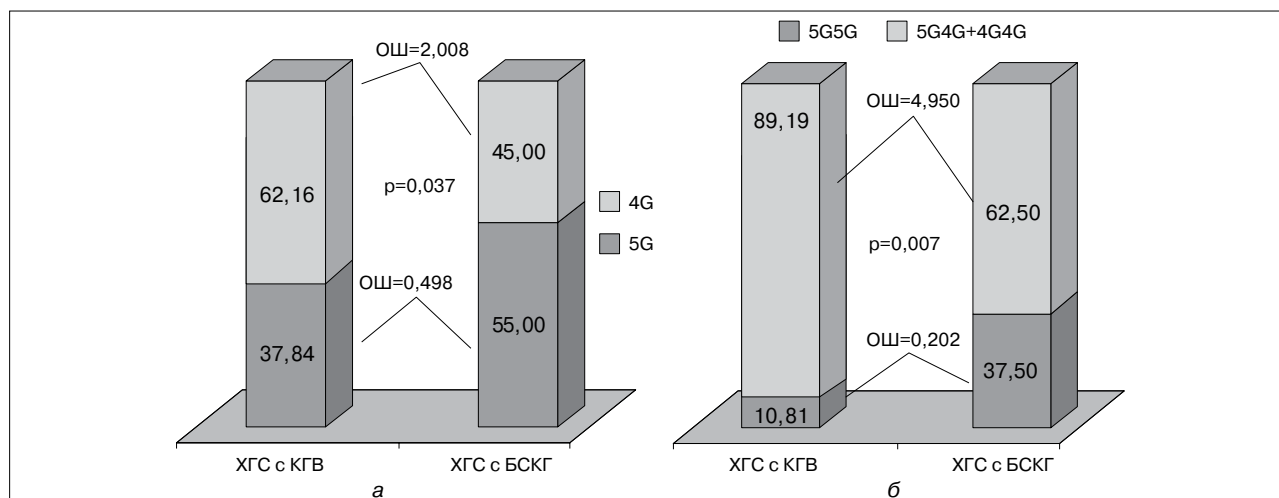


Рис. 5. Частота выявления (в %) аллелей (а) и генотипов (б) полиморфизма гена PAI –675 5G/4G в группах больных ХГС с КГВ и БСКГ

Fig. 5. Frequency of alleles (a) and genotypes (b) of PAI-675 5G/4G gene polymorphism in groups of CHC patients with CGV and ACG

Анализ совместного влияния полиморфизма исследуемых генов и клинических проявлений на развитие КГВ

Для прогностической оценки характера развития КГВ в зависимости от сочетания генотипов пациентов по генам ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G был введен суммарный балл, зависящий от количества мутантных аллелей в генетическом профиле пациента: 0 – пациент имеет две гомозиготные мажорные аллели по обоим генам (ITGB3 1565 ТТ и PAI –675 5G5G); 1 – гетерозиготен хотя бы по одному из этих генов (ТС/5G5G; ТТ/5G4G); 2 – гетерозиготен по обоим генам (ТС/5G4G); 3 – по одному гену гетерозиготен, а по другому имеет обе мутантные аллели (ТС/4G4G; СС/5G4G); 4 – имеет две минорные аллели по обоим генам (СС/4G4G).

В группе с КГВ по сравнению с группой без него чаще выявляли пациентов с высоким суммарным баллом, учитывающим сочетанное влияние полиморфизма генов ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G ($p=0,047$). При сравнении групп с КГВ и БСКГ отмечена тенденция к более частому выявлению высокого суммарного балла у паци-

ентов с КГВ ($p=0,092$). Различий в распределении пациентов в группах с БСКГ и без КГ по суммарному баллу не выявлено ($p=0,895$) (табл. 1).

В дальнейшем проводили однофакторный и многофакторный анализы методом логистической регрессии с включением следующих переменных: возраст и пол пациента, длительность заболевания и суммарный балл, учитывающий полиморфизм генов ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G (табл. 2).

Однофакторный анализ выявил различия между группами с КГВ и без него по возрасту и полу больных, а также длительности заболевания, однако влияние суммарного балла имело пограничный характер. Согласно результатам многофакторного анализа, независимыми факторами развития КГВ оказались суммарный балл (ОШ 1,62; 95%ДИ 1,01–2,61) и длительность заболевания (ОШ 1,05; 95%ДИ 1,00–1,09), на фоне которых влияние пола и возраста больного нивелировалось.

При сравнении групп больных с КГВ и БСКГ в процессе многофакторного анализа установлено, что независимым фактором развития КГВ является суммарный балл (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,02–

Таблица 1
Формирование групп больных по суммарному баллу, учитывающему полиморфизм генов ITGB3 1565 Т/С и PAI –675 5G/4G

Группа	Сумма баллов					p		
	0	1	2	3	4	IvsIII	IvsII	IIvsIII
КГВ (I), абс. число (%)	2 (5,71)	15 (42,86)	11 (31,43)	7 (20,00)	0 (0,00)			
БСКГ (II), абс. число (%)	8 (23,53)	(14) 41,18	10 (29,41)	(2) 5,88	0 (0,00)	0,047	0,092	0,895
Без КГ (III), абс. число (%)	20 (18,35)	(45) 41,28	36 (33,03)	6 (5,50)	2 (1,83)			

Примечание. p вычисляли для критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализы при сравнении групп с КГВ и без КГ, ОШ (95%ДИ)

Показатель	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Возраст пациента	1,05 (1,03–1,09)	1,03 (0,99–1,07)
Пол пациента	3,76 (1,34–10,55)	2,7 (0,88–8,34)
Длительность заболевания	1,07 (1,03–1,11)	1,05 (1,00–1,09)
Суммарный балл	1,53 (0,99–2,35)	1,62 (1,01–2,61)

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализы при сравнении групп с КГВ и БСКГ, ОШ (95%ДИ)

Показатель	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Возраст пациента	1,09 (1,04–01,15)	1,06 (0,99–1,15)
Пол пациента	3,71 (1,13–12,26)	1,28 (0,27–6,00)
Длительность заболевания	1,08 (1,02–1,13)	1,03 (0,97–1,10)
Суммарный балл	1,90 (1,05–3,43)	2,04 (1,02–4,09)

4,09), на фоне которого влияние других клинических показателей несущественно (табл. 3).

Согласно результатам многофакторного анализа, при сравнении групп с БСКГ и без нее независимых факторов развития БСКГ не выявлено.

Обсуждение результатов

Феномен КГ при ХГС не до конца понятен. По данным различных источников, смешанную КГ выявляют у 27–60% инфицированных HCV [7, 8], однако даже наличие криоглобулинов не всегда сопровождается развитием васкулита и остается лишь лабораторным феноменом, возможно, связанным с активностью самого вируса [9–11]. В проведенном нами исследовании КГ диагностирована у 77 (31,57%) пациентов, из которых у 37 (15,16%) развился КГВ. Согласно результатам многофакторного анализа, основными предикторами развития КГВ являлись длительность инфицирования, более старший возраст пациента, а также женский пол, что согласуется с данными большинства исследований [11, 12].

Поскольку КГВ представляет собой лейкоцитокластический васкулит, можно было бы предполагать участие системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов в развитии данного осложнения ХГС.

В доступной литературе нами найдено лишь одно исследование, посвященное изучению влияния аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение КГВ [13]. М. Casato и соавт. не выявили ассоциации между полиморфным состоянием генов FV 1691 G/A, FII 20210 G/A, MTHFR677 C/T и 1298 A/C и наличием у пациента смешанной КГ. Представляют интерес данные М. Casato и соавт. о более высоком

уровне гомоцистеинемии у пациентов с КГВ, ассоциированным с TT-генотипом MTHFR677 C/T и являющимся фактором риска развития выраженной системной сосудистой пурпуры и язвенных дефектов кожи ($p < 0,0001$).

Нами, так же как М. Casato и соавт., не обнаружено взаимосвязи генетических вариантов FV 1691 G/A, FII 20210 G/A, MTHFR677 C/T и развития КГВ. В отличие от исследования М. Casato и соавт. в нашей работе показано, что в группе с КГВ по сравнению с группой без КГ на уровне тенденции чаще встречаются генотипы с мутантной аллелью 4G гена PAI –6755G/4G ($p = 0,063$). Функциональная значимость данной мутации в развитии КГВ может быть объяснена тем, что в плазме крови при наличии полиморфизма PAI –6755G/4G, PAI-1 с повышенной активностью связывается с гликопротеином витронектином, опосредующим клеточную адгезию и взаимодействующим с белками системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза. Можно предположить, что связь с компонентом комплемента дополнительно усиливает взаимодействие HCV с сог-белком и способствует формированию криоглобулинов.

В нашей работе также показана связь между наличием мутаций в гене ITGB3 1565 T/C и развитием КГВ. Продукт данного гена – β_3 -интегрин – играет важную роль в миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к прогрессированию васкулопатий. При наличии мутации в гене ITGB3 повышается функциональная активность тромбоцитов, что, возможно, активирует В-клетки и лимфоциты, способствуя синтезу IgM и образованию криоглобулинов. К сожалению, сопоставить полученные нами данные с результатами других работ не представ-

ляется возможным, так как в литературе не было найдено исследований, посвященных данной проблеме.

Выявленная нами взаимосвязь развития заболеваний почек, мышц, нервной системы при наличии КГВ и мутации в гене ITGB3 1565 T/C, наиболее вероятно, связана с повышенной функциональной активностью тромбоцитов вследствие мутации гена β_3 -интегрин в органах-мишенях и образованием криоглобулинов. Подобных ассоциаций при носительстве мутаций в гене PAI-I не обнаружено. В изученной литературе данных о влиянии аллельных вариантов данных генов на особенности клинической картины КГВ не найдено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Retamozo S., Diaz-Lagares C., Bosch X., Bove A., Brito-Zeron P., Gomez M.E., Yague J., Forns X., Cid M.C., Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2013; № 1.
2. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2011; 379:348-60.
3. Von Feldt J.M., Scalzi L.V., Cucchiara A.J., Morthala S., Kealey C., Flagg S.D., Genin A., Van Dyke A.L., Nackos E., Chander A., Gehrie E., Cron R.Q., Whitehead A.S. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2006; 54:2220-7.
4. Иванюцкий Л.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Совершаева Е.П., Борисов Е.Н., Никифорова Н.В., Мухин Н.А. Влияние полиморфизма генов воспалительных цитокинов на активность и особенности клинической картины системной красной волчанки. *Клин фармакол и тер* 2013; 5:24-9. [Ivanitsky L.V., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Sovershayeva Ye.P., Borisov Ye.N., Nikiforova N.V., Mukhin N.A. The effect of genetic polymorphism of inflammatory cytokines on activity and clinical presentation of system lupus erythematosus. *Klin farmakol i ter* 2013; 5:24-9].
5. Борисов Е.Н., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Иванюцкий Л.В., Никифорова Н.В., Мухин Н.А. Прогностическое значение аллельных вариаций генов, влияющих на систему гомеостаза, в развитии антифосфолипидного синдрома и поражения почек у больных системной красной волчанкой. *Тер арх* 2014; 6:57-62. [Borisov Ye.N., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M., Ivanitsky L.V., Nikiforova N.V., Mukhin N.A. The prognostic role of allelic variants of homeostasis system genes in development of anti-phospholipid syndrome and renal disease in in systemic lupus erythematosus. *Ter arkh* 2014; 6:57-62].
6. Refai T.M., Al-Salem I.H., Nkansa-Dwamena D., Al-Salem M.H. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheum* 2002; 21:457-61.
7. Motyckova G., Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. *Am J Hematol* 2011; 86:500-2.
8. Okazaki T., Nagai T. The relationship between cryoglobulins and HCV-RNA in the serum of patients infected with different HCV genotypes. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1449-50.
9. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zeron P., Nardi N., Nicolas J.M., Forns X., Plaza J., Yague J., Sanchez-Tapias J.M., Font J. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthr Rheum* 2006; 36:189-96.
10. Lapinski T.W., Parfieniuk A., Rogalska-Plonska M., Czajkowska J., Flisiak R. Prevalence of cryoglobulinaemia in hepatitis C virus- and hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-infected individuals: implications for renal function. *Liv Int* 2009; 29:1158-61.
11. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клин мед* 2014; 30:46-51. [Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Almanakh klin med* 2014; 30:46-51].
12. Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 2015; 128:950-5.
13. Casato M., Carlesimo M., Francia A., Timarco C., Antenucci A., Bove M., Martini H., Visentini M., Fiorilli M., Conti L. Influence of inherited and acquired thrombophilic defects on the clinical manifestations of mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1659-63.

Заключение

На основании результатов проведенного исследования можно предположить, что развитие криоглобулинемического васкулита и тяжести его клинических проявлений в большой степени обусловлены носительством мутантных генотипов генов PAI –6755G/4G и ITGB3 1565 T/C.

Исследование выполнено в рамках проекта №14-50-00029 Российского научного фонда (формирование выборки пациентов и анализ данных) и в рамках Государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова на 2016 г. (молекулярно-генетическое обследование пациентов).

Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом

Е.Н. Широкова, А.Ф. Шептулина

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

Results of non-interventional observational study of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis

Ye.N. Shirokova, A.F. Sheptulina

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

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и безопасность терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3 мес при лечении пациентов с *первичным билиарным циррозом* (ПБЦ) I–III стадии.

Материал и методы. В открытое одноцентровое клиническое исследование были включены 30 пациентов с ПБЦ I–III стадии. Всем пациентам был назначен препарат «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, в

Aim of investigation. To estimate clinical efficacy and safety of ursodeoxycholic acid («Livodexa®») in a dose of 15 mg/kg/day for 3 months in the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC) of the I to III stage.

Material and methods. Open single center clinical trial included 30 patients with PBC of the I–III stage. All patients received «Livodexa®» in the daily dose of 15 mg/kg taken two times per day for 3 months. Efficacy and safety investigation of the drug was carried out at the day 30 (visit 2) and at the day 90 (visit 3) according to the laboratory tests results, quality of life assessment

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: elshirikova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Shirokova Yelena N. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: elshirikova@yandex.ru; 119435, 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»

Шептулина Анна Фароковна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. — PhD student, Chair of internal diseases propedeutics, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university»

Поступила: 18.03.2016 / Received: 18.03.2016

течение 3 мес. Анализ эффективности и безопасности исследуемого препарата проводили на 30-й (визит 2) и 90-й (визит 3) дни лечения на основании результатов лабораторных исследований, оценки качества жизни больных по данным Опросника SF-36, регистрации частоты и выраженности *нежелательных явлений* (НЯ).

Результаты. Медиана (межквартильный интервал) возраста больных ПБЦ, включенных в исследование, составляла 53 (48–61) года, среди них преобладали женщины – 29 (96,6%). Большинство (43,2%) в исследуемой группе составляли больные ПБЦ II гистологической стадии по системе Ludwig. На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки зарегистрировано статистически значимое снижение уровней биохимических показателей: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина на 30-й (визит 2; $p < 0,001$ для каждого показателя, кроме аспартатаминотрансферазы – $p = 0,001$) и 90-й (визит 3; $p < 0,001$ для каждого показателя) дни лечения. Согласно данным анализа качества жизни на основании Опросника SF-36, частоты и выраженности НЯ, препарат «Ливодекса®» характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью.

Заключение. Лечение пациентов с ПБЦ I–III стадии препаратом «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки характеризуется положительной динамикой лабораторных параметров и показателей качества жизни. Хорошая переносимость и безопасность препарата «Ливодекса®» позволяют рекомендовать его для применения при лечении больных этой категории.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, урсодезоксихолевая кислота, качество жизни.

by SF-36 questionnaire, registration of frequency and severity of the *adverse events* (AE).

Results. The median age (interquartile range) of PBC patients enrolled in the original study was 53 (48–61) years, the women prevailed: 29 (96,6%). The majority (43,2%) of patients had PBC of the histological grade II according to the Ludwig system. Treatment with «Livodexa®» in a dose of 15 mg/kg/day resulted in a statistically significant decrease of biochemical marker levels: alanine transaminase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, total and conjugated bilirubin at the 30th day of treatment (visit 2; $p < 0,001$ for each parameter, except for aspartate aminotransferase: $p = 0,001$) and at the 90th day (visit 3; $p < 0,001$ for each parameter). According to quality of life estimation by SF-36 questionnaire, frequency and severity of AE, «Livodexa®» is characterized by high safety and tolerance profile.

Conclusion. Treatment of patients with I to III stage of PBC with «Livodexa®» in a dose of 15 mg/kg/day is characterized by improvement of laboratory scores and quality of life parameters. Good tolerance and safety of the drug allows to recommend it for treatment of these patients.

Key words: primary biliary cirrhosis, ursodeoxycholic acid, quality of life.

Для цитирования: Широкова Е.Н., Шептулина А.Ф. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):36-44

For citation: Shirokova Ye.N., Sheptulina A.F. Results of non-interventional observational study of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):36-44

Введение

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени, характеризующееся поражением в первую очередь внутридольковых и сегментальных желчных протоков [1]. Естественное течение ПБЦ, как и любого хронического заболевания печени, отличается формированием *фиброза* и возможным развитием впоследствии *цирроза печени* (ЦП), который характеризуется высокими показателями инвалидизации и смертности [2, 3].

Распространенность ПБЦ в странах Европы, Северной Америки, Азии и Австралии находится в пределах от 19,1 до 402 случаев на 1 000 000 населения, а заболеваемость варьирует от 0,33 до

5,8 случая на 1 000 000 населения в год. В течение последнего десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости, в частности в странах Западной Европы в среднем в 1,3–1,7 раза. Заболеваемость ПБЦ выше среди женщин: по данным эпидемиологических исследований, соотношение мужчины: женщины составляет 1:8–10 [4].

Как и другие аутоиммунные заболевания, ПБЦ следует отнести к группе многофакторных болезней, в развитии которых играет роль сочетание различных генетических особенностей и факторов внешней среды [5, 6]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ПБЦ можно считать наследственным заболеванием, поскольку для него характерны следующие

особенности: существование семейных форм заболевания, конкордантность монозиготных близнецов по ПБЦ, а также высокая распространенность аутоиммунных заболеваний среди родственников больных ПБЦ. Кроме того, описана ассоциация заболевания с гаплотипами главного комплекса гистосовместимости (HLA) — HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR2. Из факторов риска развития ПБЦ, выявленных в эпидемиологических исследованиях, следует отметить дефицит эстрогенов, предшествующие оперативные вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и курение [4, 7].

Диагноз ПБЦ устанавливают при наличии характерной клинической картины (кожный зуд, медленно прогрессирующая желтуха, гепатомегалия), анамнестических данных (указание на повышение уровня маркеров холестаза, изменения в иммунологических тестах крови в течение по крайней мере 6 мес до момента постановки диагноза) и при условии, что два из перечисленных ниже трех лабораторно-инструментальных критериев положительны: повышение уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в 1,5 раза и более по сравнению с *верхней границей нормы* (ВГН); обнаружение в сыворотке крови *антимитохондриальных антител* (АМА) в диагностическом титре ($\geq 1:40$); характерные гистологические признаки (хронический негнойный деструктивный холангит) [8, 9].

Препаратом выбора при лечении больных ПБЦ является *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Дозу препарата определяют индивидуально, исходя из расчета 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Механизм действия УДХК многокомпонентный: стимуляция секреции желчи гепатоцитами и эпителиальными клетками желчных протоков, восстановление секреции бикарбонатных анионов эпителиальными клетками желчных протоков, уменьшение доли цитотоксических желчных кислот в составе желчи, противовоспалительное, иммуномоделирующее и антиапоптотическое действие [1, 10].

Применение УДХК способствует улучшению лабораторных показателей, замедлению прогрессирования заболевания и увеличению выживаемо-

сти пациентов с ПБЦ без трансплантации печени. Так, было показано, что терапия УДХК позволяет уменьшить процент пациентов, у которых в течение 5 лет развивается ЦП, с 75% в случае отсутствия лечения до 25% при использовании УДХК в соответствующей дозе [11]. К факторам риска прогрессирования ПБЦ с развитием ЦП у больных, получавших УДХК, относят наличие выраженных гистологических изменений в биоптате печени, высокий исходный уровень общего билирубина и отсутствие биохимического ответа на лечение.

Для оценки ответа на терапию были разработаны несколько критериев, учитывающих результаты биохимического анализа крови (табл. 1). Независимо от того, какой из этих критериев применяют для оценки биохимического ответа, он оказывается неполным приблизительно у 30–40% пациентов с ПБЦ [10, 12].

Цель настоящей работы — оценить клиническую эффективность и безопасность терапии с применением препарата УДХК «Ливодекса®» в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 3 мес у пациентов с ПБЦ I–III стадии.

Материал и методы исследования

Проведено открытое одноцентровое клиническое исследование, в котором приняли участие 30 пациентов с ПБЦ I–III стадии. Все пациенты получали препарат «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, в течение 3 мес.

Перед назначением терапии собирали исходную информацию о пациенте, включавшую демографические данные (пол, дата рождения, масса тела, рост), анамнез заболевания, результаты первичного медицинского обследования; проводили также физикальный осмотр с оценкой критериев включения/исключения, установленных в исследовании.

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;

Таблица 1

Оценка биохимического ответа на терапию УДХК пациентов с ПБЦ [12]

Критерии	Время проведения оценки, годы	Определение
Барселона	1	Снижение уровня ЩФ более чем на 40% от исходного либо до нормальных значений
Париж I	1	Уровни ЩФ < 3ВГН, АсАТ* < 2ВГН и общего билирубина ≤ 1 мг/дл
Роттердам	1	Нормализация уровней общего билирубина и альбумина на фоне терапии УДХК, если исходно один или оба параметра были изменены
Торонто	2	Уровень ЩФ < 1,67 ВГН
Париж II	1	Уровни ЩФ и АсАТ $\leq 1,5$ ВГН и нормальный уровень билирубина

*АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

- диагноз ПБЦ, установленный на основании анализа клинической картины (кожный зуд, медленно прогрессирующая желтуха, указание на ранее отмечавшееся повышение уровня маркеров холестаза), определения холестаза по данным биохимического исследования, обнаружения АМА в диагностическом титре, повышения уровня *иммуноглобулина класса М (IgM)* и характерной гистологической картины;

- наличие письменного информированного согласия на проведение исследования, предоставленного пациентом.

Критерии исключения:

- психические заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания печени вирусной этиологии;
- алкогольная болезнь печени;
- болезни накопления;
- беременность или период лактации;
- возраст менее 18 лет;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;

- другие холестатические заболевания печени: первичный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированное поражение печени, протекающее с холестазом, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз и др.;

- участие в другом клиническом исследовании;
- одновременное применение менее чем за 1 мес до включения пациента в исследование препаратов желчных кислот, адсорбентов и гастроцитопротекторов (сукральфат, препараты висмута), а также адеметионина и эссенциальных фосфолипидов;

- плановая госпитализация во время предполагаемого участия в данном исследовании.

Исследование включало два периода: период скринингового обследования (0–7 дней) и период активного лечения исследуемым препаратом (90 дней). Схема визитов и процедур, предусмотренных в исследовании, представлена в табл. 2.

В качестве первичной конечной точки были выбраны оценка качества жизни пациентов на основании сравнения лабораторных показателей до лечения и на 30-й день, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Вторичная конечная точка — оценка качества жизни пациентов на основании результатов сравнения лабораторных показателей до лечения, на 30-й и 90-й дни, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата.

Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего Опросника оценки качества жизни SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале Опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни [13].

Обработку данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 20.0. Оценка результатов наблюдений на нормальность распределения была выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов исследования были выбраны методы непараметрической статистики.

Результаты обработки качественных данных были представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены медиана и *межквартильный интервал* (МКИ) или, если указано дополнительно, — минимальные и максимальные значения. Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости считали равным $p < 0,05$ [14].

Этические аспекты проведения исследования. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации *Всемирной медицинской ассоциации* — ВМА (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами Качественной клинической практики

Таблица 2

Визиты пациентов и процедуры

Процедура	Скрининг, 0–7 дней	Визит 1, день 1-й	Визит 2, день 30-й	Визит 3, день 90-й
Исходная информация о пациенте	v	—	—	—
Оценка соответствия критериям включения/исключения	v	—	v	v
Биохимический анализ крови	v	—	v	v
Иммунологические тесты (АМА, IgM)	v	—	—	—
Инструментальные исследования (ультразвуковое исследование брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия)	v	—	—	—
Заполнение Опросника SF-36	v	—	v	v
Назначение и учет исследуемого препарата	—	v	v	v

Таблица 3
Результаты лабораторных исследований,
выполненных на момент скрининга

Показатель	Значение показателя
ЩФ, ед/л	579 (298,8–878,8)
ГГТ, ед/л	268,5 (156,3–424,8)
АлАТ, ед/л	64 (35,5–80,5)
АсАТ, ед/л	64,5 (45,3–81,0)
Мочевина, ммоль/л	4,2 (2,8–6,6)
Креатинин, мг/дл	0,71 (0,59–0,98)
Общий белок, г/л	77,4 (66,2–82,1)
Альбумин, г/л	36 (34–39)
Общий билирубин, мкмоль/л	17,7 (12,3–26,9)
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,5 (5,3–8,1)
Общий холестерин, ммоль/л	7,3 (6,4–7,8)
IgM, г/л	2,28 (1,75–4,2)
АМА в диагностическом титре, абс (%)	26 (86,7)

Примечание. Данные представлены как медиана (МКИ). Условные обозначения. ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза; АлАТ — аланинаминотрансфераза.

Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями Российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям Российского законодательства.

Результаты исследования

В исследование были включены 30 пациентов с ПБЦ, соответствовавших критериям включения. Медиана возраста больных составляла 53 (48–61) года; среди них преобладали женщины — 29 (96,6%). В исследуемой группе большинство (43,2%) составляли больные ПБЦ гистологической стадии II по системе Ludwig. АМА в диагностическом титре на момент скрининга выявлены у 26 (86,7%) больных. Уровень IgM в анализах крови, выполненных во время скринингового визита, был повышен у 16 (53,4%) больных в 1,2–4 раза по сравнению с ВГН, установленной в локальной лаборатории (2,93 г/л). Доза УДХК была равна в среднем 900 мг/сут (минимум–максимум: 750–1500 мг/сут). Результаты лабораторных

исследований, выполненных на момент скрининга больных, представлены в табл. 3.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

У пациентов с ПБЦ, включенных в исследование ($n=30$), на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней АлАТ и АсАТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными (АлАТ: 52 [24,5–62,5] по сравнению с 64 [35,5–80,5], $p<0,001$ и 44 [25,5–55,3] по сравнению с 64 [35,5–80,5], $p<0,001$ соответственно; АсАТ: 53 [43,8–73,0] по сравнению с 64,5 [45,3–81,0], $p=0,001$ и 47 [40,3–66,3] по сравнению с 64,5 [45,3–81,0], $p<0,001$ соответственно). Аналогично достоверные различия были получены при сопоставлении значений этих лабораторных показателей, установленных на 30-й и 90-й дни лечения (АлАТ: 52 [24,5–62,5] по сравнению с 44 [25,5–55,3], $p=0,028$; АсАТ: 53 [43,8–73,0] по сравнению с 47 [40,3–66,3], $p=0,001$). Динамика уровней АсАТ и АлАТ на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 1.

Уровни ЩФ и ГГТ на момент проведения скрининга были повышены в 2,1 и 3,4 раза по сравнению с ВГН, установленной в локальной лаборатории (258 и 38 ед/л соответственно). На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней ЩФ и ГГТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными

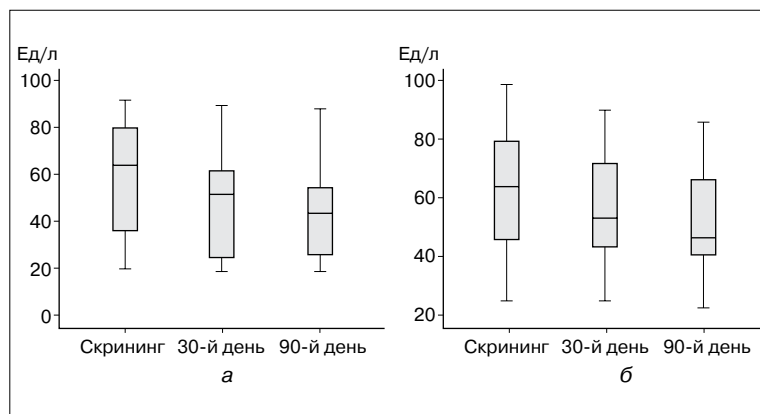


Рис. 1. Динамика уровней АлАТ (а) и АсАТ (б) на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

На рис. 1–4: верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют верхней (75%) и нижней (25%) квартилям; длина столбика — МКИ. Линия, проходящая сквозь столбик, обозначает медиану. Планки погрешностей — минимальное и максимальное значения показателя.

Fig. 1. Dynamics of serum ALT (a) and AST (b) levels during «Livodexa®» treatment.

In fig. 1–4: the upper and lower borders of columns represent upper (75%) and lower (25%) quartiles; column length — IQR.

The line passing through the box indicates the median value. Whiskers indicate the minimum and maximum values of the score.

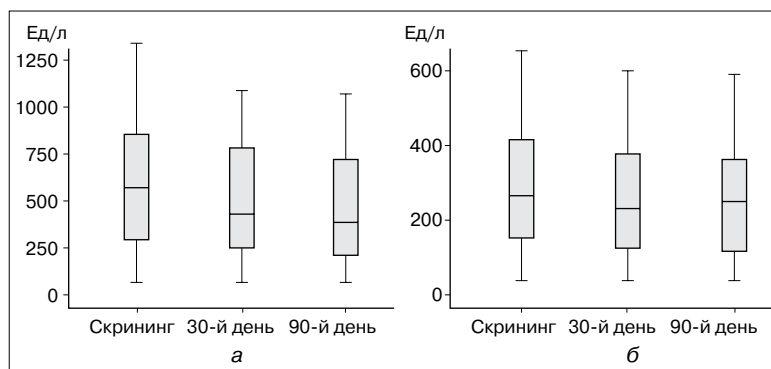


Рис. 2. Динамика уровней ЩФ (а) и ГГТ (б) на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

Fig. 2. Dynamics of serum AP (a) and GGT (b) during «Livodexa®» treatment.

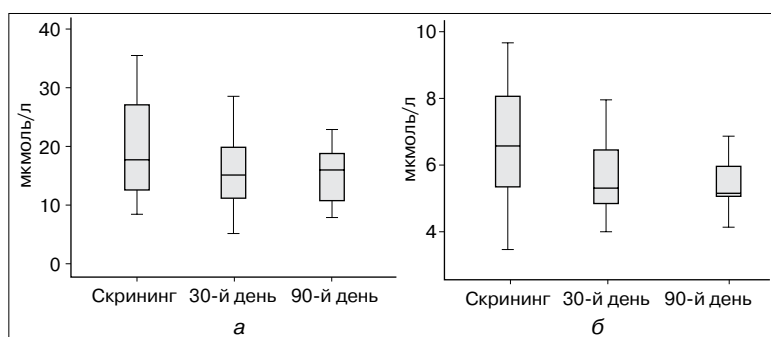


Рис. 3. Динамика уровней общего (а) и прямого (б) билирубина на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

Fig. 3. Dynamics of total (a) and unconjugated (b) bilirubin serum levels during «Livodexa®» treatment.

данными (ЩФ: 435,4 [248,8–789,5] по сравнению с 579 [298,8–878,8], $p < 0,001$ и 390 [209,5–734,3] по сравнению с 579 [298,8–878,8], $p < 0,001$ соответственно; ГГТ: 234,5 [123,8–380,0] по сравнению с 268,5 [156,3–424,8], $p < 0,001$ и 251,9 [117,5–368,2] по сравнению с 268,5 [156,3–424,8], $p < 0,001$ соответственно).

При сопоставлении уровней ЩФ и ГГТ, измеренных во время визитов 2 и 3 (30-й и 90-й дни лечения), были получены следующие данные: уровень ЩФ, зарегистрированный на 90-й день лечения, был достоверно ниже уровня этого фермента на 30-й день терапии (390 [209,5–734,3] по сравнению с 435,4 [248,8–789,5], $p = 0,004$ соответственно), в то время как уровни ГГТ, зарегистрированные на 30-й и 90-й дни лечения, достоверно не различались (234,5 [123,8–380,0] по сравнению с 251,9 [117,5–368,2], $p = 0,059$ соответственно). Динамика уровней ЩФ и ГГТ на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 2.

Уровень общего билирубина в период скрининга был повышен у 12 (40%) больных, на момент визитов 2 и 3 (30-й и 90-й дни терапии) — у 7 (23,3%), при этом степень повышения варьировала от 1,69 раза по сравнению с ВГН на момент

скрининга до 1,35 и 1,1 раза по сравнению с ВГН на момент визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й) соответственно (норма, установленная в локальной лаборатории, — 21,0 мкмоль/л). Уровни общего билирубина, измеренные во время визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й день), были существенно ниже, чем уровень общего билирубина, зафиксированный на момент скрининга (15,0 [11,0–20,6] по сравнению с 17,7 [12,3–26,9], $p < 0,001$ и 16,0 [11,0–19,5] по сравнению с 17,7 [12,3–26,9], $p < 0,001$ соответственно). Уровни общего билирубина, зарегистрированные на 30-й и 90-й дни лечения, достоверно не различались (15,0 [11,0–20,6] по сравнению с 16,0 [11,0–19,5], $p = 0,487$).

Уровень прямого билирубина на момент скрининга был повышен у 24 (80%) пациентов с ПБЦ, на момент визитов 2 и 3 (30-й и 90-й дни лечения) — у 20 (66,7%), при этом степень повышения варьировала от 2,6 раза по сравнению с ВГН на момент скрининга до 1,9 и 1,7 раза по сравнению с ВГН на момент визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й день) соответственно (норма, установленная в локальной лаборатории, — 5,0 мкмоль/л). Уровни прямого билирубина, измеренные во время визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й день), были существенно ниже,

чем уровень, зафиксированный на момент скрининга (5,3 [4,8–6,4] по сравнению с 6,5 [5,3–8,1], $p < 0,001$ и 5,1 [4,9–5,9] по сравнению с 6,5 [5,3–8,1], $p < 0,001$ соответственно). Достоверные различия были выявлены при сопоставлении значений этого лабораторного показателя на 30-й и 90-й дни лечения (5,3 [4,8–6,4] по сравнению с 5,1 [4,9–5,9], $p = 0,029$). Динамика уровней общего и прямого билирубина на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 3.

Медиана уровня общего холестерина на момент проведения скрининга составляла 7,3 ммоль/л (минимум–максимум: 4,8–8,8 ммоль/л). На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровня общего холестерина на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными (6,9 [6,2–7,5] по сравнению с 7,3 [6,4–7,8], $p < 0,001$ и 6,3 [5,9–6,8] по сравнению с 7,3 [6,4–7,8], $p < 0,001$ соответственно). Аналогично достоверные различия были получены при сопоставлении значений этого лабораторного показателя на 30-й и 90-й дни лечения (6,9 [6,2–7,5] по сравнению с 6,3 [5,9–6,8], $p = 0,027$). Динамика уровня общего холестерина на фоне

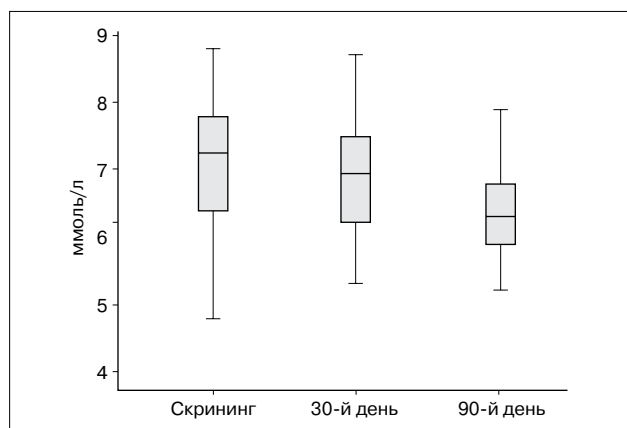


Рис. 4. Динамика уровня общего холестерина на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

Fig. 4. Dynamics of serum total cholesterol during «Livodexa®» treatment.

терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 4.

Оценка качества жизни

Результаты оценки качества жизни пациентов с ПБЦ ($n=30$) по данным Опросника SF-36 на момент скрининга и на фоне лечения препаратом «Ливодекса®» (визит 2 и визит 3, 30-й и 90-й дни лечения соответственно) приведены на рис. 5.

В ходе анализа было установлено, что показатели качества жизни по шкалам *боль (Б)*, *общее здоровье (ОЗ)* и *ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)* на фоне терапии достоверно улучшились ($p<0,05$ для каждого показателя), в то время как показатели качества жизни по шкалам *физическое функционирование (ФФ)*, *ролевое физическое функционирование (РФФ)*, *жизнеспособность (Ж)* и *социальное функционирование (СФ)* существенно не изменились ($p>0,05$ для каждого показателя).

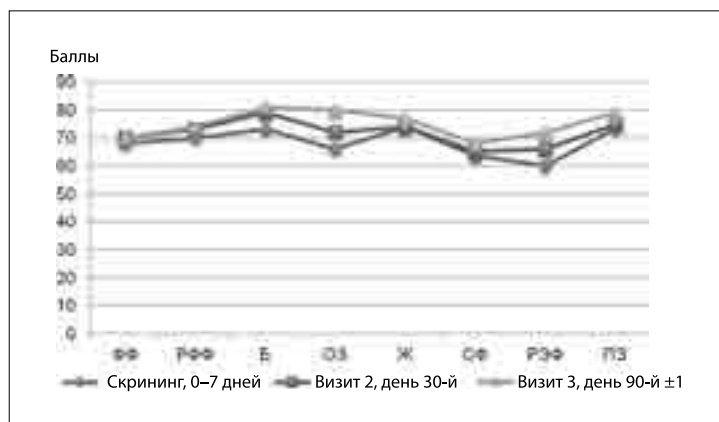


Рис. 5. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» по данным Опросника SF-36. ПЗ — психическое здоровье.

Fig. 5. Dynamics of quality of life scores according to SF-36 Questionnaire during «Livodexa®» treatment. «ПЗ» — mental health.

Согласно результатам настоящего исследования, переносимость препарата «Ливодекса®» следует охарактеризовать как хорошую. Случаев исключения пациентов в связи с развитием *нежелательных явлений* (НЯ) не было. У 2 (6,7%) пациентов было зарегистрировано возникновение НЯ в виде усиления кожного зуда в течение первых 2 нед терапии, в связи с чем потребовалось назначить антигистаминные препараты в лекарственных формах для местного применения (мазь). Коррекцию дозы исследуемого препарата не проводили. Связь между развитием НЯ и приемом препарата «Ливодекса®» расценивали как сомнительную, в связи с тем что зуд кожи — одно из проявлений основного заболевания — ПБЦ. Оценка выраженности НЯ показала, что в обоих случаях НЯ были слабовыраженными.

Обсуждение результатов

УДХК — единственная лекарственная молекула, разрешенная для применения в терапии ПБЦ. УДХК представляет собой 7-эпимер хенодезоксихолевой кислоты и является одним из компонентов желчи. На ее долю приходится 1–3% от общего содержания желчных кислот в составе желчи [1, 10, 15].

Результаты исследований, выполненных в течение последних 25 лет, свидетельствуют о том, что УДХК является препаратом первой линии в терапии ПБЦ. В частности, установлено, что назначение УДХК пациентам с ПБЦ ведет к выраженному снижению уровней общего билирубина, ЩФ, ГГТ, общего холестерина и IgM, а также, в том случае если лечение начато на ранних стадиях заболевания (I и/или II гистологическая стадия по системе Ludwig), — к уменьшению скорости прогрессирования гистологических изменений [16]. Установлено, что для достижения перечисленных выше благоприятных эффектов необходимо назначать препарат в соответствующей дозе — из расчета 13–15 мг/кг в сутки [12].

Согласно данным недавно проведенного мета-анализа, включавшего 15 когортных исследований, в которых приняли участие 4845 пациентов (85% больных проводили терапию УДХК), повышенные уровни ЩФ и общего билирубина ассоциированы со снижением показателей выживаемости пациентов с ПБЦ без трансплантации печени. Так, 10-летняя выживаемость пациентов с ПБЦ без трансплантации печени при условии повышения уровня ЩФ в 2 раза и менее по сравнению с ВГН составляла 84%, тогда как при повышении уровня ЩФ в 2 раза и более по сравнению с ВГН — 62%. Аналогичные результаты получены при включении в анализ в качестве фактора риска уровня общего билирубина: 10-лет-

няя выживаемость пациентов с ПБЦ без трансплантации печени была равна 86% при повышении уровня общего билирубина в 1 раз и менее по сравнению с ВГН и 41% при его повышении в 1 раз и более по сравнению с ВГН [17].

Таким образом, и критериями оценки ответа на терапию, и факторами, определяющими прогноз пациентов с ПБЦ, являются результаты биохимического анализа крови.

В открытое одноцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата УДХК «Ливодекса®» были включены 30 пациентов с ПБЦ I–III стадии. Медиана возраста больных составляла 53 (48–61) года; среди них преобладали женщины — 29 (96,6%). Все пациенты получали препарат «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, в течение 3 мес. Доза УДХК была равна в среднем 900 мг/сут (минимум–максимум: 750–1500 мг/сут).

На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, а также общего и прямого билирубина как на 30-й день терапии (визит 2; $p < 0,001$ для каждого показателя, кроме АсАТ — $p = 0,001$), так и на 90-й (визит 3; $p < 0,001$ для каждого показателя) по сравнению с показателями, зафиксированными на момент скрининга. В целом полученные в работе данные согласуются с результатами других исследований по оценке эффективности и безопасности УДХК у пациентов с ПБЦ [18–22].

Принимая во внимание результаты оценки качества жизни пациентов с ПБЦ по данным Опросника SF-36, можно сделать заключение, что терапия препаратом «Ливодекса®» ведет к улучшению эмоционального, психологического и физического состояния пациентов.

В соответствии с данными литературы к НЯ, наиболее часто наблюдаемым на фоне терапии

УДХК, относят диарею (2–9%), головную боль и умеренное увеличение массы тела [1, 21]. Ряд авторов приводят данные о том, что УДХК не оказывает влияние на такие симптомы ПБЦ, как зуд кожи и повышенная утомляемость [11], в то время как другие указывают на возможность усиления зуда кожи в начале терапии УДХК при приеме препарата в полной дозе [18]. Известно, что отношение частоты возникновения НЯ в группе пациентов, леченных УДХК, и группе пациентов, получавших плацебо, составляет 1,32 (1,05–1,65) [22]. В настоящем исследовании усиление зуда кожи в течение первых 2 нед приема УДХК наблюдалось у 2 пациентов, при этом в обоих случаях НЯ были слабовыраженными, а связь с приемом препарата расценивали как сомнительную. Коррекция дозы исследуемого препарата не требовалась.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата «Ливодекса®» при лечении больных ПБЦ I–III стадии.

Заключение

Применение препарата «Ливодекса®» при лечении пациентов с ПБЦ I–III стадии в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки в течение 90 дней сопровождается статистически значимым снижением уровней биохимических показателей: АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, низкая частота возникновения НЯ, их незначительная выраженность имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Конфликт интересов. Авторы статьи являлись участниками клинического исследования «Неинтервенционное наблюдательное исследование применения препарата «Ливодекса®» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) в условиях повседневной клинической практики у больных первичным билиарным циррозом» (протокол № LVD01012014).

Conflict of interests. Authors of the article were involved in the clinical trial «Non-interventional observational study of «Livodexa®» (film coated tablets, 300 mg) for the treatment of primary biliary cirrhosis patients in daily clinical practice (protocol No. LVD 01012014).

Литература / References

1. Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386(10003):1565-75.
2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. M.: GEOTAR-Media; 2011].
3. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: Руководство для врачей. М.: СИМК; 2012. [Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N. Cholestasis: Manual for physicians. M.: SIMK; 2012].
4. Zhang H., Carbone M., Lleo A., Invernizzi P. Geoeidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors for PBC. *Dig Dis* 2015; 33(Suppl 2):94-101.
5. Corpechot C., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(1):62-9.

6. *Gershwin M.E., Mackay I.R.* The Causes of Primary Biliary Cirrhosis: Convenient and Inconvenient Truths. *Hepatology* 2008; 47(2):737-45.
7. *Daniel S. Smyk, Eirini I. Rigopoulou, Luigi Muratori et al.* Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease: what we can learn from primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol* 2012; 11(1):7-14.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009; 51(2):237-67.
9. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(2):41-57. [*Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., Trukhmanov A.S.* Diagnostics and treatment of cholestasis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(2):41-57].
10. *Czul F., Levy C.* Novel Therapies on Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liv Dis* 2016; 20(1):113-30.
11. *Poupon R.* Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis* 2015; 33(Suppl 2):115-7.
12. *Parés A.* Therapy of Primary Biliary Cirrhosis: Novel Approaches for Patients with Suboptimal Response to Ursodeoxycholic Acid. *Dig Dis* 2015; 33(Suppl 2):125-33.
13. *Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.
14. *Герасимов А.Н.* Медицинская статистика. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. [*Gerasimov A.N.* Medical statistics. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2007].
15. *Широкова Е.Н.* Современные аспекты лечения больных первичным билиарным циррозом. *Рос мед вести* 2015; 20(1):4-16. [*Shirokova Ye.N.* Modern issues of primary biliary cirrhosis treatment. *Ros med vesti* 2015; 20(1):4-16].
16. *Poupon R.* Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(Suppl 1): S3-S12.
17. *Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H.L., Invernizzi P., Mason A.L. et al.* Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147:1338-49.
18. *Lindor K.* Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007; 357(15):1524-9.
19. *Heathcote E.J., Cauch-Dudek K., Walker V., Bailey R.J., Blendis L.M., Ghent C.N. et al.* The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19:1149-56.
20. *Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y., Andréani T., Johanet C. et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and longterm prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48(3):871-7.
21. *Poupon R.E., Lindor K.D., Cauch-Dudek K., Dickson E.R., Poupon R., Heathcote E.J.* Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113(3):884-90.
22. *Gong Y., Huang Z.B., Christensen E., Glud C.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(3):CD000551.

Фульминантная печеночная недостаточность у пациентки 30 лет

А.Ф. Шептулина, Ш.А. Ондос, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Fulminant liver failure 30 year-old patient

A.F. Sheptulina, Sh.A. Ondos, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

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

Для цитирования: Шептулина А.Ф., Ондос Ш.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Фульминантная печеночная недостаточность у пациентки 30 лет. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):45-55

For citation: Sheptulina A.F., Ondos Sh.A., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Fulminant liver failure 30 year-old patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):45-55

Пациентка П., 30 лет, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В связи с тяжестью состояния жалоб на момент поступления не предъявляла.

Анамнез заболевания собран со слов родственников и по данным представленной медицинской документации. В конце декабря 2012 г. (29 лет) пациентка отметила повышение температуры тела, максимально до 39,6 °С, сопровождавшееся ознобом; несколько раз в течение суток принимала жаропонижающие препараты с непродолжительным положительным результатом: температура снижалась на несколько часов, а затем повышалась вновь. Осмотрена участковым терапевтом,

состояние расценено как острая респираторная вирусная инфекция, назначены противовирусные препараты, которые пациентка принимала в течение недели без эффекта. С этого времени наблюдалось ухудшение состояния: температура тела повысилась до 40 °С, появилась выраженная общая слабость.

Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в хирургическое отделение городской клинической больницы в связи с подозрением на обострение хронического калькулезного холецистита: при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены конкременты в желчном пузыре. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в общем анализе мочи — лейко-

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. — PhD student, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Ондос Шауки Ахмадович — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Поступила: 20.06.2016 / Received: 20.06.2016

цитурия, протеинурия. Сделано заключение: причиной лихорадки является инфекция мочевыводящих путей. Назначена антибактериальная терапия, которая не привела ни к снижению температуры тела, ни к улучшению состояния больной.

На фоне приема антибиотиков появилась желтуха. Пациентка была переведена в инфекционное отделение, где при обследовании выявлены антитела класса IgM к вирусу гепатита А, установлен диагноз острого вирусного гепатита А. Исследованы серологические маркеры вирусных гепатитов В и С: HBsAg, anti-HCV — отрицательные. В течение нескольких дней температура тела нормализовалась, пациентка была выписана из стационара. Желтуха сохранялась.

Спустя неделю (январь 2013 г.) снова зафиксирован эпизод повышения температуры тела до фебрильных цифр, выросла интенсивность желтухи. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в инфекционное отделение городской клинической больницы. При обследовании в клиническом анализе крови зарегистрирован сдвиг лейкоцитарной формулы влево: палочкоядерные нейтрофилы — 19% (норма 1–6%), сегментоядерные нейтрофилы — 23% (норма 41–66%), абсолютная и относительная лимфопения — 16% ($0,7 \times 10^9/\text{л}$, норма 19–37%, $1,0\text{--}4,8 \times 10^9/\text{л}$); количество лейкоцитов в пределах нормальных значений — $4,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов 8 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровней *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до 680 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 571,2 ЕД/л (норма 0–34 ЕД/л), *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 150 ЕД/л (норма 0–73 ЕД/л), общего билирубина до 31,5 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), прямого билирубина до 29 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л). В общем анализе мочи сохранялись лейкоцитурия и протеинурия. В качестве причины лихорадки рассматривали обострение хронического пиелонефрита. Была вновь назначена антибактериальная терапия, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, желтуха сохранялась.

В связи с выявленными отклонениями в печеночных тестах обследование было направлено на поиск неинфекционной причины заболевания печени. Высказано предположение о заболевании крови, проведена стерильная пункция, по данным которой пунктат нормоклеточный, состав полиморфный. Белый и эритроидный ростки сохранены, эритропоэз нормобластический.

В соответствии с результатами исследования аутоантител выявлены *антинуклеарные антитела* (ANA) в титре 1:40. По данным электрофореза белков сыворотки определялась гипергаммаглобулинемия — 28,5% (норма 11,1–18,8%). В течение последующих 3 недель проводилась симптомати-

ческая терапия; температура тела нормализовалась, желтуха регрессировала.

В феврале, марте 2013 г. (30 лет) самочувствие больной оставалось удовлетворительным. В конце апреля вновь появилась желтуха. Со слов родственников жалоб на боли в животе пациентка не предъявляла, цвет мочи и кала не известен. Была госпитализирована в инфекционное отделение городской клинической больницы. В клиническом анализе крови все показатели находились в пределах нормы, в биохимическом анализе выявлено повышение уровней АлАТ до 221 ЕД/л (норма 0–34 ЕД/л), АсАТ до 100 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л), общего билирубина до 360 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), прямого билирубина до 175 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) до 730 ЕД/л (норма 70–360 ЕД/л), ГГТП до 148 ЕД/л (норма 0–73 ЕД/л). Кроме того, при исследовании спектра аутоантител зафиксировано нарастание титра ANA до 1:320, а при электрофорезе белков сыворотки — повышение уровня γ-глобулинов в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы.

По данным коагулограммы отмечено снижение *протромбинового индекса* (ПИ) до 37,9% (норма по Квику 78–142%), увеличение протромбинового времени до 44 секунд (норма 11–16 секунд) и *международного нормализованного отношения* (МНО) до 3,06 (норма 0,85–1,35), а также гипofибриногенемия — 1,3 г/л (норма 2–4 г/л).

Выполнена *магнитно-резонансная томография* (МРТ) органов брюшной полости, по результатам которой в 1, 2, 4, 7 и 8-м сегментах печени выявлены зоны гипоинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях и изо-гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях неправильной формы с нечеткими контурами (6,4×4,9×4,4 см). Воротная вена — 11 мм. Внутривенные желчные протоки не расширены. В просвете желчного пузыря визуализировались множественные конкременты. Установлен диагноз: хронический гепатит неуточненной этиологии (аутоиммунный?), хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Проводилась терапия урсодезоксихолевой кислотой (500 мг/сутки), преднизолоном (15 мг/сутки). На фоне лечения наблюдалось повышение уровней общего и прямого билирубина, снижение уровней АсАТ и АлАТ. С 16 мая 2013 г. отмечено ухудшение состояния: нарастала клиника печеночной энцефалопатии, зафиксировано снижение величины ПИ, печеночных трансаминаз. Пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии городской больницы, а впоследствии — в отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Семейный анамнез больной отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (отец, 63 года, страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца). Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ пациентка отрицает. Со слов родственников информации о приеме каких-либо лекарственных препаратов, биологических добавок нет. Аллергологический анамнез не отягощен.

Таким образом, на основании данных анамнеза в течении заболевания можно выделить два этапа. **Первый этап** охватывает период от момента появления лихорадки в конце декабря 2012 г. вплоть до января 2013 г., когда был зафиксирован регресс желтухи и нормализовалась температура тела, а **второй этап** — от момента появления желтухи в конце апреля 2013 г. до периода госпитализации больной в отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Следует отметить, что описанные этапы в течении заболевания были разделены промежутком времени в два месяца — февраль и март 2013 г., в течение которого самочувствие больной оставалось удовлетворительным и клинические признаки заболевания отсутствовали.

На протяжении первого периода заболевания клиническую картину определяли лихорадка и присоединившаяся в последующем желтуха. Появление именно этого синдрома позволило заподозрить и подтвердить наличие у больной острого вирусного гепатита А (положительные результаты теста с определением anti-HAV IgM), продромальный период которого протекал по так называемому лихорадочному варианту.

Во втором периоде заболевания ведущая роль принадлежала печеночной недостаточности, первым признаком которой стала появившаяся в конце апреля 2013 г. желтуха. Клиническая картина печеночной недостаточности соответствовала диагностическим критериям фульминантной печеночной недостаточности, впервые разработанным Trey и Davidson в 1970 г. и впоследствии усовершенствованным Bernau (1986 г.) [1]. Эти критерии включают три группы признаков: 1) развитие энцефалопатии любой степени и коагулопатии — МНО >1,5 или ПИ <50%, или протромбиновое время (ПВ) >15 секунд, 2) у пациентов без заболевания печени в анамнезе, 3) в течение 26 недель от начала заболевания / появления желтухи. У пациентки, представленной в рассматриваемом клиническом наблюдении, отмечалось возникновение энцефалопатии, коагулопатии (МНО — 3,06, ПИ — 37,9%, ПВ — 44 секунды) через

16 недель от момента появления первого эпизода желтухи. При этом указаний на наличие предшествующего заболевания печени в анамнезе не было.

На данном этапе диагностического поиска в качестве причин фульминантной печеночной недостаточности, учитывая анамнез больной, можно предположить: острый вирусный гепатит А и аутоиммунный гепатит (АИГ). Однако, в связи тем, что обследование с целью выявления болезни Вильсона, заболеваний печени вирусной этиологии (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус) на догоспитальном этапе не проводилось, перечисленные заболевания также следует рассматривать в круге возможных причин возникновения у больной фульминантной печеночной недостаточности.

В то же время тот факт, что ишемическое повреждение печени, в частности остро развившийся синдром Бадда–Киари (отсутствие указаний в анамнезе на эпизоды острых болей в животе, результатов методов визуализации, свидетельствующих о нарушении кровообращения в сосудах воротной системы или печеночных венах) или метастатическое поражение печени, наблюдающееся, например, при раке молочной железы, мелкоочечном раке легкого, миеломной болезни (отсутствие данных, свидетельствующих о наличии у пациентки злокачественных новообразований, признаков увеличения размеров печени при МРТ брюшной полости) послужили этиологическими факторами этого синдрома можно считать маловероятным [1].

Рассматривая острый вирусный гепатит А как одну из возможных причин фульминантной печеночной недостаточности у больной, необходимо отметить, что характер течения (бессимптомная или манифестная форма) и выраженность клинических симптомов этого заболевания зависят от возраста (у лиц старше 40 лет статистически значимо больше случаев тяжелого течения острого вирусного гепатита А), пола пациента (мужской пол предопределяет более тяжелое течение болезни), а также от наличия сопутствующих заболеваний печени (хронический гепатит В, алкогольная болезнь печени) и высоких значений ряда лабораторных показателей — уровня креатинина, общего билирубина, АлАТ, лактатдегидрогеназы и общего холестерина [2, 3]. У пациентки, описываемой в клиническом наблюдении, не представляется возможным выделить ни один из указанных факторов риска тяжелого течения острого вирусного гепатита А за исключением повышенного в 16,8 раза по сравнению с верхней границей нормы уровня АлАТ (571,2 ЕД/л).

Кроме того, нельзя не обратить внимание на то, что между первым этапом течения заболевания, в ходе которого был установлен диагноз острого вирусного гепатита А, и развитием фульминантной печеночной недостаточности 2 месяцев оставалось удовлетворительным. Лабораторные тесты, инструментальные исследования в этот период не проводили, симптомы заболевания печени отсутствовали. Таким образом, острый вирусный гепатит А мог определять развитие фульминантной печеночной недостаточности у больной только в случае существования у нее рецидивирующей формы заболевания, для подтверждения которой необходимо повторное исследование маркеров острого вирусного гепатита А.

Учитывая данные анамнеза, возникновение фульминантной печеночной недостаточности вследствие лекарственно-индуцированного поражения печени у наблюдавшейся пациентки представляется маловероятным. Это обусловлено тем, что два курса приема препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, имели место на первом этапе течения заболевания — в продромальном и желтушном периодах острого вирусного гепатита А. Безусловно, прием антибактериальных препаратов мог способствовать усугублению течения заболевания — например, в первом случае он совпал по времени с появлением желтухи, но, по-видимому, самостоятельного значения в развитии у больной фульминантной печеночной недостаточности не имел.

В ходе обследования у пациентки были выявлены ANA в нарастающем титре (1:40 в январе и 1:320 в апреле 2013 г.), зафиксировано повышение уровня γ -глобулинов в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы — лабораторные признаки АИГ. При подсчете количества баллов по шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH) [4], у пациентки оно составило 13 (не учтены данные гистологического исследования печени ввиду их отсутствия, а также результаты исследования на маркеры гепатотропных вирусных инфекций), что на этом этапе позволяет говорить только о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита. Тем не менее, к обсуждению соответствия пациентки критериям аутоиммунного гепатита целесообразно вернуться после получения дополнительных материалов обследования.

Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое, температура тела 36,9°C. Сознание — сомноленция, пациентка реагирует на команды (открывает глаза, односложно отвечает на вопросы), дезориентирована в пространстве

и времени (13 баллов по шкале Глазго в 10.30 16 мая 2013 г.). Кожные покровы и видимые слизистые желтушной окраски. На внутренней поверхности плеча, боковой поверхности грудной клетки (в области наложения манжеты для измерения АД) — петехиальные высыпания, экхимозы. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений 17–19 в минуту, SatO₂ 98% при дыхании воздухом. При аускультации — в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 удара в минуту; АД 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются, изо рта печеночный запах.

Данные объективного осмотра свидетельствуют о наличии у пациентки признаков печеночной недостаточности: печеночная энцефалопатия III стадии, коагулопатия (экхимозы и петехиальные высыпания в местах механического сдавления), печеночный запах изо рта. Кроме того, обращает внимание уменьшение размеров печени, что подтверждается данными МРТ органов брюшной полости, выполненной в мае 2013 г. Размеры селезенки не увеличены.

Согласно результатам лабораторных исследований, в клиническом анализе крови отмечались незначительный лейкоцитоз — $10,39 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$) с относительной и абсолютной нейтрофилией — 78%; $8,15 \times 10^9/\text{л}$ (норма $42\text{--}72\%$; $1,8\text{--}6,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения — $55,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$), остальные показатели в пределах нормальных значений. В динамике наблюдалось снижение содержания лейкоцитов и нейтрофилов до нормы — соответственно $4,36 \times 10^9/\text{л}$ и 41,6% ($1,81 \times 10^9/\text{л}$) в анализе крови от 31.05.13 или $5,21 \times 10^9/\text{л}$ и 33,3% ($1,73 \times 10^9/\text{л}$) в анализе от 06.06.13), а также повышение уровня тромбоцитов до $154 \times 10^9/\text{л}$ и $172,2 \times 10^9/\text{л}$ в анализах крови от 06.06.13 и 11.06.13. В общем анализе мочи зарегистрировано увеличение содержания уробилина, определялись желчные пигменты. Отклонений от нормы в общем анализе кала не выявлено.

В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение активности АсАТ до 112 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л), АлАТ до 142 ЕД/л (норма 5–49 ЕД/л), общего билирубина до 338 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), прямого билирубина до 166,4 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л), снижение уровня альбумина до 25 г/л (норма 28–50 г/л). Показатели ЩФ и ГГТП находились в пределах нормальных значений — 139 ЕД/л (норма 70–360 ЕД/л) и 61 ЕД/л (норма 0–73 ЕД/л) соответственно. Уровни амилазы крови и креатинина повышены не были. В динамике нарас-

тание активности АсАТ и АлАТ соответственно до 336 ЕД/л и 362 ЕД/л, уровней ЩФ и ГГТП до 337 ЕД/л и 58 ЕД/л (в анализе от 06.06.13); уровни общего и прямого билирубина в период госпитализации оставались в пределах 299,6–308,5 мкмоль/л и 132,8–162 мкмоль/л соответственно.

Исследование коагулограммы позволило установить увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 2,22 (норма 0,75–1,25), увеличение МНО до 2,44 (норма 0,85–1,35), а также снижение ПИ до 22% (норма по Квику 78–142%) и уровня фибриногена до 0,65 г/л (норма 1,8–4,0 г/л).

По данным электрофореза белков сыворотки крови определялась гипергаммаглобулинемия – 31,8% (норма 11,1–18,8%), а при исследовании иммуноглобулинов – повышение содержания иммуноглобулинов класса G до 19,69 г/л (норма 7–16 г/л). В ходе исследования аутоантител выявлены ANA в титре 1:320.

Показатели обмена меди, а именно уровень церулоплазмينا (0,23 г/л; норма 0,22–0,55 г/л), сывороточный уровень меди (12,7 мкмоль/л; норма 12,6–24,4 мкмоль/л), суточная экскреция меди с мочой (4,2 мкмоль/л; норма 0,1–9,4 мкмоль/л) находились в пределах нормы. При исследовании гормонов щитовидной железы уровни *тиреотропного гормона* (ТТГ) – 0,9 мкМЕ/мл (норма 0,35–5,5 мкМЕ/мл) и Т4 (свободный) – 12,6 пмоль/л (норма 11,7–22,7 пмоль/л) были не изменены.

В сыворотке крови исследованы серологические маркёры вирусов гепатитов В, С, Е и G (HBsAg, HCV Ab, anti-HEV IgM, anti-HEV IgG, HGV RNA), ДНК вируса Эпштейна–Барр, вируса простого герпеса и цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции – данные отрицательные. При изучении серологических маркёров вируса гепатита А были получены следующие результаты: anti-HAV IgM – отрицательный, anti-HAV IgG – положительный, HAV RNA – отрицательный.

Представлены также данные инструментальных исследований. На электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 86 ударов в минуту, промежуточная позиция электрической оси сердца по Вильсону. При УЗИ брюшной полости: печень расположена высоко, ее размеры оценить невозможно, паренхима на видимых участках неоднородная с нечеткими зонами повышенной эхогенности, неправильной формы. Воротная вена четко не видна. Поджелудочная железа на видимых участках гиперэхогенная. Селезенка 100×40 мм, контуры волнистые, паренхима диффузно неоднородная. Селезеночная вена в воротах селезенки 5,8 мм.

Пациентке была проведена МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением,

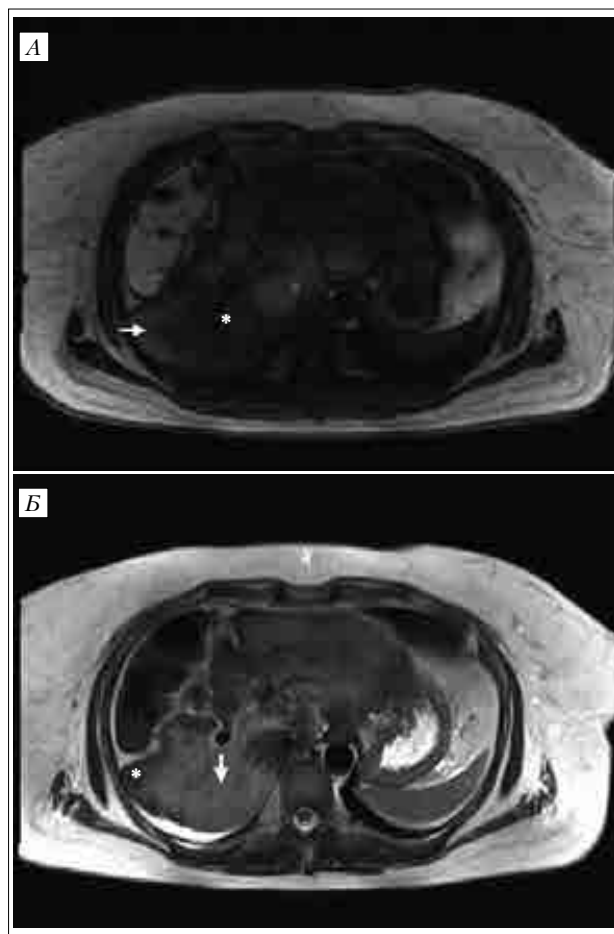


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Неоднородный МР-сигнал от печени: на T1-взвешенных изображениях определялся гипоинтенсивный МР-сигнал от центральных (звездочка) и гиперинтенсивный МР-сигнал (стрелка) от периферических отделов печеночной паренхимы (А), тогда как на T2-взвешенных изображениях, напротив, наблюдался гиперинтенсивный сигнал от центральных (стрелка) и гипоинтенсивный сигнал от периферических отделов (звездочка) паренхимы (Б)

Fig. 1. Contrast-enhanced abdominal MRI. Heterogenic MR-signal of the liver: T1-weighted images reveal hypointensive MR-signal from the central (asterisk) part and hyperintensive MR-signal (arrow) from peripheral regions of the liver parenchyma (A), while the T2-weighted images, on the contrary, show hyperintensive signal from the central (arrow) and hypointensive signal from peripheral regions (asterisk) of parenchyma (B)

по данным которой выявлен неоднородный МР-сигнал от печени: на T2-взвешенных изображениях определялся гиперинтенсивный сигнал от центральных и гипоинтенсивный сигнал от периферических отделов паренхимы, тогда как на T1-взвешенных изображениях, напротив, сниженный МР-сигнал от центральных и повышенный от периферических отделов (рис. 1). Также отмечено уменьшение размеров печени (преимущественно за счет правой доли с гипертрофией хво-

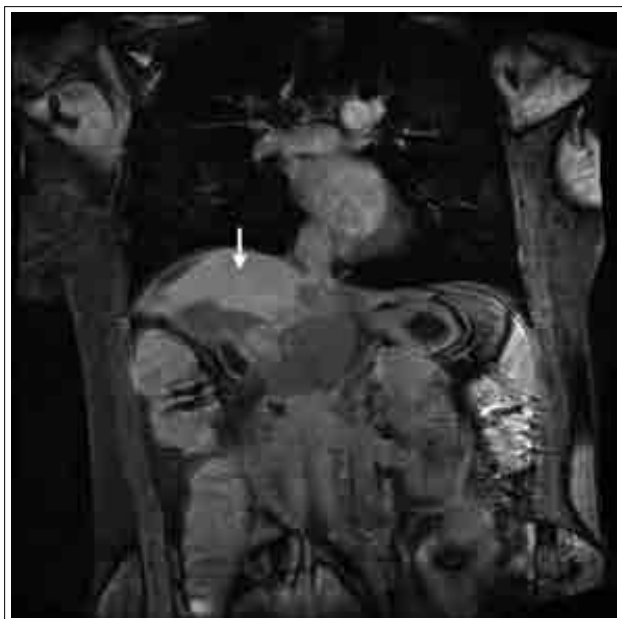


Рис. 2. МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Диффузное накопление контрастного препарата идентично сосудистому руслу и селезенке в центральных отделах печени в артериальную фазу контрастирования (белая стрелка)
Fig. 2. Contrast-enhanced abdominal MRI. Diffuse accumulation of the contrast agent identical to vascular bed and the spleen in the central parts of the liver in arterial phase (white arrow)

статой доли); контуры четкие, неровные. В артериальную и венозную фазы контрастирования наблюдалось диффузное накопление контрастного препарата идентично сосудистому руслу и селезенке в центральных отделах печени (рис. 2), в отсроченную фазу — гомогенное усиление. Во все фазы накопление контраста в центральных отделах печени было более интенсивным по сравнению с ее периферическими отделами и хвостатой долей.

Согласно заключению специалистов по лучевой диагностике, такая МР-картина могла соответствовать агрессивному течению гепатита с продолжающейся активностью процесса (возможно исходно на фоне вялотекущего холестатического? аутоиммунного? заболевания печени). Холедох не расширен, без конкрементов. Множественные конкременты в увеличенном желчном пузыре. Небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости: поддиафрагмально и по нижней поверхности правой доли печени — асцит.

Переходя к обсуждению результатов лабораторных исследований, в первую очередь общего анализа крови, следует отметить, что повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, по-видимому, обусловлено предшествующей терапией глюкокортикоидами. В пользу указанного предположения свидетельствует и тот факт, что в динамике, при отмене преднизо-

лона, уровень лейкоцитов и нейтрофилов снизился до нормальных значений. Наиболее вероятным объяснением тромбоцитопении в анализах крови больной может выступать снижение синтеза тромбопоэтина гепатоцитами на фоне выраженного некроза гепатоцитов и печеночной недостаточности.

Данные биохимического анализа крови, показатели коагулограммы подтверждают наличие у пациентки заболевания печени, характеризующегося признаками гепатита и печеночной недостаточности (желтуха, гипоальбуминемия, коагулопатия, проявляющаяся снижением активности факторов протромбинового комплекса, гипофибриногенемией).

Что касается возможной этиологии fulminantной печеночной недостаточности у больной, то из круга причин ее развития, учитывая результаты исследований обмена меди и вирусных маркеров, можно исключить болезнь Вильсона и заболевания печени вирусной этиологии.

Другой вероятной причиной fulminantной печеночной недостаточности в рассматриваемом случае могла быть рецидивирующая форма острого вирусного гепатита А. Согласно определению этой формы заболевания, у больных, перенесших острый вирусный гепатит А, в течение <24 недель после нормализации печеночных проб отмечается увеличение уровня АлАТ и/или АсАТ независимо от наличия/отсутствия клинических симптомов [5].

У большинства пациентов первый эпизод острого вирусного гепатита А при рецидивирующей форме заболевания по характеру течения и спектру проявлений невозможно отличить от острого вирусного гепатита А в его классическом варианте; продолжительность такого эпизода по данным М. Glikson и соавт. [5] не превышает 3 недель (рис. 3). Как правило, после первого эпизода заболевания следует фаза ремиссии, которая характеризуется регрессом клинических симптомов и сохранением минимальных изменений в анализах крови. Длительность фазы ремиссии в большинстве случаев не более 18 недель, в среднем составляя 3 недели.

Второй эпизод острого вирусного гепатита А, согласно данным литературы, длится от 1 до 4 недель и имеет ряд особенностей. В этот период повышение уровней печеночных трансаминаз и билирубина выражено в меньшей степени, чем в течение первого эпизода. Кроме того, во время второй волны гепатита увеличена частота развития холестаза и различных иммунных феноменов, в частности появления аутоантител, криоглобулинов, гипергаммаглобулинемии. Известно, что рецидивирующая форма чаще встречается у женщин [5, 6].

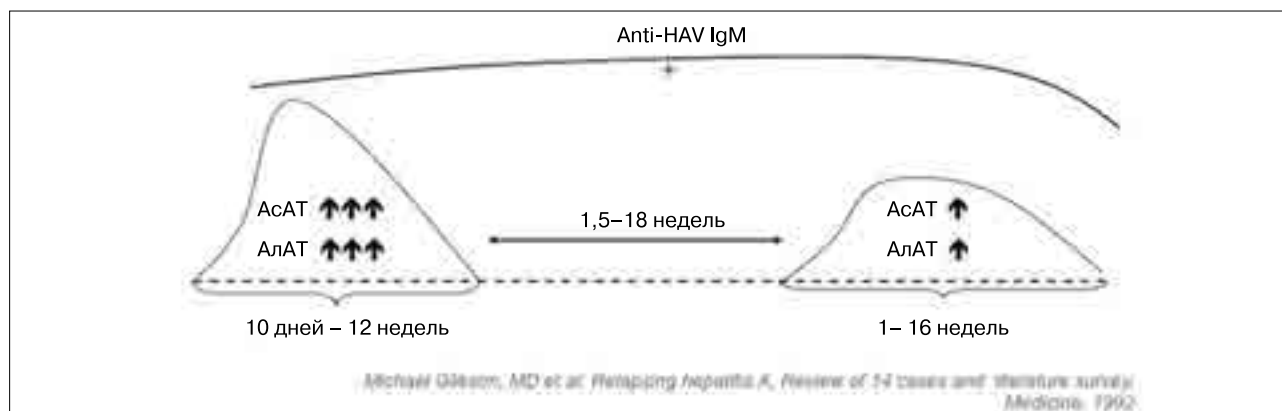


Рис. 3. Фазы заболевания при рецидивирующей форме острого вирусного гепатита А по М. Гликсон и соавт. [5]. Вслед за первым эпизодом острого вирусного гепатита А, который по характеру течения и спектру проявлений невозможно отличить от острого вирусного гепатита А в его классическом варианте, следует фаза ремиссии, характеризующаяся регрессом клинических симптомов и сохранением минимальных изменений в анализах крови. Продолжительность фазы ремиссии в большинстве случаев не превышает 18 недель и в среднем составляет 3 недели. Второй эпизод острого вирусного гепатита А может длиться от 1 до 16 недель. В этот период повышение уровней печеночных трансаминах и билирубина выражено в меньшей степени, чем в течение первого периода

Fig. 3. Phases of the relapsing form of acute viral hepatitis A according to M. Glikson et al. [5]. The first attack of acute viral hepatitis A, which cannot be distinguished from the classical variant of acute viral hepatitis A by the clinical course and manifestations spectrum is followed by the remission phase which is characterized by regression of clinical signs and preservation of the minimal blood biochemistry changes. Remission phase duration in most cases does not exceed 18 weeks and averages 3 weeks. The second attack of the acute viral hepatitis A could last from 1 to 16 weeks. In this period elevation of liver transaminase and bilirubin level is less pronounced, than during the first period

Обязательным условием для постановки диагноза рецидивирующей формы острого вирусного гепатита А служит выявление антител класса IgM в течение первой волны заболевания, фазы ремиссии и второй волны заболевания. Это противоречит данным, полученным при обследовании пациентки — антитела класса IgM к вирусу гепатита А во время второго эпизода заболевания были отрицательными. Кроме того, продолжительность второй фазы на момент поступления в клинику превышала 4 недели. Следовательно, повторное исследование маркеров вируса гепатита А позволяет не рассматривать рецидивирующую форму заболевания в качестве причины возникновения у больной фульминантной печеночной недостаточности.

На этом этапе целесообразно вернуться к обсуждению вероятности наличия у пациентки аутоиммунного гепатита. При повторном подсчете баллов по шкале, разработанной IAGN [4], с учетом данных, полученных при обследовании в условиях стационара, их количество составило 16 (к имевшимся 13 следует прибавить 3 балла, соответствующие отрицательным результатам исследования маркеров вирусных заболеваний печени), что соответствует подтвержденному диагнозу АИГ до начала терапии. Поэтому можно сделать вывод, что причиной развития фульминантной печеночной недостаточности у больной явился аутоиммунный гепатит.

В то же время, учитывая начало заболевания с острого вирусного гепатита А, необходимо определить его роль в манифестации аутоиммунного поражения печени. Острый вирусный гепатит А мог выступать триггером аутоиммунного гепатита или в качестве фактора, вызвавшего прогрессирование протекавшего в скрытой форме аутоиммунного заболевания печени.

При первом сценарии за эпизодом острого гепатита А, продолжительность которого не превышает в среднем 8 недель, следует так называемая фаза ремиссии, в течение которой исчезают или уменьшаются клинические проявления заболевания, но могут сохраняться минимальные изменения в анализах крови; продолжительность этой фазы составляет в среднем 12 недель, но может увеличиваться до 48 недель. В настоящее время в литературе описано всего 10 подобных случаев, из них развитие аутоиммунного гепатита после острого вирусного гепатита А отмечено у 8 женщин и 2 мужчин [7].

Важно подчеркнуть, что положительные результаты тестов с определением аутоантител, в частности ANA и/или ASMA, высокий уровень γ -глобулинов и IgG обнаруживаются при таком варианте течения заболевания только во второй фазе. Наряду с этим у пациентов определяются маркеры перенесенного острого вирусного гепатита А (рис. 4).

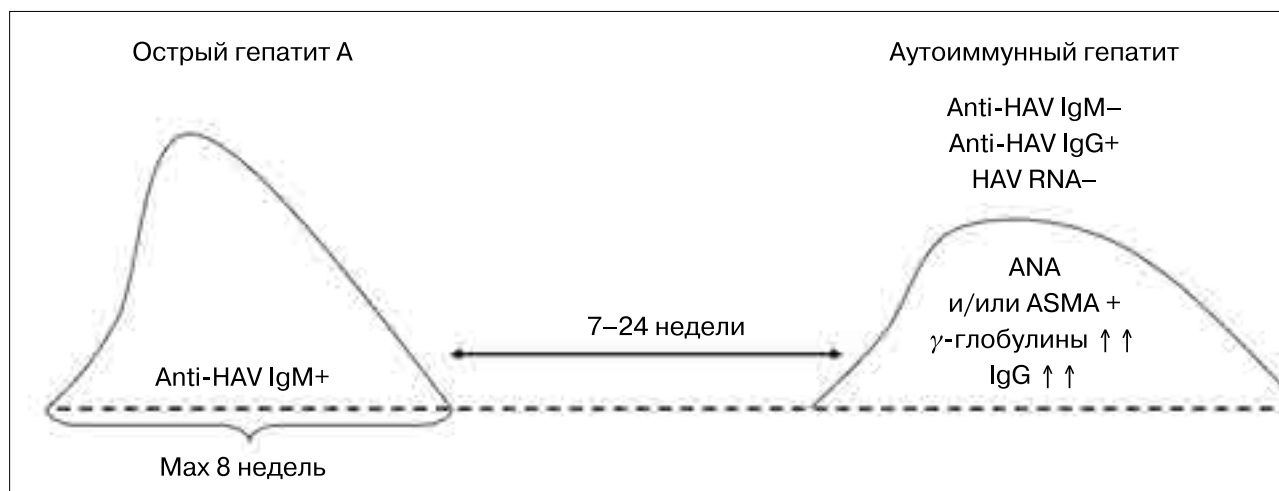


Рис. 4. Острый вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита [7]. За эпизодом острого гепатита А, продолжительность которого не превышает в среднем 8 недель, следует так называемая фаза ремиссии, во время которой исчезают или уменьшаются клинические проявления заболевания, но могут сохраняться минимальные изменения в анализах крови. Продолжительность этой фазы составляет в среднем 12 недель, но может увеличиваться до 48 недель. Во время второй волны заболевания, соответствующей собственно аутоиммунному гепатиту, у пациентов обнаруживаются характерные лабораторные признаки, в частности аутоантитела, как правило ANA и/или ASMA, высокий уровень γ -глобулинов и IgG. Наряду с этим у больных определяются маркеры перенесенного острого вирусного гепатита А. ANA — антинуклеарные антитела; ASMA — антитела к гладкомышечным клеткам; IgG — иммуноглобулины класса G; anti-HAV IgM — антитела класса IgM к вирусу гепатита А; anti-HAV IgG — антитела класса IgG к вирусу гепатита А; HAV RNA — РНК вируса гепатита А

Fig. 4. Acute viral hepatitis A as a trigger of autoimmune hepatitis [7]. The episode of acute hepatitis A which duration does not exceed on the average 8 weeks is followed by so-called remission phase when clinical symptoms disappear or fade, but the minimal changes in blood tests can persist. Duration of this phase averages 12 weeks, but can last up to 48 weeks. During the second wave of disease that corresponds to autoimmune hepatitis characteristic laboratory signs, in particular autoantibodies, as a rule ANA and/or ASMA, high levels of γ -globulins and IgG are found. Along with that markers of pre-existed acute viral hepatitis are revealed. ANA — antinuclear antibodies; ASMA — anti-smooth muscle antibodies; IgG — class G immunoglobulins; anti-HAV IgM — class IgM anti-hepatitis A virus antibodies; anti-HAV IgG — class IgG anti-hepatitis A virus antibodies; HAV RNA — hepatitis A virus RNA

У наблюдавшейся больной ANA в титре 1:40, а также повышенный уровень γ -глобулинов были выявлены в анализах крови в январе 2013 г. (на первом этапе заболевания), что не соответствует описанному выше сценарию развития событий, при котором вирус гепатита А выступает в качестве триггера аутоиммунного гепатита. Объяснением такого несоответствия, если все же рассматривать АИГ у пациентки как аутоиммунный гепатит, развившийся *de novo*, могут служить следующие данные.

Y.S. Seo и соавт. утверждают, что появление аутоантител ANA и повышение уровня γ -глобулинов в период острого вирусного гепатита А отражает индивидуальные особенности течения вирусного гепатита у пациента. Так, в исследовании, выполненном в Корее с участием 422 пациентов с острым вирусным гепатитом А, было показано, что ANA определяются у 89% таких больных в различных титрах (1:40 — 1:640), начиная с продромальной фазы заболевания, и сохраняются обычно в течение 3 месяцев. В большинстве случаев (50,8%) ANA

были выявлены у женщин. Такие изменения в анализах крови не влияли на течение, исход заболевания или развитие осложнений и со временем самостоятельно регрессировали [8].

С другой стороны, существование упомянутых изменений в анализах крови (ANA в титре 1:40 и гипергаммаглобулинемия) в период развития острого вирусного гепатита А может указывать на то, что до эпизода инфекции у пациентки уже был аутоиммунный гепатит, который, вероятно, протекал в скрытой форме, и воздействие вируса повлекло за собой прогрессирование заболевания печени (рис. 5). В пользу такого объяснения свидетельствуют и данные МРТ органов брюшной полости, и тяжелое течение заболевания с развитием фульминантной печеночной недостаточности. Тем не менее, ввиду того, что до инфекции острым вирусным гепатитом А пациентка не была обследована, достоверно подтвердить или опровергнуть именно такой вариант течения заболевания невозможно.

Подводя итог, следует отметить, что определение роли вируса гепатита А в возникнове-

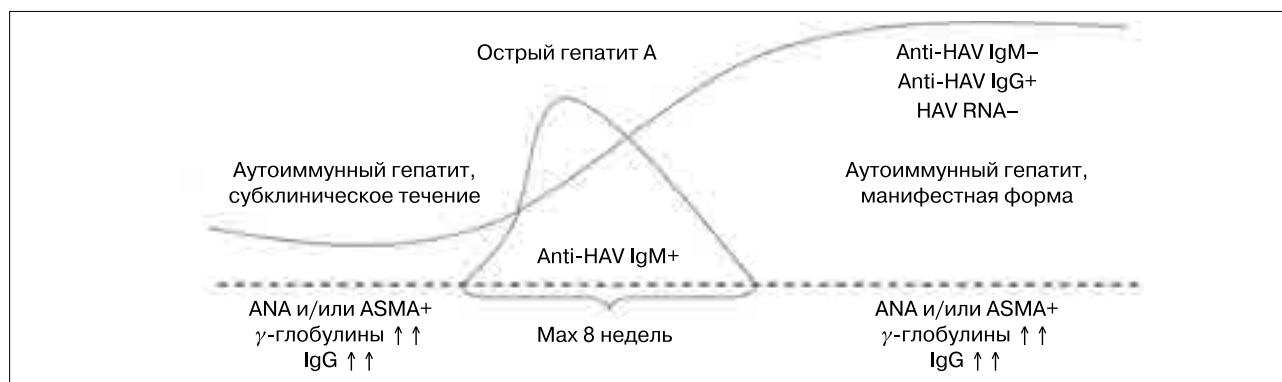


Рис. 5. Острый вирусный гепатит А как фактор, обуславливающий прогрессирование аутоиммунного гепатита. Воздействие вируса гепатита А может привести к манифестации и усугублению течения существовавшего прежде в субклиническом варианте аутоиммунного гепатита. При такой форме течения заболевания лабораторные маркеры аутоиммунного гепатита (аутоантитела, повышенный уровень IgG и γ -глобулинов) обнаруживаются во время как первой, так и второй волны заболевания: ANA — антинуклеарные антитела; ASMA — антитела к гладкомышечным клеткам; IgG — иммуноглобулины класса G; anti-HAV IgM — антитела класса IgM к вирусу гепатита А; anti-HAV IgG — антитела класса IgG к вирусу гепатита А; HAV RNA — РНК вируса гепатита А

Fig. 5. Acute viral hepatitis A as the factor causing autoimmune hepatitis progression. Impact of hepatitis A virus can lead to manifestation and aggravation of the pre-existing subclinical autoimmune hepatitis. At this form of the disease laboratory markers of autoimmune hepatitis (autoantibodies, elevated level of IgG and γ -globulins) are found at both first and second waves of the disease: ANA — antinuclear antibodies; ASMA — anti-smooth muscle antibodies; IgG — class G immunoglobulins; anti-HAV IgM — class IgM anti-hepatitis A virus antibodies; anti-HAV IgG — class IgG anti-hepatitis A virus antibodies; HAV RNA — RNA of hepatitis A virus

нии или манифестации аутоиммунного гепатита у описываемой больной затруднительно. Эта проблема не является особенностью клинического наблюдения и широко обсуждается в литературе [7, 9].

Таким образом, на основании клинко-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен **клинический диагноз**:

Основное заболевание: аутоиммунный гепатит I типа (ANA+).

Осложнения: фульминантная печеночная недостаточность: энцефалопатия III стадии, коагулопатия, асцит I степени по классификации International ascitis club (IAC).

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь; хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Из-за тяжести состояния на первом этапе пациентке были назначены инфузии свежемороженой плазмы, 20% раствора альбумина, L-орнитина-L-аспартата, лактулоза (*per os* и в клизмах). На фоне терапии энцефалопатия регрессировала, однако сохранялись признаки коагулопатии, изменения в лабораторных показателях: повышенные уровни печеночных трансаминаз, общего и прямого билирубина, тромбоцитопения. В связи с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гепатита I типа на втором этапе был назначен преднизолон 40 мг/сутки с постепенным снижением дозы препарата до поддерживающей (20 мг/сутки). Даны рекомендации

продолжить прием L-орнитина-L-аспартата и лактулозы.

На фоне лечения в течение 2 недель активность АсАТ и АлАТ снизилась до 125 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л) и 164 ЕД/л (норма 5–49 ЕД/л) соответственно, отмечена тенденция к снижению уровня общего и прямого билирубина. На протяжении последующих 3 месяцев наблюдалось снижение активности АсАТ, АлАТ и уровня γ -глобулинов до нормальных значений, показателей общего билирубина до 31,5 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), а также повышение уровня альбумина до 42 г/л (норма 28–50 г/л), ПИ до 90% (норма по Квику 78–142%) и снижение МНО до 1,13 (норма 0,85–1,35).

Обсуждение

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся воспалением ткани печени с развитием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител [10].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, заболеваемость аутоиммунным гепатитом составляет 0,85–1,9 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 10,7–42,9 случаев на 100 тыс. населения. В течение последних 10 лет отмечается рост показателей заболеваемости, в частности в странах Западной Европы, — в среднем в 2,1 раза [11].

Этиология аутоиммунного гепатита остается неизвестной, однако принято считать, что в его возникновении играет роль взаимодействие факторов внешней среды — вирусных инфекций, токсичности лекарственных препаратов и генетической предрасположенности. Результатом такого взаимодействия является утрата иммунологической толерантности и, как следствие, иммуопосредованное повреждение гепатоцитов [12].

Особое место в структуре аутоиммунного гепатита занимает так называемый лекарственно-индуцированный АИГ. В исследовании А. Licata и соавт. [13] было показано, что среди 136 пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени аутоиммунный гепатит был диагностирован у 12 (8,8%), из них у 41,7% лиц мужского пола в возрасте 17–73 года.

Авторы другого исследования [14], включавшего 62 пациента с лекарственно-индуцированным поражением печени (диагноз устанавливали на основании подсчета количества баллов по шкале RUCAM-CIOMS), продемонстрировали, что у 23 (37%) из них были выявлены повышенные уровни IgG и антинуклеарные антитела в анализах крови. При проведении таким больным биопсии печени были обнаружены гистологические признаки, характерные для аутоиммунного гепатита — лимфоплазмочитарная инфильтрация и перипортальный гепатит.

Соответственно приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что лекарственно-индуцированная гепатотоксичность может выступать триггерным фактором в развитии аутоиммунного гепатита.

В рассмотренном клиническом наблюдении у пациентки в анамнезе были два эпизода приема антибактериальных препаратов (январь 2013 г.) — группы лекарственных средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием. Тем не менее, ввиду того, что оба эпизода имели место на первом этапе течения заболевания — в продромальном и желтушном периодах острого вирусного гепатита А, вклад этого фактора в патогенез аутоиммунного гепатита, манифестировавшего через 12 недель после наступления фазы ремиссии, следует считать маловероятным.

Среди вирусных инфекций, способных выступать в качестве триггерных факторов в развитии аутоиммунного гепатита, в литературе описаны вирус Эпштейна–Барра, вирусы гепатитов В, С, А, Е, цитомегаловирус, энтеровирусы [7, 15]. В настоящее время опубликованы 10 клинических наблюдений (8 женщин и 2 мужчины), в которых представлено развитие аутоиммунного гепатита после эпизода острого вирусного гепатита А [7]. У всех этих больных был установлен диагноз аутоиммунного гепатита I типа (ANA+ и/или ASMA+). Для подтверждения диагноза потребовалось назначение глюкокортикоидов

(в 4 случаях была назначена комбинированная терапия глюкокортикоидами и азатиоприном), что привело к быстрому регрессу клинических и лабораторных изменений; в 2 случаях уменьшение дозы препаратов повлекло за собой рецидив заболевания.

Авторы большинства наблюдений указывают, что в период, предшествовавший манифестации аутоиммунного гепатита — так называемую фазу ремиссии, полный регресс лабораторных и/или клинических изменений у больных не наблюдался, а отмечался «плавный переход» из одной фазы заболевания в другую.

Вопрос о вероятной временной взаимосвязи между эпизодом инфицирования острым вирусным гепатитом А и развитием аутоиммунного гепатита обсуждается только в одном из имеющихся в литературе наблюдений [9]. S.M. Skoog и соавт. указывают на невозможность исключения факта существования аутоиммунного гепатита до эпизода инфицирования острым вирусным гепатитом А у представленной ими больной и объясняют это тем, что аутоиммунный гепатит может длительно протекать в скрытой форме, а следовательно, пациенты не обращаются к врачу и не проходят лабораторное и/или инструментальное обследование. Таким образом, данные о наличии каких-либо заболеваний печени и характере их течения до момента появления клинических симптомов оказываются недоступными.

В качестве одного из возможных решений этой проблемы авторы предлагают гистологическое исследование биоптата печени в период развития острого вирусного гепатита А. По их мнению, выявление некрозов гепатоцитов в 3-й зоне ацинуса будет свидетельствовать о наличии аутоиммунного поражения печени, поскольку локализация повреждения в этой зоне не характерна для вирусных гепатитов [9].

В описанном нами клиническом наблюдении достоверно установить роль вируса гепатита А в развитии заболевания, будь то триггерное действие или действие, приведшее к манифестации и прогрессированию заболевания, не представляется возможным, так как обследование пациентки до момента появления первых клинических симптомов не проводилось. Выполнение биопсии печени, которая, по мнению S.M. Skoog и соавт., позволила бы уточнить время возникновения и взаимоотношение двух заболеваний, в связи с коагулопатией и тромбоцитопенией у наблюдавшейся больной было противопоказано.

Тем не менее, принимая во внимание тяжелое течение аутоиммунного гепатита с развитием fulminантной печеночной недостаточности, характер изменений в печени при МРТ органов брюшной полости, результаты лабораторных тестов в период острого гепатита А (повышение уровня γ -глобулинов и выявление ANA в титре

1:40), наиболее вероятно, что вирус гепатита А мог спровоцировать усугубление течения существовавшего в скрытой форме аутоиммунного гепатита и привел к прогрессированию заболевания с развитием фульминантной печеночной недостаточности.

Ввиду небольшого количества клинических наблюдений, описывающих развитие аутоиммунного гепатита после перенесенного инфицирования острым вирусным гепатитом А, отсутствия проспективных исследований, посвященных этой проблеме, механизмы действия вируса гепатита А, факторы, предрасполагающие к возникновению аутоиммунного заболевания, остаются неизвестными. Вместе с тем авторы приведенных выше публикаций рекомендуют проводить вакцинацию родственников первой линии родства пациентов, страдающих аутоиммунным гепатитом, против вирусного гепатита А [7, 9, 15].

Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что причиной развития фульминантной печеночной недостаточности у пациентки 30 лет выступал аутоиммунный

гепатит, возникновение или усугубление течения которого было спровоцировано острым вирусным гепатитом А.

В процессе обследования больной в круг дифференциального диагноза были включены рецидивирующая форма острого вирусного гепатита А, болезнь Вильсона, заболевания печени вирусной этиологии, лекарственно-индуцированное и метастатическое поражение печени. Клинический диагноз аутоиммунного гепатита I типа, осложнившегося развитием фульминантной печеночной недостаточности, был сформулирован благодаря тщательному анализу анамнеза и характера течения заболевания, клинических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования.

Клинический диагноз

Основное заболевание: аутоиммунный гепатит I типа (ANA+).

Осложнения: фульминантная печеночная недостаточность: энцефалопатия III стадии, коагулопатия, асцит I степени по IAC.

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Lee W.M., Larson A.M., Stravitz R.T. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011. www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
2. Lee H.W., Chang D.Y., Moon H.J., Chang H.Y., Shin E.C., Lee J.S., et al. Clinical factors and viral load influencing severity of acute hepatitis A. *PLoS One* 2015; 10(6): e0130728. doi: 10.1371/journal.pone.0130728. eCollection 2015.
3. Kim J.I., Kim Y.S., Jung Y.K., Kwon O.S., Kim Y.S., Ku Y.S., et al. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3): 295-300.
4. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5):929-38.
5. Glikson M., Galun E., Oren R., Tur-Kaspa R., Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71(1): 14-23.
6. Ertekin V.I., Selimoğlu M.A., Orbak Z. An unusual combination of relapsing and cholestatic hepatitis A in childhood. *Yonsei Med J* 2003; 44(5):939-42.
7. Grinlage F., Spengler U., Fischer H.P., Sauerbruch T. Autoimmune hepatitis-sequel of a relapsing hepatitis A in a 75-year-old woman. *Digestion* 2004; 70(3):187-91.
8. Seo Y.S., Lee K.G., Jung E.S., An H., Kim J.H., Yeon J.E., et al. Clinical significance of the detection of antinuclear antibodies in patients with acute hepatitis A. *Gut Liver* 2011; 5(3):340-7.
9. Skoog S.M., Rivard R.E., Batts K.P., Smith C.I. Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6):1568-9.
10. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.Ch., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58:593-608.
11. Yang F., Wang Q., Bian Z., Ren L.L., Jia J., Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(8):1230-6.
12. Corrigan M., Hirschfield G.M., Oo Y.H., Adams D.H. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull* 2015; 114(1):181-91.
13. Licata A., Maida M., Cabibi D., Butera G., Macaluso F.S., Alessi N., et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2014; 46(12):1116-20.
14. Hisamochi A., Kage M., Ide T., Arinaga-Hino T., Amano K., Kuwahara R., et al. An analysis of drug-induced liver injury, which showed histological findings similar to autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2016; 51(6):597-607.
15. Singh G., Palaniappan S., Rotimi O., Hamlin P.J. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut* 2007; 56(2):304.

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни

В.Т. Ивашкин¹, Н.Д. Ющук², И.В. Маев², Т.Л. Лапина¹, Е.А. Полуэктова¹,
О.С. Шифрин¹, А.С. Тertychny¹, А.С. Трухманов¹, А.А. Шептулин¹,
Е.К. Баранская¹, О.С. Ляшенко¹, К.В. Ивашкин¹

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

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, N.D. Yushchuk², I.V. Mayev², T.L. Lapina¹, Ye.A. Poluektova¹, O.S. Shifrin¹,
A.S. Tertychny¹, A.S. Trukhmanov¹, A.A. Sheptulin¹, Ye.K. Baranskaya¹, O.S. Lyashenko¹, K.V. Ivashkin¹

¹ Federal 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

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практических врачей с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных с *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью.

Основные положения. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь — заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины

Aim of publication. To present with clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on *Clostridium difficile*-associated disease management to practical doctors.

Summary. *Clostridium difficile*-associated disease develops at disorders of intestinal microbiome with excessive colonization of *C. difficile* which toxins cause colonic inflammation and damage. *C. difficile* toxins A and B are major virulence factors causing damage

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

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

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 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, University clinical hospital No 2, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Поступила: 15.10.15 / Received: 15.10.15

которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки. Основными факторами вирулентности *C. difficile* являются токсины А и В, вызывающие повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Современные эпидемиологические тенденции *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуются увеличением внутри- и внебольничной заболеваемости, расширением групп риска, ростом более тяжелых форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентным штаммом BI/NAP1/027, склонностью к рецидивированию, ростом летальности. Инфекция *C. difficile* — наиболее частая причина внутрибольничной диареи, приводящая к значительному числу смертельных исходов. Факторами риска *C. difficile*-ассоциированной болезни служат антибактериальная терапия, госпитализация, пожилой возраст, наличие сочетанных заболеваний, а также лечение иммуносупрессивными препаратами. В настоящее время предлагается несколько лабораторных методов для диагностики клостридиальной инфекции (ИФА для определения токсинов А и В в кале, ПЦР, исследование глутаматдегидрогеназы *C. difficile*).

Эндоскопическим маркером тяжелой *C. difficile*-ассоциированной болезни — псевдомембранозного колита — служит выявление при эндоскопическом исследовании плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых и/или кремовых наложений (псевдомембран).

Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют ванкомицин и метронидазол, выбор препарата и дозы зависит от степени тяжести заболевания. Обсуждается значение сорбентов и пробиотиков в ведении пациентов.

Для профилактики развития заболевания рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов, сокращение, по возможности, сроков пребывания в стационаре, своевременная диагностика, а также соблюдение санитарно-эпидемиологических правил в медицинских учреждениях.

Заключение. Эпидемиологический рост, возможность осложненного течения сделали *C. difficile*-ассоциированную болезнь социально значимым заболеванием. Настоящие рекомендации нацеливают врача на правильный диагноз и адекватное лечение инфекции *C. difficile*.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика.

of intestinal wall and inflammation due to damage of intestinal epithelial barrier, induction of proinflammatory cytokines, apoptosis and a necrosis of epithelial cells. Current epidemiologic trends of *C. difficile*-associated disease are characterized by growth of both inpatient and community-acquired morbidity, expansion of risk groups, increase in number of more severe cases including those, caused by more virulent BI/NAP1/027 strain, tendency to relapsing, increase in lethal outcomes. *C. difficile* infection is the most common cause of intra-hospital diarrhea leading to significant mortality. Risk factors of *C. difficile*-associated include antibacterial therapy, hospital admission, elderly age, comorbidity and immunosuppressive treatment.

At the present time several laboratory methods for diagnosis of Clostridial infection exist: fecal ELISA test for toxins A and B, PCR, test for *C. difficile* glutamate dehydrogenase.

Detection of densely adhered to underlying mucosa greenish or creamy deposits (pseudomembranes) is the endoscopical marker of severe *C. difficile*-associated disease i.e. pseudomembranous colitis.

C. difficile-associated disease treatment includes vancomycin and metronidazole, the choice of drug and dose depends on disease severity. Significance of sorbents and probiotics in patient management is under discussion.

Prophylaxis requires rational application of antibiotics, decrease, whenever possible, of terms of hospital stay, timely diagnosis and observance of sanitary and epidemiologic rules in medical institutions.

Conclusion. Epidemiologic growth, risk of significant morbidity made *C. difficile*-associated disease a socially important disease. The present guidelines direct the doctor to correct diagnosis and adequate treatment of *C. difficile* infection.

Key words: *Clostridium difficile* disease, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, prophylaxis.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny A.C., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):56-65

For citation: Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(5):56-65

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, eLibrary. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки уровня (табл. 1) и силы (табл. 2) доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать

Таблица 1

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полуконтрольном исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай—контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований оцененных как 2+

прежде всего точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций, а также ясность и четкость изложения. Авторы рекомендаций тщательно систематизировали и обсуждали комментарии, полученные от экспертов.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был представлен для дискуссии в предварительной версии на 21-й Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

Определение

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь — заболевание, которое развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [1–5].

Псевдомембранозный колит — колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки [5, 6].

Код по МКБ-10

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

Эпидемиология

C. difficile служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц и оценивается как наиболее частая нозокомиальная инфекция. С начала XXI века во многих странах мира отмечается стремительный рост числа таких больных [5–9]. Так в США в 2011 г. было зафиксировано 453 000 случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни и 29 300 случаев смерти от нее [10]. В госпиталях 20 стран Европы частота заболеваний составила 7,0 на 10 000 койко-дней (в зависимости от страны 0,7–28,7 на 10 000 койко-дней) [11]. Наряду с увеличением значимости проблемы внутрибольничной инфекции *C. difficile* регистрируется рост внебольничной инфекции. Инфекция *C. difficile* считается внебольничной, если ее симптомы возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или спустя более 12 недель после выписки [12].

Современные эпидемиологические тенденции *C. difficile*-ассоциированной болезни, характеризуются увеличением внутри- и внебольничной заболеваемости, расширением групп риска, ростом более тяжелых форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентным штаммом BI/NAP1/027, склонностью к рецидивированию, ростом летальности [5].

В России многочисленные данные свидетельствуют об угрожающем росте этого заболевания. Так, в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга по данным определения токсинов А и В методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) инфекция *C. difficile* обнаружена в 47,7% случаев антибиотико-ассоциированной диареи, при этом *полимеразная цепная реакция* (ПЦР) не выявила гены, кодирующие BI/NAP1/027 и бинарный токсин ни у одного из заболевших [13].

Патогенез

C. difficile — облигатно анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая бактерия. Определяется в составе кишечного микробиома в количестве не более 10^7 КОЕ/мл у 3–15% взрослых индивидуумов. При этом бессимптомное носительство среди здоровых взрослых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 3–15, 20–30 и 50% соответственно [3, 14]. Основным путем передачи инфекции в стационаре — фекально-оральный, в результате загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами.

Споры бактерии могут выживать в неблагоприятных условиях внешней среды, а также при применении распространенных методов стерилизации — высоких температур, ультрафиолетового излучения и химических веществ. Кроме того, споры устойчивы к воздействию антибиотиков, могут сохраняться в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ) человека длительное время и в дальнейшем привести к рецидиву заболевания даже после эрадикации вегетативных форм инфекции. Созревание спор до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина [3, 5, 15, 16].

Прием антибиотиков или другие негативные факторы приводят к нарушению состава микробиома толстой кишки, что снижает колонизационную резистентность и обеспечивает формирование «ниши» для колонизации *C. difficile* [17, 18]. Основными факторами вирулентности инфекции служат токсины А (TcdA) и В (TcdB). Воздействие токсинов вызывает повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Гипервирулентный штамм *C. difficile*, получивший название от способа его типирования NAP1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type 1), характеризуется увеличенной выработкой токсинов А и В,

Таблица 3

Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения

Течение заболевания	Критерии
Легкое/умеренной тяжести	Диарея (неоформленный стул три или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе
Тяжелое	Водянистая диарея с кровью Гипоальбуминемия < 30 г/л в сочетании с одним из следующих симптомов: – лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л – болезненность при пальпации живота
Осложненное	Водянистая диарея с кровью Один из нижеперечисленных симптомов: – гипотензия – лихорадка $\geq 38,5$ °C – илеус – изменение сознания – лейкоциты $> 25 \times 10^9$ /л или $< 2 \times 10^9$ /л – органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.)
Рецидив болезни	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии

а также продуцирует особый бинарный токсин [19–22].

Клиническая картина

Клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни представлена значительным разнообразием — от легкой диареи до осложненного течения со смертельным исходом. Признаки, позволяющие выделить различные степени тяжести клостридиальной инфекции, приведены в табл. 3 [5, 15, 23].

Факторы риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни

Факторы риска развития клостридиальной инфекции могут быть обусловлены состоянием пациента (например, иммунный статус, полиморбидность), возможностями инфицирования спорами *C. difficile* (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания) и нарушением кишечного микробиома (применение антибиотиков, других лекарственных средств, хирургические вмешательства) [23].

Основными факторами риска клостридиальной инфекции служат антибиотикотерапия и госпитализация в стационар. Риск заболевания повышается в 7–10 раз во время проведения курса лечения антибиотиками и на протяжении месяца после их отмены и остается повышенным в 2–3 раза на протяжении 3 месяцев после завершения антибиотикотерапии. Любой антибактериальный препарат может спровоцировать *C. difficile*-ассоциированную болезнь, но наиболее скомпро-

тированы клиндамицин, цефалоспорины третьего поколения, пенициллины и фторхинолоны. Каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8% [24–26].

К доказанным факторам риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни относят:

- пожилой возраст (> 65 лет) [27];
- наличие конкурирующей патологии, в том числе воспалительных заболеваний кишечника, ВИЧ, сахарного диабета [28–31]. В Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона исследование токсинов А и В *C. difficile* названо обязательным для пациентов при обострении болезни без очевидных причин, после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре [32, 33];
- хирургические вмешательства на органах ЖКТ [23];
- энтеральное питание, в том числе через назогастральный зонд [34];
- снижение кислотности желудочного сока, в первую очередь при приеме *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) [35–38];
- прием иммуносупрессивных (глюкокортикоиды, такролимус) и противоопухолевых препаратов [29, 39–41].

Прогностические факторы тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни:

- возраст ≥ 65 лет;
- лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л, гипоальбуминемия (< 30 г/л), повышение уровня креатинина крови (≥ 133 мкмоль/л или $\geq 1,5$ раз от преморбидного уровня);
- сопутствующая тяжелая патология [42, 43].

Инфицирование высоковирулентным штаммом BI/NAp1/027 связано с более тяжелым развитием заболевания и смертельным исходом у пациентов всех возрастов [44, 45].

Рецидив *C. difficile*-ассоциированной болезни — это повторный эпизод развития симптомов заболевания менее чем через 8 недель после начала предыдущего эпизода при завершении инициального лечения [6, 42]. Рецидив наблюдается в 10–30% случаев, что представляет проблему в ведении указанных больных. У некоторых пациентов рецидив наступает неоднократно на протяжении ряда лет [46–50].

Факторы риска рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни:

- возраст ≥ 65 лет;
- продолжение применения антибиотиков не для лечения клостридиальной инфекции после установления диагноза и/или после ее лечения;
- тяжелые сопутствующие заболевания, например почечная недостаточность;
- наличие клостридиальной инфекции в анамнезе (более одного рецидива);
- одновременное применение антисекреторных препаратов (ИПП);
- тяжелое течение первого эпизода заболевания [46–50].

Диагностика

Диагностика *C. difficile*-ассоциированной болезни основана на анализе характерных симптомов и выявлении токсинов *C. difficile* или токсигенных штаммов бактерии в испражнениях больных. Обнаружение токсинов *C. difficile* проводят в фекалиях пациентов с диареей (сила рекомендаций А) [15, 23].

В настоящее время предлагается несколько лабораторных методов для диагностики клостридиальной инфекции, однако ответ на вопрос, какой из них можно считать «золотым стандартом», пока не получен.

Иммуноферментный анализ для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале. Это наиболее широко распространенный диагностический тест, чувствительность которого составляет 75–95%, специфичность 83–98% [51,52].

Исследование глутаматдегидрогеназы (GDH) *C. difficile*. Глутаматдегидрогеназа — фермент, продуцируемый как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами *C. difficile*, в связи с чем этот тест не позволяет дифференцировать наличие именно токсигенного штамма у конкретного пациента.

Тест амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция) для токсигенного штамма *C. difficile*. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но в нашей стране он менее доступен для клинической практики.

В некоторых клинических рекомендациях предлагается комбинировать тесты в двух- или трехступенчатом алгоритмах диагностики клостридиальной инфекции. Например, в качестве первичной ступени проводят исследование GDH *C. difficile*. В случае отрицательного результата дальнейшее обследование больного не требуется, при положительном необходимо проведение тестов, подтверждающих наличие определенных токсинов (ПЦР или ИФА) [23, 52].

Следует избегать одних и тех же повторных исследований в том случае, если результаты первого теста были отрицательными. При последующих исследованиях повышается вероятность получения ложноположительных результатов [53]. Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса терапии; при наступлении клинического улучшения тесты на основе ИФА могут оставаться положительными на протяжении 30 дней.

В том случае если у пациента развилась клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни, лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноза [15].

Колоноскопия. Классическая эндоскопическая картина *псевдомембранозного колита* (ПМК) представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемированной слизистой. При попытках удаления пленок, обнажаемая поверхность кровоточит. Часто наложения описываются как бляшки, имеющие диаметр от нескольких миллиметров до 1–2 см. При прогрессировании процесса наложения сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной [5, 54].

Морфологическая диагностика. Следует отметить, что гистологическое исследование биоптатов не служит необходимым условием для установления диагноза при *C. difficile*-ассоциированной болезни, однако может быть крайне важным для дифференциальной диагностики.

При первой стадии ПМК определяются скопления фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами. При второй стадии поверхностная часть крипт оказывается включенной в мембрану. Эпителий нижних отделов крипт сохранен, а просвет их расширен. При третьей стадии ПМК слизистая оболочка и подслизистый слой некротизированы, замещены массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, видны многочисленные кровоизлияния в слизистую оболочку; в более глубоких отделах (мышечный слой) обнаруживаются полнокровные сосуды,

кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация преимущественно очагового характера [5].

Лечение

Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют метронидазол и ванкомицин [1, 5, 15, 23, 42, 55]. Фидаксомин не зарегистрирован в Российской Федерации. Обсуждается значение сорбентов и пробиотиков в ведении таких пациентов [5, 56–58].

Трансплантация фекальной микробиоты позиционируется в качестве метода лечения рецидивирующей или рефрактерной к антибактериальным препаратам *C. difficile*-ассоциированной болезни [55, 59, 60]. В России документы регламентирующие проведение такого лечения, не разработаны.

Легкое/средней тяжести течение заболевания

Назначают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней; в том случае если к 5–7-му дню терапии не удастся добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена антибиотика на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней [1, 5, 15, 23, 42, 55].

При непереносимости метронидазола лечение следует начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Беременным и кормящим женщинам при наличии явной клиники клостридиальной инфекции также назначают ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки.

Метронидазол хорошо абсорбируется из ЖКТ, в связи с чем может вызывать такие побочные реакции как диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, неприятный «металлический» привкус и сухость во рту, глоссит, стоматит, но интенсивность данных побочных эффектов редко бывает выраженной [61].

Абсорбция ванкомицина существенно ниже, действующее вещество определяется в сыворотке крови в минимальных концентрациях. Однако наличие воспалительных изменений в кишке, особенно в сочетании с хронической почечной недостаточностью, может способствовать большей абсорбции ванкомицина и развитию побочных явлений [62].

Как метронидазол, так и ванкомицин эффективны для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни, вместе с тем оба препарата вызывают нарушение состава кишечной микрофлоры, что может приводить в последующем к возникновению рецидива.

При легком течении клостридиальной инфекции, четко связанном с приемом антибиотиков, при отсутствии других случаев заболевания в данном месте и времени возможны только отмена антибиотиков и наблюдение за пациентом на протяжении 48 часов, однако при даже незна-

чительном ухудшении необходимо назначение метронидазола [42].

Диоктаэдрический смектит нейтрализует активность токсинов *C. difficile* [63] и может применяться параллельно с метронидазолом или ванкомицином в дозе 1–2 пакетика 3 раза в сутки на протяжении 7 дней, не ранее чем через час после приема антибиотиков.

Пробиотики используются в течение не менее 3 месяцев для профилактики рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни после завершения курса лечения метронидазолом или ванкомицином. При применении препаратов данной группы не зарегистрировано серьезных побочных эффектов [57]. Пока недостаточно сведений, подтверждающих необходимость назначения пробиотиков в сочетании с метронидазолом или ванкомицином [58]. Комбинированный пробиотик, в состав которого входят штаммы *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ/г в кишечнорастворимых капсулах, устойчивых к воздействию как низких, так и высоких значений pH, может рассматриваться как эффективный препарат для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Следует избегать лекарственных средств, угнетающих моторику ЖКТ, поскольку их использование может способствовать развитию осложнений *C. difficile*-ассоциированной болезни (илеус) [23].

Тяжелое течение заболевания

Пациентам назначают ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в день на срок до 10 дней [5, 15].

Следует также избегать применения препаратов, угнетающих моторику ЖКТ, во избежание осложнений *C. difficile*-ассоциированной болезни (илеус) [23].

Осложненное течение заболевания

В этой ситуации назначают метронидазол 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки + ванкомицин *per rectum* 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней [5, 15].

Проводится инфузионная терапия для устранения белково-электролитных нарушений, дезинтоксикации, при необходимости коррекция анемии (гемотрансфузии при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, далее — терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально).

Показаниями к колэктомии при осложненном течении заболевания служат следующие состояния:

- перфорация кишки;
- развитие синдрома системной воспалительной реакции;

— отсутствие улучшения самочувствия пациента несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней;

— развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота.

Колэктомия следует выполнять до развития тяжелого или осложненного течения заболевания. В качестве маркера тяжести течения может служить уровень лактата сыворотки (более 5 ммоль/л) [16, 23].

Первый рецидив заболевания

После первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни вероятность рецидива в последующие 8 недель составляет 10–20%, после первого рецидива возможность дальнейших рецидивов достигает 40–65% [64].

Лечение при первом рецидиве в зависимости от степени его тяжести проводится так же, как при первом эпизоде заболевания. При тяжелом течении первого рецидива показан ванкомицин в том числе, в связи с тем, что длительный прием метронидазола повышает риск развития периферической нейропатии [15].

Пробиотики после окончания курса терапии антибактериальными препаратами должны быть назначены на срок не менее 3 месяцев.

Последующие рецидивы заболевания

При повторных эпизодах рецидива легкого течения и течения средней тяжести рекомендован ванкомицин в начальной дозе 500–1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении 19–25 дней или ванкомицин в дозе 500 мг в течение 10–14 дней. Затем прием препарата продолжается каждые 3 дня в течение 3 недель по 125–500 мг [15].

Пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) назначаются после завершения курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2011; 522-6. [Rational pharmacotherapy of digestive diseases / ed.: V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2011; 522-6.]
2. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):65-70. [Korneyeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):65-70.]

Лечение считается эффективным в том случае, если уменьшается частота стула, консистенция его становится более плотной и не возникают новые симптомы заболевания.

Осмотр пациента следует проводить ежедневно, оценивать эффективность терапии на 3-й день приема ванкомицина или на 3–5-й день при получении метронидазола. Полная нормализация частоты и консистенции стула может произойти через несколько недель [42].

Необходимость лечения бессимптомных лиц с положительными анализами кала на токсины А и В *C. difficile* дискутируется.

Эффективность комбинированного препарата *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* для профилактики рецидива заболевания позволяет рассматривать этот пробиотик для назначения бессимптомным носителям, которым планируется госпитализация или курс антибиотикотерапии.

Профилактика

Для уменьшения риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов [1, 5, 15, 23, 42, 55] и сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет.

Пациенты с подозрением на наличие клостридиальной инфекции должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтвержденной *C. difficile*-ассоциированной болезнью.

В медицинских учреждениях необходимо проводить предварительную, текущую и генеральную уборку, а также обработку рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами (СанПиН 2.1.3.2630-10).

3. Goudarzi M., Seyedjavadi S.S., Goudarzi H., Mehdizadeh Aghdam E., Nazeri S. *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica 2014; 2014:916826.
4. Culligan E.P., Sleator R.D. Advances in the microbiome: Applications to *Clostridium difficile* infection. Article ID 916826. J Clin Med 2016; 5(9).
5. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6):5-17. [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova E.A., Lapina T.L.,

- Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. *Clostridium difficile*-associated disease. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(6):5-17.]
6. Шептулин А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):50-3. [Sheptulin A.A. Refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(2):50-3.]
 7. Lessa F.C., Gould C.V., McDonald L.C. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. Clin Infect Dis 2012; 55:65-70.
 8. DePestel D., Aronoff D.M. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. J Pharm Pract 2013; 26(5):464-75.
 9. Redelings M.D., Sorvillo F., Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007; 13:1417-9.
 10. Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., Farley M.M., Holzbauer S.M., Meek J.I., Phipps E.C., et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the united states. N Engl J Med 2015; 372:825-34.
 11. Davies K.A., Longshaw C.M., Davis G.L., Bouza E., et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014; 14(12):1208-19.
 12. Gupta A., Khanna S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. Infect Drug Resist 2014; 7:63-72.
 13. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile*. Инфекционные болезни 2015; 13(3):81-6. [Zakharova N.V., Fil T.S. Microbiologic and clinical features of *Clostridium difficile* infection. Infektsionnye bolezni, 2015; 13(3):81-6.]
 14. Furuya-Kanamori L., Marquess J., Yakob L., et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications BMC Infect Dis 2015; 15:516.
 15. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerbraun B.S. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections Am J Gastroenterol 2013; 108(4):478-98.
 16. Paredes-Sabja D., Shen A., Sorg J.A. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. Trends Microbiol 2014; 22:406-416.
 17. Britton R.A., Young V.B. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. Gastroenterology 2014; 146:1547-53.
 18. Sarker M.R., Paredes-Sabja D. Molecular basis of early stages of *Clostridium difficile* infection: germination and colonization. Future Microbiol 2002; 7:933-43.
 19. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxigenicity of *Clostridium difficile* toxins. Toxins (Basel) 2010; 2(7):1848-80.
 20. Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., Frost E., McDonald L.C. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366(9491):1079-84.
 21. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., Owens R.C.Jr., Kazakova S.V., Sambol S.P., Johnson S., Gerding D.N. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353(23):2433-41.
 22. Geric B., Rupnik M., Gerding D.N., Grabnar M., Johnson S. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol 2004; 53(Pt 9):887-94.
 23. Sartelli M., Malangoni M.A., Abu-Zidan F.M., Griffiths E.A., di Bella S., et al. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients World J Emerg Surg 2015; 10:38.
 24. McDonald L.C., et al. Centers for disease control and prevention. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61(9):157-62 <http://www.cdc.gov/mmwr>
 25. Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67:742-8.
 26. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection Ther Adv Infect Dis 2016; 3(1):23-42.
 27. Keller J.M., Surawicz C.M. *Clostridium difficile* infection in elderly. Clin Geriatr Med 2014; 30:79-93.
 28. Vecchio A.L., Zaccur G.M. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28:1-9.
 29. Furuya-Kanamori L., Stone J.C., Clark J., McKenzie S.J., Yakob L., Paterson D.L., et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(2):132-41.
 30. Haines C.F., Moore R.D., Bartlett J.G., Sears C.L., Cosgrove S.E., Carroll K., et al. *Clostridium difficile* in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. AIDS 2013; 27(17):2799-807.
 31. Rodemann J.F., Dubberke E.R., Reske K.A., et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:339-44.
 32. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Латина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертышный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Шукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):48-65. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Mayev I.V., Moskaev A.I., A.I. Bottoms, Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tertychny A.S., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1):48-65.]
 33. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Шукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. <http://www.gastro.ru/> [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva S.I.,

- Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Nizov A.A., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timberbulatov V.M., Tkachev A.V., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. <http://www.gastro.ru/>
34. Thibault R., Graf S., Clerc A., Delieuvin N., Heidegger C.P., Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17(4):153.
 35. Bavishi C., DuPont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269-81.
 36. Deshpande A., Pant C., Pasupuleti V., et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:225-33.
 37. Stevens V., Dumyati G., Brown J., Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20:1035-42.
 38. Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M., et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(12):e50836.
 39. Albright J.B., Bonatti H., Mendez J., Kramer D., Stauffer J., Hinder R., et al. Early and late onset *Clostridium difficile*-associated colitis following liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20(10):856-66.
 40. Chopra T., Alangaden G.J., Chandrasekar P. *Clostridium difficile* infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(10):1113-9.
 41. Rodríguez Garzotto A., Mérida García A., Muñoz Unceta N., Galera Lopez M.M., Orellana-Miguel M.A., Díaz-García C.V., et al. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in adult oncology patients. *Support Care Cancer* 2015; 23(6):1569-77.
 42. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. on behalf of the Committee. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2):1-26.
 43. Abou Chakra C.N., Pepin J., Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7:e30258.
 44. Kocielek L.K., Gerding D.N. Clinical utility of laboratory detection of *Clostridium difficile* strain BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol* 2016; 54(1):19-24.
 45. Vardakas K.Z., Konstantelias A.A., Loizidis G., Rafailidis P.I., Falagas M.E. Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2012; 16(11):768-73.
 46. Eyre D.W., Walker A.S., Wyllie D., Dingle K.E., Griffiths D., Finney J., et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: Implications for initial management. *Clin Infect Dis* 2012; 55(Suppl. 2):77-87.
 47. Hu M.Y., Katchar K., Kyne L., Maroo S., Tummala S., Dreisbach V., et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136:1206-14.
 48. Kelly J.P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. 6):21-7.
 49. Fekety R., McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Elmer G.W., Mulligan M.E. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: Characteristics of and the risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):324-33.
 50. Samie A.A., Traub M., Bachmann K., Kopischke K., Theilmann L. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(126):1351-4.
 51. Planche T., Aghaizu A., Holliman R., et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:777-84.
 52. Crobach M.J.T., Planche T., Eckert C., Barbut F., et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:63-81.
 53. Luo R.F., Banaei N. Is repeat PCR needed for diagnosis of *Clostridium difficile* infection? *J Clin Microbiol* 2010; 48:3738-41.
 54. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:854-64.
 55. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-55.
 56. Dinh A., Bouchand F., le Monnier A. Current treatment and epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Rev Med Interne* 2015; 36(9):596-602.
 57. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1959-69.
 58. Johnston B.C., Ma S.S.Y., Goldenberg J.Z., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Ann Intern Med* 2012; 157:878-88.
 59. Шрайнер Е.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Власов В.В. Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(5):63-8. [Shrayner E.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Vlasov V.V. Intestinal microbiota transplantation: therapeutic potential at digestive diseases. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(5):63-8.]
 60. Chapman B.C., Moore H.B., Overbey D.M., Morton A.P. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81(4):756-64.
 61. Lofmark S., Edlund C., Nord C.E. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (suppl 1):16-23.
 62. Aradhyula S., Manian F.A., Hafidh S.A.S., Bhutto S.S., Alpert M.A. Significant absorption of oral vancomycin in a patient with *Clostridium difficile* colitis and normal renal function. *South Med J* 2006; 99:518-20.
 63. Martirosian G., Rouyan G., Zalewski T., Meisel-Mikolajczyk F. Diocetahedral smectite neutralization activity of *Clostridium difficile* and *Bacteroides fragilis* toxins *in vitro*. *Acta Microbiol Pol* 1998; 47(2):177-83.
 64. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1769-75.

Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки

(Обзор литературы)

М.О. Черножукова, А.М. Кузьминов, С.А. Фролов, В.Ю. Королик,
Ш.Т. Минбаев, Р.Р. Елигулашвили

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

Diagnosis and treatment of incomplete internal rectal fistulas (literature review)

M.O. Chernozhukova, A.M. Kuzminov, S.A. Frolov, V.Yu. Korolik,
Sh.T. Minbayev, R.R. Eligulashvili

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

Цель обзора. Представить данные литературы по диагностике и лечению неполных внутренних свищей прямой кишки.

Основные положения. Неполные внутренние свищи прямой кишки – это «ниша» в проктологии, которая недостаточно изучена. Во-первых, само определение является терминологической «прорехой», которая не позволяет выделить группу свищей подобного типа как отдельную нозологическую форму. Во-вторых, из-за необходимости проведения сложных диагностических мероприятий (ввиду отсутствия наружного отверстия) затруднено дооперационное определение архитектоники свищевого хода. В связи с этим стандартного лечения свища подобного типа не существует. По данным литературы, частота рецидивов неполных внутренних свищей составляет 8–22%.

Заключение. Анализ литературы показал, что имеется небольшое количество работ, в которых освещается данная проблема. Ввиду отсутствия классификации данной патологии не существует единой тактики ее лечения, которая позволила бы не только снизить риск развития рецидива, но и сохранить функцию удержания.

Aim of review. To present literature data on diagnosis and treatment of incomplete internal rectal fistulas.

Summary. Incomplete internal rectal fistulas is an insufficiently studied «niche» in proctology. First of all, the definition itself is a terminological void which does not permit definition of these fistulas as a separate nosological entity. Second, as difficult diagnostic procedures are required (due to the absence of external orifice) pre-operative assessment of the structure of fistulous tract is complicated. In regards to this the standard treatment of these fistulous does not exist. According to literature data, the frequency of recurrence of incomplete internal fistulous ranges from 8 to 22%.

Conclusion. The literature analysis demonstrated that there is a small number of publications in which this problem is considered. Because of lack of classification of this pathology there is no uniform treatment approach which would allow to decrease the risk of relapses, and maintain retention function as well.

Key words: incomplete internal rectal fistulas, syringectomy, elimination of fistula, segmented proctoplasty, LIFT, intersphincteric abscess, suprasphincteric abscess, magnetic-resonance tomography, ultrasound investigation, anorectal manometry.

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ. Контактная информация: v.korolik@mail.ru. 123423, г. Москва, ул. Саяма Адилы, д. 2

Korolik Vyacheslav Yu. — MD, research associate, research associate of general coloproctology department with familial adenomatosis coli study group, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: v.korolik@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya street, 2

Поступила: 04.05.2016 / Received: 04.05.2016

Ключевые слова: неполный внутренний свищ прямой кишки, иссечение свища, ликвидация свища, сегментарная проктопластика, LIFT, межсфинктерный абсцесс, супрасфинктерный абсцесс, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, аноректальная манометрия.

Для цитирования: Черножукова М.О., Кузьминов А.М., Фролов С.А., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Елигулашвили Р.Р. Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):66-73

For citation: Chernozhukova M.O., Kuzminov A.M., Frolov S.A., Korolik V.Yu., Minbayev Sh.T., Eligulashvili R.R. Diagnosis and treatment of incomplete internal rectal fistulas (literature review). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):66-73

По данным большинства исследователей, свищи прямой кишки составляют 15–40% от всех проктологических заболеваний [1–7]. У мужчин свищи этого типа возникают в 2 раза чаще [1–3]. Большинство (70%) пациентов — лица трудоспособного возраста, что заставляет относиться к данному заболеванию как проблеме социальной [2]. Среди свищей прямой кишки неполные внутренние свищи составляют 3,6–10% [2, 8–12].

Многие авторы отмечают, что оперативное вмешательство в виде вскрытия абсцесса и самопроизвольное опорожнение гнойника являются основными причинами формирования свищей прямой кишки, в том числе неполных [2, 4, 8, 13]. Однако, как показал анализ литературы, существуют дополнительные факторы, способствующие образованию свищей прямой кишки, в том числе неполных внутренних, и чаще всего они связаны с патологией аноректальной области (криптит, геморрой, анальная трещина) [12, 14, 15]. Японские авторы провели многофакторный анализ, благодаря которому установлены факторы риска возникновения свищей прямой кишки [16].

G. Naldini и соавт. [15] проанализировали причины формирования свищей прямой кишки у пациентов с анальной трещиной. Из 543 больных были отобраны 172, которым выполнено *ультразвуковое исследование* (УЗИ) с помощью ректального датчика. Критерии включения были определены с учетом морфологических и клинических особенностей анальной трещины (грубые рубцовые края, неэффективность консервативного лечения, рецидив после лечения). У 112 (65,1%) пациентов по данным УЗИ были диагностированы неполные внутренние свищи прямой кишки, из которых 91 межсфинктерный и 21 низкий транссфинктерный. На основании результатов исследования авторы сделали вывод, что причиной отсутствия эпителизации хронической анальной трещины в течение длительного времени послужило

такое осложнение, как формирование неполного внутреннего свища прямой кишки.

Классификации неполных внутренних свищей прямой кишки в настоящее время не существует, так как их не выделяют в отдельную нозологическую форму, что, по нашему мнению, связано с терминологической «прорехой». В отечественной хирургической практике используют классификацию, предложенную А.Н. Рыжих в 1956 г. [3], в которой в зависимости от отношения к волокнам наружного сфинктера свищи прямой кишки делят на интрасфинктерные, или подкожно-подслизистые, транссфинктерные и экстрасфинктерные. Выделяют также неполные (есть только внутреннее отверстие) и полные (наличие наружного и внутреннего отверстий) свищи прямой кишки [2, 3].

В XIX в зарубежные авторы, классифицируя свищи прямой кишки, также выделяли «complete and incomplete» (полные и неполные свищи) и «blind internal and external fistulas» (слепой внутренний и наружный свищи) [5]. Однако в 1943 г. L.A. Buie предложил термины «incomplete internal fistula», «incomplete external fistula» и «blind fistula» заменить на «гнойная пазуха», или «гнойная полость», поскольку «свищ» в переводе с греческого языка означает «труба», что подразумевает наличие внутреннего и наружного отверстий [17]. И в XX в. ряд авторов, основываясь на результатах собственных исследований, также утверждали, что «гнойная пазуха» — одна из форм свищей прямой кишки [11].

В зарубежной практике широкое распространение получила классификация свищей прямой кишки, предложенная A.G. Parks в 1976 г. [18], в которой выделены межсфинктерные (интерсфинктерные), транссфинктерные, супрасфинктерные и экстрасфинктерные свищи. Данная классификация описательная: в ней в мельчайших подробностях представлены анатомия свищей прямой кишки — их расположения по отношению к волокнам наружного сфинктера, наличие наружного

и внутреннего отверстий, наличие затеков, в ее структуру входит описание неполных внутренних свищей, однако отсутствует детализация. В связи с отсутствием системного подхода эта классификация неудобна для использования в клинической практике.

A.G. Parks включил неполные внутренние свищи в рубрику «межсфинктерные свищи» (межсфинктерный свищ с экстраректальным расположением гнойного хода и свищ с его высоким расположением без дренирования на кожу промежности), не выделив их как отдельную форму, так как, по его мнению, свищ этого типа является хроническим абсцессом. По данным A.G. Parks, наиболее часто образуются межсфинктерные свищи прямой кишки — их диагностируют у 45% больных, при этом он не разделяет свищи этого типа на полные (наружные) и неполные [18]. P. Sainio [6] отмечает, что в общей популяции распространенность межсфинктерных свищей намного выше — 70%. Однако распространённость неполных внутренних свищей, или «гнойных пазух», как самостоятельной нозологической формы в литературе конкретно не обсуждается.

Первое упоминание о классификации неполных внутренних свищей прямой кишки встречается в докторской диссертации Н.М. Блинничева [2], который выделил 5 типов таких свищей: свищи, расположенные внутри от сфинктера, или поверхностные, подслизистые; свищи чрессфинктерные низкие, проходящие через поверхностную или подкожную порцию сфинктера; свищи чрессфинктерные высокие, проходящие через глубокую порцию сфинктера; свищи, расположенные снаружи от сфинктера, с гнойной полостью, находящейся выше сфинктера, или с гнойной полостью в ишиоректальной ямке; полные внутренние свищи. Однако данная классификация также не отражает все многообразие неполных внутренних свищей.

Диагностика неполных внутренних свищей затруднена, в связи с тем что у них отсутствует наружное отверстие [8]. Клинические проявления многообразны: боль неясного генеза в области заднего прохода и прямой кишки, чувство дискомфорта, зуд, жжение, серозные, серозно-гнойные или гнойные выделения из заднего прохода [2, 8]. В связи с этим необходим расширенный комплекс диагностических мероприятий, начиная со сбора анамнеза (наличие криптита, анальной трещины, самопроизвольное вскрытие гнойника в просвет кишки, запор, использование клизм). Важное значение имеют пальпация перианальной области и пальцевое исследование анального канала и прямой кишки, которые могут помочь определить наличие или отсутствие инфильтратов мягких тканей по ходу свищевых ходов, оценить состояние запирающего аппарата прямой кишки, наличие и локализацию внутреннего свищевого отверстия, выявить параректальные затеки [13].

Как дополнительный метод также используют исследование с помощью зонда через внутреннее свищевое отверстие, что позволяет оценить расположение свищевого хода по отношению к мышечным волокнам запирающего аппарата прямой кишки, определить наличие полостей по ходу свища. Однако стоит отметить, что это исследование не дает возможности детализировать сложность анальной фистулы и небезопасно ввиду слепого расположения свищевого хода.

A.A. Abou-Zeid [19] подробно обсуждает сложности диагностики свищей, не дренирующихся на кожу промежности. По опыту автора, большинство свищей без наружного отверстия так или иначе связано со сфинктерным аппаратом. Автор предлагает способ диагностики подобных свищей, заключающийся в интраоперационном исследовании свищевого хода с помощью зонда. По нашему мнению, предложенная методика крайне опасна, так как врач вслепую производит интраоперационную ревизию, что может привести к формированию ложных ходов и травматизации анального сфинктера.

До недавнего времени единственным способом визуализации свищевого хода было рентгенологическое исследование (фистулография, проктофистулография). В своих работах большинство авторов отмечают неэффективность и низкую информативность данного исследования при неполных внутренних свищах прямой кишки [20, 21].

Для повышения диагностической ценности рентгенологических исследований ряд авторов предлагают использовать специальное устройство при выполнении фистулографии [8, 9]. Устройство состоит из рентгеноконтрастного стержня, в котором имеются три канала: через один в баллончик подают воздух, через второй отсасывают содержимое свищевого хода и полости, третий канал используют для введения контрастного вещества в свищевой ход. Создателю этого устройства с его помощью удалось получить ценную информацию об особенностях свищей прямой кишки у 91,9% пациентов [9]. По нашему мнению, использование специальных устройств при выполнении фистулографии увеличивает трудоемкость исследования и не всегда позволяет достичь желаемого результата, особенно у пациентов с недостаточностью анального сфинктера.

В качестве альтернативного метода диагностики используют эндоректальную ультрасонографию, позволяющую не только установить наличие и локализацию внутреннего свищевого отверстия, но и выявить параректальные и межсфинктерные затеки, определить расположение свищевого хода по отношению к волокнам анального сфинктера, обнаружить дополнительные свищевые ходы и оценить выраженность воспалительного процесса [22].

T. Toyonaga [23] сравнил информативность физикального осмотра и УЗИ, проводимого

с помощью ректального датчика, и установил, что точность эндоректальной ультрасонографии в обнаружении свищевых ходов, в частности подковообразных и супрасфинктерных, существенно выше, чем точность физикального осмотра ($p=0,0287$; $p<0,0001$). На основании результатов исследования автор сделал вывод, что УЗИ, проводимое с помощью ректального датчика, является эффективным уточняющим методом диагностики, особенно для выявления внутреннего свищевого отверстия и диагностики супрасфинктерных и подковообразных свищей.

Относительным недостатком исследования считают его «инвазивность», поэтому у пациентов с болевым синдромом выполнение эндоректального УЗИ сопряжено с трудностями. Некоторые работы посвящены изучению эффективности чрескожного периаанального УЗИ либо комбинации двух методов исследования в диагностике свищей прямой кишки [24]. Так, А.Т. Youssef [25] в качестве модифицированной техники УЗИ, проводимого пациентам со свищами прямой кишки, рекомендует комбинировать трансректальный (трансвагинальный) и трансперинеальный методы исследования, особенно у пациентов со свищами, не дренирующимися на кожу промежности, по типу гнойной пазухи или неполного внутреннего свища прямой кишки. Чувствительность данного исследования в оценке экстрасфинктерных свищей 97%, в диагностике внутреннего свищевого отверстия 93%.

За последнее десятилетие написано много работ по диагностике свищей прямой кишки с использованием *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), в которых отмечается, что данный метод обладает наибольшей специфичностью и чувствительностью в диагностике свищей [26].

В 2012 г. М. Siddiqui и соавт. [27] представили систематический обзор работ, посвященных сравнительной оценке эффективности УЗИ и МРТ в диагностике свищей прямой кишки. В анализ включено 4 работы. Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике свищей прямой кишки составили 87 и 69% соответственно, что сопоставимо с чувствительностью и специфичностью УЗИ — 87 и 43%. Авторы отмечают высокую степень неоднородности исследований, в которых изучали чувствительность МРТ ($df=3$, $I^2=93\%$) и УЗИ ($df=3$, $I^2=92\%$). Из проанализированных литературных источников следует, что МРТ и УЗИ показывают сопоставимую чувствительность при диагностике свищей прямой кишки, хотя специфичность МРТ была выше, чем специфичность УЗИ. Следует отметить, что высокая степень неоднородности данных и малочисленность групп обследованных исключают любые выводы и рекомендации для клинической практики, поэтому будущие исследования с улучшенным дизайном (в том числе проспективного сбора дан-

ных и рассмотрения проверки смещения) могут способствовать уточнению роли МРТ в оценке и мониторинге эффективности лечения периаанальных свищей.

Несмотря на то что МРТ — общедоступная методика во многих странах мира, ее широкое применение по-прежнему ограничено высокой стоимостью исследования. Следует отметить, что работ, посвященных МРТ-диагностике неполных внутренних свищей прямой кишки, в современной медицинской литературе мы не нашли.

Немаловажными являются физиологические исследования (профилометрия, сфинктерометрия), позволяющие дать объективную оценку состояния анального сфинктера. Так, при длительно существующих свищах и после многократных операций в связи с прогрессированием рубцового процесса в мышечных волокнах сфинктера прямой кишки его запирающая функция значительно ослабевает, поэтому физиологические методы исследования являются определяющими при выборе метода операции [28–33].

S.C. Chang и J.K. Lin [34] провели многофакторный анализ, который показал, что давление покоя — единственный независимый фактор, способствующий развитию недостаточности анального сфинктера после операции. Несмотря на то что иссечение свища в просвет кишки является простым и эффективным методом лечения интрасфинктерных свищей, оно должно быть более щадящим для пациентов с диагностированными низкими показателями давления покоя.

Наиболее спорным остается вопрос о выборе способа лечения неполных внутренних свищей. Несмотря на то что частота встречаемости свищей этого вида не столь значительна (10%), выбор способа их лечения остается весьма актуальной проблемой современной колопроктологии [11]. Это обусловлено не только стабильно высокой частотой рецидивов заболевания (у 8–22% больных), но и нередко развивающейся послеоперационной недостаточностью сфинктерного аппарата прямой кишки (у 12% от общего числа больных, оперированных по поводу этой патологии) [8].

Лечение интра- и транссфинктерных свищей, захватывающих подкожную порцию сфинктера, не вызывает затруднений и дает хорошие результаты. Большинство хирургов используют методику иссечения свища в просвет прямой кишки по Габриэлю, предложенную в 1949 г., главным отличием которой от остальных подобных операций является придание ране формы треугольника, вершина которого обращена в просвет кишки, а основание располагается на коже, окружающей задний проход [35]. При использовании данной техники отмечается низкая частота рецидивов — 0–2% [30, 36–38]. Однако в зависимости от порции мышечных волокон, которые пересекают во время операции, главным послеоперационным

осложнением является недостаточность анального сфинктера. Относительными противопоказаниями к рассечению свищевого хода служат наличие передних свищей, особенно у женщин, у которых мышцы сфинктера самые тонкие и слабые, и недостаточность анального сфинктера [30].

Все современные методы хирургического лечения свищей прямой кишки направлены на уменьшение травматизации наружного сфинктера и снижение риска возникновения рецидива заболевания. В 1912 г. A.W. Elting [39] впервые описал метод низведения слизистой оболочки прямой кишки по аналогии с операцией Whitehard. Позднее по методике Judd-Rables-Picot предложено частичное низведение слизисто-мышечной оболочки прямой кишки [40]. Их модификацию в настоящее время применяют зарубежные хирурги. В 1958 г. Н.М. Блинничев разработал комбинированный метод лечения экстрасфинктерных свищей, который включает элементы операции Judd-Rables-Picot и Moschkowitz с некоторыми дополнениями [2, 41].

Для лечения неполных внутренних свищей прямой кишки также используют метод низведения полностенного прямокишечного лоскута. М.К. Гулов оценил непосредственные результаты хирургического лечения неполных внутренних экстрасфинктерных свищей прямой кишки с помощью сегментарной проктопластики с аппликацией свищевого хода фибриновым клеем. Автору удалось достичь излечения 95,2% пациентов, при этом ни у одного из них не отмечено симптомов недостаточности, что представляется весьма сомнительным [9].

В последнее десятилетие научный и практический интерес вызывает операция, предложенная тайским хирургом А. Rojanasakul, получившая название LIFT [42]. Этапы процедуры: надрез в области межсфинктерной борозды, идентификация межсфинктерного пространства и выявление свищевого хода, его лигирование близко к внутреннему отверстию, иссечение свищевого хода и удаление грануляционной ткани в оставшейся его части, ушивание дефекта наружного сфинктера.

Основополагающие моменты данной операции используют многие хирурги при лечении свищей прямой кишки, в том числе неполных внутренних, и дренировании острого парапроктита [43–45]. Эта техника операции позволяет не только дренировать абсcess через межсфинктерное пространство, но и устранить причину их образования (пораженную крипту), сохранив при этом целостность анального сфинктера [42].

К.К. Тап и соавт. [44] использовали методику LIFT при лечении пациентов с ретроректальным парапроктитом. Стоит отметить, что наиболее высокой эффективность данной методики была в группе пациентов, которым ранее не проводили вскрытие гнояника, — 91,7% (11/12) по сравне-

нию с 20% (1/5) в группе пациентов, перенесших простое вскрытие гнояника.

Подобную технику использовал R.S. van Onkele [43] при лечении межсфинктерных свищей с высокими затеками, дополнив ее сегментарной проктопластикой. На догоспитальном этапе всем пациентам, кроме одного, выполнена МРТ. В группу исследования вошли 14 пациентов: у одного диагностирован интерсфинктерный свищ без абсцесса, у 10 — высокий межсфинктерный затек, у 3 — свищ с супралеваторным затеком [18]. У 2 из 14 пациентов выявлено наружное свищевое отверстие, т.е. большинство свищей были неполными внутренними. Эффективность лечения составила 79%. Стоит отметить, что повторные оперативные вмешательства потребовались 3 (21%) пациентам с супралеваторными затеками. Однако в настоящем исследовании не проведена оценка отдаленных результатов лечения и ретроспективного дизайна, отсутствуют данные инструментальных и клинических исследований о функции удержания, что является существенным недостатком данной работы.

М. Millan и соавт. [46] проанализировали лечение 21 пациента с межсфинктерными свищами, причем у 9 пациентов с помощью УЗИ ректальным датчиком были диагностированы высокие затеки в межсфинктерном пространстве. Основываясь на собственном опыте, авторы рекомендуют лечить такие свищи в два этапа. Первый этап — дренирование высокого затека в просвет кишки с помощью специального катетера, так как, по их мнению, при таком объеме операции можно избежать рецидива и формирования экстрасфинктерного свищевого хода.

В исследование были включены 19 (90%) пациентов мужского пола и 2 (10%) женщины. У 10 (48%) пациентов в анамнезе был острый парапроктит. Средний период наблюдения составил 52 мес (диапазон 12–148 мес). У 12 (57%) пациентов диагностированы низкие межсфинктерные свищи, им выполнено иссечение свища в просвет кишки. Рецидив возник у одного (5%) пациента. У 6 (29%) пациентов диагностирован высокий межсфинктерный свищ, поэтому лечение было выполнено в два этапа: **первый этап** — дренирование гнояного очага, **второй** — низведение слизисто-мышечного лоскута. Рецидивы не выявлены. У 3 (14%) пациентов диагностирован межсфинктерный свищ с супралеваторным затеком, им также проведено двухэтапное лечение: первый этап — дренирование затека, второй — низведение лоскута. По мнению авторов, точная предоперационная диагностика и поэтапное лечение пациентов с подобным заболеванием поможет избежать рецидива и повреждения анального сфинктера.

При анализе литературы мы нашли только две работы, посвященные лечению неполных внутренних свищей прямой кишки с применением метода «Seton». Однако в мировой практике частота раз-

вития недостаточности анального сфинктера при лечении полных свищей прямой кишки с применением этого метода достигает 12% [47, 48]. М.Р. Singh и соавт. [49] в ретроспективную группу исследования включили 23 пациента с необычной клинической картиной (отсутствии наружного свищевого отверстия). Наиболее распространенными симптомами были выделение гноя из заднего прохода и боли, на выделение крови из заднего прохода предъявляли жалобы лишь 23% пациентов. В зависимости от этиологии заболевания авторы выделили три группы больных: у 8 в анамнезе отмечена хроническая анальная трещина, у 10 — острый парапроктит, 5 пациентам выполнена операция по поводу свища прямой кишки.

Все пациенты были разделены в зависимости от локализации внутреннего отверстия: ниже, на уровне и выше зубчатой линии. Интраоперационно все свищи с помощью зонда были переведены в полные, т.е. с дренированием на кожу, окружающую задний проход. Пациентам, у которых в патологический процесс была вовлечена незначительная часть наружного сфинктера, выполнена фистулотомия. Другой группе больных, у которых были диагностированы гнойные полости и поражение значительной части наружного сфинктера, на первом этапе лечения осуществляли проведение дренирующей лигатуры, которую в дальнейшем постепенно затягивали. Результаты операции были оценены через 6 мес. При местном осмотре у всех пациентов отмечены признаки полного заживления раны, при аноскопии симптомы воспаления и внутреннее свищевое отверстие не выявлены, ни один из пациентов не предъявлял жалоб на недержание газов и каловых масс [49].

A. Lentner и W. Volker [50] оценили отдаленные результаты лечения 108 пациентов с низкими транс- и интерсфинктерными свищами прямой кишки [18] с использованием метода «Seton», причем лечение неполных внутренних свищей заключалось в переводе их в полные. Ранние рецидивы возникли у 9 больных: у 4 (3,7%) — неполные внутренние свищи, у 5 — первичные полные свищи прямой кишки.

В литературе отдельно обсуждается лечение подковообразных свищей прямой кишки. Многие авторы отмечают, что свищ подобного типа трудно диагностировать и лечить. Как и другие высокие анальные свищи, подковообразные свищи могут быть хирургически обработаны путем их иссечения в сочетании с любыми формами закрытия внутреннего отверстия свища, при этом отмечаются хорошие результаты лечения и приемлемое послеоперационное удержание. Достаточный дренаж клетчаточных пространств имеет перво-

степенное значение. С помощью этих мер можно избежать повреждения сфинктера и предотвратить деформацию анального канала (по типу замочной скважины) [51–53].

В 2013 г. A. Garcia-Granero и соавт. [45] опубликовали статью, в которой описан интересный метод лечения пациентов с супралеваторными абсцессами с помощью эндостеплера. Однако недостатком этого исследования является малочисленность группы наблюдения — 3 пациента. На первом этапе выполняли эндоанальное дренирование гнойника через межсфинктерное пространство и внутреннее свищевое отверстие, но, если его не удавалось идентифицировать, дренирование производили через надрез ближе к зубчатой линии. Затем катетер устанавливали в полость супралеваторного абсцесса. Через 1 мес с помощью эндостеплера (EndoGIA 45 мм) ликвидировали гнойную пазуху путем подшивания ее к стенкам прямой кишки по типу марсупиализации. За 2 года наблюдения не отмечено ни одного рецидива. Свищ подобного типа самый сложный и трудноизлечимый. Данные, представленные в этой работе, свидетельствуют о целесообразности использования МРТ в диагностике сложных свищей (экстрасфинктерных и супралеваторных).

Заключение

Как показал анализ отечественной и зарубежной литературы, до сих пор отсутствует единое определение неполных внутренних свищей прямой кишки и их классификация, что не позволяет систематизировать подходы к лечению. Современные методы исследования (МРТ, УЗИ) во многом могут облегчить установление архитектуры свищевого хода до операции и тем самым снизить риск развития недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания. В современных условиях большинство методов хирургического лечения направлены на уменьшение травматизации анального сфинктера и снижение риска рецидива заболевания. Однако только в двух современных публикациях, посвященных лечению неполных внутренних свищей прямой кишки, обсуждаются сфинктерсохраняющие методики, но в них не дана оценка отдаленных результатов. Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов с неполными внутренними свищами ранее перенесли оперативные вмешательства на анальном сфинктере. В этом случае необходимо проводить оценку состояния мышц анального сфинктера до и после хирургического вмешательства с целью профилактики развития недостаточности анального сфинктера.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Аминев А.М. Руководство по проктологии. М., 1973; 3:163-345 [Aminev A.M. Proctology: a guide. M., 1973; 3:163-345].
2. Блиnnичев Н.М. Острый и хронический парапроктит (этиология, патогенез, клиника, диагностика, новое в оперативном лечении): Дис. ... д-ра мед. наук. — 1972. [Blinnichev N.M. Acute and chronic periproctitis (etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, novel in surgical treatment): PhD degree thesis. - 1972].
3. Дульцев Ю.В., Саламов К.Н. Парапроктит. М.; 1981 [Dultsev Yu.V., Salamov K.N. Periproctitis. M.; 1981].
4. Eisenhammer S. The final evaluation and classification of the surgical treatment of the primary anorectal cryptoglandular intermuscular (intersphincteric) fistulous abscess and fistula. Dis Colon Rectum 1978; 21(4):237-54.
5. Marks C. G., Ritchie J.K. Anal fistulas at St Mark's Hospital. Br J Surg 1977; 64(2):84-91.
6. Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. Ann Chir Gynaec 1984; 73(4):219-24.
7. Zanotti C. et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. Int J Colorectal Dis 2007; 22(12):1459-62.
8. Предыбайло С.М. Хирургическое лечение неполных внутренних свищей прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. - 1990 [Predybaylo S.M. Surgical treatment of incomplete internal rectal fistulas: MD degree thesis. - 1990].
9. Иброхимов Ю.Х. Диагностика и лечение неполных внутренних свищей прямой кишки: Дис. канд. мед. наук, 2015. [Ibrokhimov Yu.Kh. Diagnosis and treatment of incomplete internal rectal fistulas: MD degree thesis., 2015].
10. Barwood N. et al. Fistula-in-ano: a prospective study of 107 patients. Austral and New Zealand J Surg 1997;67(2-3):98-102.
11. Kim J.W. et al. Comparative review of perianal sinus & fistula in ano. J Korean Soc Coloproctol 2000; 16(1):7-11.
12. Gupta P.J. A study of suppurative pathologies associated with chronic anal fissures. Tech Coloproctol 2005; 9(2):104-7.
13. Ommer A. et al. Cryptoglandular anal fistulas. Dtsch Arzteblatt Int 2011; 108(42): 707-13.
14. Bock J.U., Jongen J. The anal fissure-conventional therapy. FALK SYMPOSIUM. Dordrecht; London: Kluwer Academic; 1999, 2001.
15. Naldini G. et al. Hiding intersphincteric and transphincteric sepsis in a novel pathological approach to chronic anal fissure. Surg Innovation 2012; 19(1): 33-6.
16. Wang D. et al. Risk factors for anal fistula: a case-control study. Tech Coloproctol 2014; 18(7):635-9.
17. Jackman R.J. Operation for anal fistulas: Some reasons for failures. Am J Surg 1945; 68(3):323-5.
18. Parks A.G., Gordon P.H. A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 1976; 63: 1-12.
19. Abou-Zeid A.A. Anal fistula: Intraoperative difficulties and unexpected findings. World J Gastroenterol 2011; 17(28): 3272-6.
20. Орлова Л.П., Тихонов А.А., Титов А.Ю., Чубаров Ю.Ю., Полякова Н.А. Ультразвуковой и рентгенологический методы исследования в диагностике экстрасфинктерных свищей прямой кишки. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2012; 1:24-31. [Orlova L.P., Tikhonov A.A., Titov A.Yu., Chubarov Yu.Yu., Polyakova N.A. Ultrasound and X-ray diagnostic methods for extrasphincter rectal fistulas. Ultrasound and functional diagnosis. 2012; 1:24-31].
21. Pinsk I., Seppala R., Friedlich M.S. Anography: a technique for determining the location of the internal opening in perianal fistula. Colorectal Dis 2010; 12(9):896-900.
22. Brillantino A. et al. Role of tridimensional endoanal ultrasound (3D-EAUS) in the preoperative assessment of perianal sepsis. Int J Colorectal Dis 2015; 30(4): 535-42.
23. Toyonaga T. et al. Comparison of accuracy of physical examination and endoanal ultrasonography for preoperative assessment in patients with acute and chronic anal fistula. Tech Coloproctol 2008; 12(3):217-23.
24. Wedemeyer J. et al. Transcutaneous perianal sonography: a sensitive method for the detection of perianal inflammatory lesions in Crohn's disease. World J Gastroenterol 2004; 10(19):2859-63.
25. Youssef A.T. Imaging Classification of Perianal Fistula Using the Ultrasound. J Gastroenterol Hepatol Res 2015; 4(6):1653-9.
26. Garcia-Granero A. et al. Management of cryptoglandular supralelevator abscesses in the magnetic resonance imaging era: a case series. Int J Colorectal Dis 2014;29(12):1557-64.
27. Siddiqui M.R.S. et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. Dis Colon Rectum 2012; 55(5):576-85.
28. Arroyo A. et al. Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results. Ann Surg 2012; 255(5):935-9.
29. Jordan J. et al. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. Colorectal Dis 2010;12(3): 254-60.
30. Toyonaga T. et al. Factors affecting continence after fistulotomy for intersphincteric fistula-in-ano. Int J Colorectal Dis 2007; 22(9):1071-5.
31. Visscher A.P. et al. Long-term Follow-up After Surgery for Simple and Complex Cryptoglandular Fistulas: Fecal Incontinence and Impact on Quality of Life. Dis Colon Rectum 2015; 58(5):533-9.
32. Roig J.V. et al. Changes in anorectal morphologic and functional parameters after fistula-in-ano surgery. Dis Colon Rectum 2009; 52(8):1462-9.
33. Vial M. et al. Faecal incontinence after seton treatment for anal fistulae with and without surgical division of internal anal sphincter: a systematic review. Colorectal Dis 2010; 12(3):172-8.
34. Chang S.C., Lin J.K. Change in anal continence after surgery for intersphincteric anal fistula: a functional and manometric study. Int J Colorectal Dis 2003; 18(2):111-5.
35. Gabriel W.B. The treatment of pruritus ani and anal fissure. Br Med J 1930; 2(3634):311.
36. Bernard D., Tasse D., Morgan S. High intermuscular anal abscess and fistula: analysis of 25 cases. Can J Surg 1983 Mar.; 26(2):136-9.
37. Göttgens K.W.A. et al. Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. Int J Colorectal Dis 2015; 30(2):213-9.
38. Hirschburger M. et al. Fistulectomy with primary sphincter reconstruction in the treatment of high transsphincteric anal fistulas. Int J Colorectal Dis 2014; 29(2):247-52.
39. Elting A.W.X. The treatment of fistula in ano: with especial reference to the whitehead operation. Ann Surg 1912; 56(5):744-52.
40. Ramirez A., Virgilio A. Fistulas anorrectales: tratamiento quirurgico con el metodo de Robles y Picot: experiencia personal. Prensa Med Argent 1985; 72(15):511-4.
41. Kirschner M. Die Eingriffe am Mastdarm. Die Eingriffe in der Bauchhöhle. - Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1951. 551 p.

42. *Rojanasakul A.* LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol* 2009; 13(3):237-40.
43. *Van Onkelen R.S., Gosselink M.P., Schouten W.R.* Treatment of anal fistulas with high intersphincteric extension. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(8):987-91.
44. *Tan K.K., Koh D.C., Tsang C.B.* Managing deep postanal space sepsis via an intersphincteric approach: our early experience. *Ann Coloproctol* 2013; 29(2):55-9.
45. *Garcia-Granero A.* et al. The use of an endostapler in the treatment of supralelevator abscess of intersphincteric origin. *Colorectal Dis* 2014; 16(9):O335-O338.
46. *Millan M., Garcia-Granero E., Esclápez P.* et al. Management of intersphincteric abscesses. *Colorectal Dis* 2006; 8(9):777-80.
47. *Göttgens K.W.A.* et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions for high cryptoglandular perianal fistula. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(5):583-93.
48. *Kelly M.E.* et al. The role of loose seton in the management of anal fistula: a multicenter study of 200 patients. *Tech Coloproctol* 2014; 18(10):915-9.
49. *Singh M.P.* et al. New approach to anorectal sinus disease.
50. *Lentner A., Volker W.* Long-term, indwelling setons for low transsphincteric and intersphincteric anal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(10):1097-101.
51. *Garg P., Garg M.* PERFECT procedure: A new concept to treat highly complex anal fistula. *World J Gastroenterol* 2015; 21(13):4020-9.
52. *de Parades V.* et al. Horseshoe tract of anal fistula: bad luck or an avoidable extension? Lessons from 82 cases. *Colorectal Dis* 2012; 14(12):1512-5.
53. *Koehler A., Risse-Schaaf A., Athanasiadis S.* Treatment for horseshoe fistulas-in-ano with primary closure of the internal fistula opening: a clinical and manometric study. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(11):1874-82.

Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1 β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита

Е.А. Конович, К.Е. Широких, М.В. Шапина, И.Л. Халиф

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

Colonic growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1 β) in severe ulcerative colitis

Ye.A. Konovich, K.Ye. Shirokikh, M.V. Shapina, I.L. Khalif

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

Цель исследования. Определить содержание факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокинов (MCP-1, MIP-1 β) в резецированной толстой кишке больных с тяжелой формой язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. Исследовали 48 биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, резецированной у 7 больных тотальным ЯК. Всем пациентам по поводу тяжело протекавшего заболевания, резистентного к консервативной терапии, проведено хирургическое лечение в объеме колэктомии. Активность воспалительного процесса определяли на основании степени выраженности эрозивно-язвенного поражения толстой кишки. Определение концентрации факторов роста и хемокинов в надосадочной жидкости после центрифугирования гомогената биоптата массой 10 мг проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США). В качестве контрольной группы использовали биоптаты неизменной слизистой оболочки толстой кишки, удаленной у 10 больных раком.

Aim of investigation. To determine the content of growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1 β) in resected colon specimens of patients with severe ulcerative colitis (UC).

Material and methods. Overall 48 biopsy specimens of the colonic mucosa resected at 7 patients with total UC were investigated. All patients underwent colectomy due to severe disease, resistant to conservative treatment. Inflammation activity was determined according to severity of erosive and ulcerative lesions of the colon. Growth factor and chemokine levels in supernatant fluid after centrifugal separation of homogenate of 10 mg biopsy specimen were investigated by the protein analyzer «Bio-Plex» («Bio-Rad», USA). Biopsy specimens of uninvolved colonic mucosa resected in 10 cancer patients were used as a control.

Results. Growth factor and chemokine levels were significantly elevated in colonic biopsy specimens of UC patients in comparison to that of controls: G-CSF 52,5 $\pm$ 17,0 and 0,4 $\pm$ 0,1 pg/10 mg (p<0,01), GM-CSF

Конович Евгений Аронович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: evgkonovich@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Konovich Yevgeny A. — MD, PhD, senior research associate, department of microbiology and immunology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology. Contact information: evgkonovich@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya street, 2

Халиф Игорь Львович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих»

Khalif Igor L. — MD, PhD, professor, head of department of inflammatory and functional bowel diseases, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology.

Поступила: 04.05.2016 / Received: 04.05.2016

Результаты. Уровень факторов роста и хемокинов был значительно повышен в биоптатах толстой кишки больных ЯК по сравнению с таковым в биоптатах контрольной группы: соответственно G-CSF $52,5 \pm 17,0$ и $0,4 \pm 0,1$ пг/10 мг ($p < 0,01$), GM-CSF $6,8 \pm 1,0$ и $2,7 \pm 0,26$ пг/10 мг ($p < 0,001$), MCP-1 $26,0 \pm 11,4$ и $1,5 \pm 0,15$ пг/10 мг ($p < 0,05$), MIP-1 β $12,5 \pm 2,8$ и $3,2 \pm 0,4$ пг/10 мг ($p < 0,01$). Содержание G-CSF, MCP-1 и MIP-1 β в биоптатах толстой кишки было увеличено по сравнению с их уровнем в биоптатах, взятых из терминального отдела тонкой кишки, свободной от воспаления. Их уровень в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке был выше, чем в слепой и восходящей ободочной кишке. Концентрация факторов роста и хемокинов значительно возрастала при выраженной активности воспалительного процесса по сравнению с таковой при умеренной активности: G-CSF в 25 раз, MCP-1 в 6,4 раза, MIP-1 β в 3 раза и GM-CSF в 2,6 раза. Профили GM-CSF > G-CSF и MIP-1 β > MCP-1 наблюдались соответственно в 22 (95,7%) и 19 (82,6%) из 23 биоптатов толстой кишки контрольной группы, профили G-CSF > GM-CSF и MCP-1 > MIP-1 β — в 17 (89,4%) и 12 (63,1%) из 19 биоптатов толстой кишки больных ЯК при выраженной активности воспалительного процесса.

Выводы. Значительное увеличение уровня фактора роста нейтрофилов G-CSF и хемокина моноцитов MCP-1 наблюдалось в биоптатах толстой кишки больных ЯК при распространенном деструктивно-язвенном воспалительном процессе.

Ключевые слова: язвенный колит, толстая кишка, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β .

$6,8 \pm 1,0$ and $2,7 \pm 0,26$ pg/10 mg ($p < 0,001$), MCP-1 $26,0 \pm 11,4$ and $1,5 \pm 0,15$ pg/10 mg ($p < 0,05$), MIP-1 β $12,5 \pm 2,8$ and $3,2 \pm 0,4$ pg/10 mg ($p < 0,01$) respectively. The content of G-CSF, MCP-1 and MIP-1 β in colonic biopsy specimens was increased in comparison to their level in non-involved terminal ileum biopsy specimens. Levels in the left part of the colon and transverse colon were higher, than in the cecum and ascending colon. Growth factor and chemokine concentrations were significantly higher at severe inflammation in comparison to moderate inflammatory activity: G-CSF — 25 fold, MCP-1 — 6,4 fold, MIP-1 β — 3 fold and GM-CSF — 2,6 fold. Profiles GM-CSF > G-CSF and MIP-1 β > MCP-1 were observed in 22 (95,7%) and 19 (82,6%) of 23 colonic biopsy specimens of the control group respectively, profiles G-CSF > GM-CSF and MCP-1 > MIP-1 β — in 17 (89,4%) and 12 (63,1%) of 19 colonic biopsies of UC patients with severe inflammatory activity.

Conclusions. Significant increase in neutrophil growth factor level G-CSF and monocyte chemokine MCP-1 was observed in colonic biopsy specimens of UC patients at widespread destructive and inflammatory ulcerative process.

Key words: ulcerative colitis, the colon, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β .

Для цитирования: Конович Е.А., Широких К.Е., Шапина М.В., Халиф И.Л. Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1 β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):74-81

For citation: Konovich Ye. A., Shirokikh K.Ye., Shapina M.V., Khalif I.L. Colonic growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1 β) in severe ulcerative colitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):74-81

Введение

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки с длительным непрерывным или рецидивирующим течением. У 15–20% больных с тотальным поражением толстой кишки рецидив заболевания протекает в форме тяжелой атаки с наличием распространенного деструктивно-язвенного процесса и выраженных клинических проявлений на фоне неэффективности консервативной (стероиды, биологические препараты) терапии и опасных для жизни осложнений, при возникновении которых требуются хирургическое удаление толстой кишки и длительная реабилитация [5].

Согласно современным представлениям, развитие ЯК связано с генетически обусловленными дефектами взаимодействия рецепторов врожден-

ной иммунной системы и молекулярных структур микроорганизмов (PAMP — pathogen associated molecular patterns), нарушением иммунологической толерантности по отношению к аутологичной микрофлоре и патогенной активацией иммунологических механизмов, опосредованной при ЯК субпопуляциями CD4+Th2- и NKT-клеток и сопровождающейся гиперпродукцией различных факторов воспаления, включая системы провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста [4].

G-CSF (*гранулоцитарный колониестимулирующий фактор*) и GM-CSF (*гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор*) являются основными гематopoэтическими регуляторами роста костно-мозговых клеток-предшественников в дифференцированные клетки крови и тканей. G-CSF стимулирует гранулоцито-

поэз с максимальной экспрессией специфического рецептора на зрелых нейтрофилах и других клетках (эндотелиальные клетки, В-клетки, активированные Т-клетки и др.) [12, 23]. Экзогенный G-CSF увеличивает количество циркулирующих нейтрофилов, стимулирует функции адгезии и фагоцитоза, а также тормозит апоптоз клеток в условиях воспаления. Провоспалительные цитокины (*интерлейкины* — ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) усиливают продукцию G-CSF макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками [12, 28].

GM-CSF, который продуцируется широким спектром клеток, включающим фибробласты, стромальные, эндотелиальные, гладкомышечные и другие клетки, регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников моноцитов, нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток, активирует функции дифференцированных эффекторных клеток и увеличивает их выживаемость. GM-CSF и его рецептор, влияя на баланс дендритных и других клеток слизистой оболочки кишечника, регулируют целостность кишечного эпителия и гомеостаз врожденного иммунитета в процессе микробной инвазии и воспаления [8, 21, 32].

Уровень G-CSF увеличивается при активном воспалении в органных культурах биоптатов толстой кишки больных ЯК [16, 28]. Секреция GM-CSF в биоптатах толстой кишки, по данным одних авторов [28], не изменяется, по данным других — увеличивается, но в меньшей степени по сравнению с таковой G-CSF [16, 27]. Установлено также значительное снижение экспрессии рецептора GM-CSF (CD116) и его функции активации внутриклеточной сигнализации [14].

MCP-1 (CCL2), *моноцитарный хемотаксический протеин-1*, — хемоаттрактант моноцитов, который продуцируется также макрофагами, фибробластами, эпителиальными клетками кишечника и почек, эндотелиоцитами, клетками опухолевых линий и др. Посредством активации рецептора CCR2 MCP-1 выполняет как провоспалительные (антигенпрезентирующие клетки, Т-эффекторные клетки), так и противовоспалительные (Т-регуляторные клетки) функции [22, 28].

MIP-1 β (CCL4), *макрофагальный воспалительный протеин-1 β* , продуцируемый преимущественно макрофагами и Т-клетками, является хемоаттрактантом клеток врожденного (моноциты, дендритные клетки, НК-клетки) и адаптивного (активированные Т-клетки) иммунитета, экспрессирующих рецептор CCR5, которые рециркулируют в пораженной ткани при различных заболеваниях [10, 22, 28, 35].

По данным С. Banks и соавт. [6], G. McCormack и соавт. [24], S.K. Yang и соавт. [34], экспрессия MCP-1 и MIP-1 β в клетках и их концентрация

в гомогенатах образцов, полученных во время операции, и биоптатов толстой кишки больных ЯК значительно увеличивались. Продукция хемокинов в органных культурах возрастала под влиянием *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО- α) [34]. Однако J.E. Onken и соавт. [28] не выявили различий уровней MCP-1 и MIP-1 β при культивировании биоптатов толстой кишки с активным процессом и без него в сравнении с таковыми в нормальной толстой кишке. W.I. Khan и соавт. [18] изучали роль MCP-1 в патогенезе экспериментального колита, вызванного динитробензолсульфоновой кислотой у MCP-1-нокаутных мышей, у которых по сравнению с мышами с сохраненной продукцией хемокина наблюдалось менее тяжелое течение колита, снижались инфильтрация толстой кишки макрофагами и Т-клетками, концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-12 и *интерферона гамма* (ИФН- γ) и активность миелопероксидазы [18].

Изучение роли множества молекул воспаления в иммунопатогенезе ЯК, поиск на этой основе методов прогнозирования течения заболевания, предикторов резистентности к гормональной и биологической терапии и обоснование целесообразности применения новых методов антицитокиновой терапии составляют значительную часть проводимых в настоящее время исследований.

В связи с этим *цель настоящего исследования* состояла в изучении уровня факторов роста G-CSF и GM-CSF, хемокинов MCP-1 и MIP-1 β в резецированной толстой кишке у больных ЯК на высоте развития неконтролируемого деструктивного воспалительного процесса.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили 48 биоптатов слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки, резецированной у 7 больных ЯК: 3 мужчин и 4 женщин, средний возраст 39,2 $\pm$ 7,1 года (от 20 до 67 лет). Диагноз устанавливали на основании результатов клинко-инструментальных (колоноскопия, лучевые методы и др.) и лабораторных исследований в соответствии с международными критериями заболеваний [5].

Длительность заболевания составляла от 1,5 мес до 17 лет. Острое течение ЯК отмечено у 3 больных, хроническое непрерывное — у 2 и рецидивирующее — у 2. Фульминантная форма заболевания наблюдалась у 2 больных, тяжелая — у 3, среднетяжелая — у 2, гормонорезистентная и гормонозависимая формы — каждая у 2 больных. У всех больных диагностировано тотальное поражение толстой кишки, в связи с чем им было проведено хирургическое лечение в объеме колэктомии с илеостомией по Бруку.

Степень активности воспалительного процесса определяли по выраженности эрозивно-язвенного

Таблица 1

Концентрация G-CSF, GM-CSF, MCP-1 и MIP-1 β в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом и биоптатах контрольной группы, пг/10 мг

Клинические группы	Факторы роста и хемокины (M $\pm$ m)			
	G-CSF	GM-CSF	MCP-1	MIP-1 β
ЯК (n=48)	52,5 $\pm$ 17,0 (0–458)	6,8 $\pm$ 1,0 (1,2–30,0)	26,0 $\pm$ 11,4 (1,0–308)	12,5 $\pm$ 2,8 (0–75)
Контрольная группа (n=23)	0,4 $\pm$ 0,1 (0–1,9)	2,7 $\pm$ 0,26 (0,8–4,9)	1,5 $\pm$ 0,15 (0,3–3,1)	3,2 $\pm$ 0,4 (0,5–7,8)
p	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01

Таблица 2

Концентрация G-CSF, GM-CSF, MCP-1 и MIP-1 β в биоптатах слизистой оболочки различных отделов толстой кишки и терминального отдела тонкой кишки больных язвенным колитом, пг/10 мг

Локализация поражения	Факторы роста и хемокины (медиана)			
	G-CSF	GM-CSF	MCP-1	MIP-1 β
Прямая кишка (n=12)	11,2* (0,3–415)	4,1 (2,0–24,5)	5,1* (0,3–210)	7,4* (0,5–49,6)
Сигмовидная ободочная кишка (n=7)	5,1* (0,1–246)	4,1 (2,1–21,4)	7,1 (0,7–36,5)	5,9* (0,8–20,1)
Нисходящая ободочная кишка (n=7)	4,9 (1,3–458)	5,8 (2,3–30,1)	12,1* (0,7–308)	11,2* (0–75,2)
Поперечная ободочная кишка (n=7)	16,5*, ** (3,1–58,6)	4,3 (1,2–8,1)	16,7* (1,2–26,7)	9,6* (0,8–26,4)
Восходящая ободочная кишка (n=8)	1,7 (0–180)	4,6 (2,5–25,3)	4,1* (1,2–68,4)	4,5 (0,5–18,7)
Слепая кишка (n=7)	2,5 (0–135)	4,3 (2,4–20,1)	4,7* (0,9–43,3)	6,5* (1,6–56,7)
Тонкая кишка (n=5)	1,0 (0–2,3)	2,0 (1,1–8,1)	1,3 (1,1–3,2)	1,1 (0,8–4,5)

* p<0,05 – различия между уровнями цитокинов в отделах толстой кишки и тонкой кишке.

** p<0,05 – различия между уровнями цитокинов в поперечной ободочной и слепой кишке.

поражения слизистой оболочки: умеренная активность – изменения в виде эрозий и отдельных язв диаметром менее 5 мм; выраженная активность – изменения в виде крупных (диаметром более 5 мм) множественных язв, образующих обширные язвенные дефекты [1]. Контрольную группу составили 23 биоптата макроскопически не измененной слизистой оболочки прямой и ободочной кишки, резецированной у 10 больных раком.

Биоптат массой 10 мг гомогенизировали в 500 мкл физиологического буферного раствора (pH 7,2). Гомогенат ткани центрифугировали при 13000 g в течение 30 мин при температуре 4°C; надосадочную жидкость хранили до исследования при температуре –70°C. Исследование проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США), представляющем собой проточную систему с двумя лазерами для детекции и регистрации флуоресценции биомолекулярных реакций на поверхности микросфер. В работе использовали тест-наборы «Bio-Rad» в соответствии с инструкцией фирмы. Концентрацию хемокинов и факторов роста выражали в пг/биоптат (10 мг).

Результаты исследований статистически проанализированы с использованием метода Манна–Уитни для определения различий концентраций хемокинов и факторов роста и точного критерия Фишера для оценки разности долей (процентов) при уровне значимости p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Представленные данные (табл. 1) свидетельствуют, что концентрация G-CSF, GM-CSF, MCP-1 и MIP-1 β и ее вариабельность значительно увеличены в биоптатах толстой кишки больных ЯК по сравнению с таковыми в биоптатах контрольной группы. Превышение максимального уровня G-CSF, GM-CSF, MCP-1 и MIP-1 β в контрольной группе наблюдалось соответственно в 72,9% (35/48), 39,5% (19/48), 70,8% (34/48) и 39,5% (19/48) биоптатов толстой кишки больных ЯК. В пораженной толстой кишке также было значительно изменено соотношение исследованных факторов роста и хемокинов: про-

Таблица 3

Концентрация G-CSF, GM-CSF, MCP-1 и MIP-1 β в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом при различной эндоскопической активности воспаления, пг/10 мг

Активность воспаления	Факторы роста и хемокины (M $\pm$ m)			
	G-CSF	GM-CSF	MCP-1	MIP-1 β
Выраженная (n=19)	100,3 $\pm$ 29,2 (1,3–458)	10,0 $\pm$ 1,7 (2,1–30,0)	46,0 $\pm$ 19,5 (2,7–308)	19,1 $\pm$ 4,5 (4,7–75,2)
Умеренная (n=20)	3,8 $\pm$ 1,6 (0–27,3)	3,9 $\pm$ 0,4 (1,2–8,4)	7,0 $\pm$ 2,9 (0,7–47,9)	6,2 $\pm$ 1,1 (0–18,7)
Контрольная группа (n=23)	0,4 $\pm$ 0,1 (0–1,9)	2,7 $\pm$ 0,2 (0,8–4,9)	1,5 $\pm$ 0,15 (0,3–3,1)	3,2 $\pm$ 0,4 (0,5–7,8)
p	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,002 p ₂₋₃ <0,05	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001	p ₁₋₃ <0,05	p ₁₋₂ <0,02 p ₁₋₃ <0,002

филь G-CSF > GM-CSF выявлен соответственно в 56,2% (27/48) и 4,3% (1/23) (p<0,001) биоптатов толстой кишки больных ЯК и контрольной группы, профиль MCP-1 > MIP-1 β – соответственно в 47,9% (23/48) и 8,7% (2/23) (p<0,001) биоптатов. Большее увеличение индивидуальных показателей G-CSF по сравнению с GM-CSF и MCP-1 по сравнению с MIP-1 β в биоптатах толстой кишки больных ЯК оказывало выраженное влияние на соотношение их средних уровней (M) в сравниваемых группах: отношение G-CSF/GM-CSF в нормальной и пораженной толстой кишке составило соответственно 1:6,7 и 7,7:1, отношение MCP-1/MIP-1 β – 1:2,1 и 2,0:1.

Во всех отделах пораженной толстой кишки наблюдалась более высокая концентрация факторов роста и хемокинов, чем в терминальном отделе тонкой кишки, свободном от воспалительного процесса (табл. 2). Уровень MCP-1 и MIP-1 β достоверно повышен в 5 из 6 отделов толстой кишки, уровень G-CSF – в 3 отделах. Концентрация GM-CSF во всех отделах толстой кишки также имела тенденцию к росту, но не достигала уровня статистической значимости. Содержание G-CSF, MCP-1 и MIP-1 β в левых отделах толстой кишки (прямая кишка, сигмовидная ободочная и нисходящая ободочная кишка) и в поперечной ободочной кишке в 1,5–8 раз выше, чем в ее правой половине (слепая кишка, восходящая ободочная кишка). В проведенном нами ранее исследовании концентрации в этих биоптатах провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ наблюдались аналогичные изменения [2], что подтверждает представление о распространении воспалительного процесса из дистального отдела толстой кишки (прямая кишка) в ее вышележащие отделы [1].

При умеренной активности воспалительного процесса наблюдается достоверное увеличение содержания G-CSF, в то время как уровень MCP-1 и MIP-1 β имеет отчетливую тенденцию к повышению. Концентрация факторов роста и

хемокинов значительно повышается при выраженной эндоскопической активности по сравнению с их уровнем при умеренном воспалении: G-CSF в 25 раз, MCP-1 в 6,4 раза, MIP-1 β в 3 раза, GM-CSF в 2,6 раза (табл. 3). Из 23 биоптатов толстой кишки контрольной группы профили факторов роста GM-CSF>G-CSF и хемокинов MIP-1 β >MCP-1 наблюдались соответственно в 22 (95,7%) и 19 (82,6%). Увеличение распространенности деструктивно-воспалительного поражения слизистой оболочки ассоциировано с высокой продукцией G-CSF и MCP-1, уровень которых при выраженной активности воспаления преобладает профили G-CSF>GM-CSF и MCP-1>MIP-1 β наблюдались соответственно в 17 (89,4%) и 12 (63,15%) из 19 биоптатов толстой кишки (табл. 4).

В ранее проведенных исследованиях было показано, что вектор влияния G-CSF на воспалительный процесс зависел от его природы – инфекционной или аутоиммунной. С одной стороны, введение G-CSF мышам с респираторной вирусной инфекцией способствовало увеличению количества активированных гранулоцитов и клиренса вируса и сопровождалось уменьшением распространенности воспалительного процесса в легких [15]. При экспериментальной болезни Чагаса введение G-CSF приводило к снижению инфицированности мышей *Trypanosoma cruzi* и активности миокардита [33].

С другой стороны, G-CSF способствовал увеличению выраженности артрита, индуцированного коллагеном, в то время как у G-CSF-дефицитных мышей наблюдалась резистентность к его развиту [19]. Уровень G-CSF также повышался в крови и синовиальной жидкости больных активным ревматоидным артритом [26]. При васкулите мышей с наличием гломерулонефрита, вызванного иммунизацией миелопероксидазой нейтрофилов, введение G-CSF приводило к увеличению количества пораженных клубочков почек в 5 раз, а нейтрофилы пациентов с васкулитом и наличием антинейтрофильных цитоплазматических

Таблица 4

Соотношение факторов роста и хемокинов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом при различной эндоскопической активности воспаления

Активность воспаления	Количество биоптатов, абс.(%)	
	G-CSF > GM-CSF	MCP-1 > MIP-1 β
Выраженная (n=19)	17 (89,4)**.	12 (63,15)**
Умеренная (n= 20)	5 (25)	7 (35)*
Контрольная группа (n=23)	1 (4,3)	2 (8,7)

* $p < 0,05$ — различия между показателями группы с умеренной активностью воспаления и контрольной группы.

** $p < 0,001$ — различия между показателями группы с выраженной активностью воспаления и контрольной группы.

^ $p < 0,001$ — различия между показателями групп с умеренной и выраженной активностью воспаления.

антител при воздействии G-CSF и данных антител реагировали по типу респираторного взрыва [13]. Подобный механизм комплексной активации нейтрофилов возможен при ЯК, так как рANCA (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела), по нашим данным, выявлялись у 73% больных тотальным колитом при его непрерывном тяжелом течении [3]. При исследовании GM-CSF также выявлено увеличение его концентрации в патологически измененной ткани больных ревматоидным артритом, астмой, фиброзом легких, рассеянным склерозом и другими заболеваниями [29, 32].

При хронических воспалительных заболеваниях повышается также экспрессия MCP-1 и MIP-1 β . MCP-1 обнаруживали в клубочках, канальцах и эндотелии сосудов почек в ранней фазе экспериментального гломерулонефрита [11], в эпителии легких при фиброзе [25] и спинномозговой жидкости при болезни Паркинсона [20]. D. Shah и соавт. [30] установили, что у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой между уровнем MCP-1 в крови, с одной стороны, и параметрами оксидативного стресса и уровнем антиоксидантных ферментов, с другой — отмечаются соответственно прямая и обратная корреляционные связи. MIP-1 β и MCP-1 выявляли в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом [35], культуре фибробластов и пораженной коже больных системным склерозом [11], мышечной ткани при идиопатической воспалительной миопатии [10]. Ингибция эндогенного MCP-1 при адьювантном артрите сопровождалась уменьшением выраженности признаков деструкции [31], а отсутствие продукции его рецептора (CCR2) у нокаутных мышей вызывало резистентность к индукции аутоиммунного энцефаломиелимита [17].

При активном ЯК в слизистой оболочке толстой кишки в большом количестве присутствуют нейтрофилы и моноциты / макрофаги, являющиеся основными источниками провоспалительных цитокинов. Ранее было установлено, что активность воспалительного процесса коррелирует со степенью миграции сегментоядерных нейтрофи-

лов, которые накапливаются в полости крипт слизистой оболочки (крипт-абсцессы), в результате чего образуются микроязвы, а в последующем развивается распространенное поражение стенки толстой кишки [7]. Уменьшение количества циркулирующих нейтрофилов и моноцитов путем их экстракорпоральной адсорбции (лейкаферез) у больных ЯК сопровождалось развитием клинической ремиссии [9], что подтверждает патогенетическую роль хемокинов и факторов роста, регулирующих миграцию и активацию этих клеток. Основным селективным хемоаттрактантом нейтрофилов является ИЛ-8, уровень которого в биоптатах толстой кишки, исследованных в настоящей работе, также значительно возрастал и превышал уровни других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.) [2].

Таким образом, усиление напряженности воспалительного процесса от его умеренной активности с преобладанием эрозивно-поверхностных изменений слизистой оболочки к выраженной активности с наличием множественных обширных язвенных дефектов сопровождается доминирующим увеличением продукции в толстой кишке фактора роста нейтрофилов (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, G-CSF), хемокинов нейтрофилов (ИЛ-8) и моноцитов (MCP-1), что позволяет констатировать их значительную роль в патогенезе деструктивного воспаления толстой кишки при ЯК. В связи с этим их как провоспалительные молекулы можно рассматривать в качестве потенциальных мишеней антицитокиновой терапии, которую в настоящее время широко используют в лечении воспалительных заболеваний кишечника.

Выводы

В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, полученных во время операций, выполненных по поводу тяжелой формы тотального ЯК, значительно увеличено содержание факторов роста G-CSF и GM-CSF и хемокинов MCP-1 и MIP-1 β . Их уровень повышен во всех отделах толстой кишки по сравнению с терминальным

отделом тонкой кишки, свободной от воспалительного процесса. В левых отделах (прямая кишка, сигмовидная ободочная и нисходящая ободочная кишка) и в поперечной ободочной кишке количество G-CSF, MCP-1 и MIP-1 β увеличено по сравнению с таковым в ее правой половине (восходящая ободочная и слепая кишка). Усиление активности воспалительного процесса сочетается с высокой продукцией G-CSF и MCP-1 и изме-

нением вследствие этого профилей GM-CSF>G-CSF и MIP-1 β >MCP-1, которые наблюдались соответственно в 95,7 и 82,6% биоптатов толстой кишки контрольной группы, на профили G-CSF>GM-CSF и MCP-1>MIP-1 β , выявленные в 89,4 и 63,8% биоптатов при распространенном деструктивно-язвенном поражении толстой кишки у больных ЯК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/Reference

1. *Веселов В.В.* Эндоскопическая диагностика неспецифических воспалительных заболеваний кишечника. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош; 2008: 190-4. [*Veselov V.V.* Endoscopic diagnosis of nonspecific inflammatory bowel diseases. In: Nonspecific inflammatory bowel diseases / Under the ed.: of *G. I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh; 2008:190-4].
2. *Конович Е.А., Широких К.Е., Халиф И.Л., Шапина М.В.* Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 1: 93-8. [*Konovich E.A., Shirokikh K.E., Khalif I.L., Shapina M.V.* Colonic cytokines in severe form of ulcerative colitis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 1:93-8].
3. *Конович Е.А., Халиф И.Л.* Перинуклеарные анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 5:72-7. [*Konovich E.A., Khalif I.L.* Perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies at ulcerative colitis and Crohn's disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 5:72-7].
4. *Фиокки Клаудио.* Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника (пер. с англ.). Колопроктология 2015; 1:5-20. [*Fiocchi Claudio.* Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases (English translation). Koloproktologiya 2015; 1:5-20].
5. *Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Белоусова Е.А.* Консервативное лечение язвенного колита и болезни Крона. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош; 2008: 247-87. [*Khalif I.L., Mikhaylova T.L., Belousova Ye.A.* Conservative treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Nonspecific inflammatory bowel diseases / Under the ed.: *G.I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh; 2008: 247-87].
6. *Banks C., Bateman A., Payne R.* et al. Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. J Pathol 2003; 199(1):28-35.
7. *Brazil J.C., Louis N.A., Parkos C.A.* et al. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013; 19(7):1556-65.
8. *Dabritz J.* Granulocyte macrophage colony-stimulating factor and the intestinal innate immune cell homeostasis in Crohn's disease. Am J Physiol-Gastrointest Liv Physiol 2014; 306(6):G455-G465.
9. *De Cassan C., Savarino E., Marson P.* et al. Granulocyte monocyte adhesion is more effective in mild ulcerative colitis than moderate to severe disease. World J Gastroenterol 2014; 20(45):17155-62.
10. *De Paepe B., Creus K.K., De Bleeker J.L.* Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheum 2009; 21(6):610-6.
11. *Distler J.H., Akhmetshina A., Schett G., Distler O.* Monocyte chemoattractant proteins in the pathogenesis of systemic sclerosis. Rheumatology 2009; 48(2):98-103.
12. *Eyles Jo. L., Roberts A.W., Metcalf D., Wicks I.P.* Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils – forgotten mediators of inflammatory disease. Nat Clin Pract Rheum 2006; 2:500-10.
13. *Freeley S.J., Coughlan A.M., Popat R.J.* et al. Granulocyte colony stimulating factor exacerbates antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. Ann Rheum Dis 2013; 72(6): 1053-8.
14. *Goldstein J.I.* Defective leukocyte GM-CSF receptor (CD116) expression and function in Inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011; 141(1): 208-16.
15. *Hermesh T., Moran T.M., Jain D., Lopez C.B.* Granulocyte colony-stimulating factor protects mice during respiratory virus infections. PLoS One 2012; 7(5):e37334.
16. *Ina K., Kusugani K., Hosokawa T.* et al. Increased mucosal production of granulocyte colony-stimulating factor is related to a delay in neutrophil apoptosis in Inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14(1):46-53.
17. *Izikson L., Klein R.S., Charo I.F.* et al. Resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis in mice lacking the CC chemokine receptor (CCR)2. J Exp Med 2000; 192:1075-80.
18. *Khan W.I., Motomura Y., Wang H.* et al. Critical role of MCP-1 in pathogenesis of experimental colitis in the context of immune and enterochromaffin cells. Am J Physiol – Gastrointest Liv Physiol 2006; 291(5): 803-11.
19. *Lawlor K.E., Campbell I.C., Metcalf D.* et al. Critical role for granulocyte colony-stimulating factor in inflammatory arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 11398-403.
20. *Lindqvist D., Hall S., Surova Y.* et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease-associations with depression, fatigue and cognitive impairment. Brain Behav Immun 2013; 33:183-9.
21. *Louis C., Cook A.D., Lacey D.* Specific contributions of CSF-1 and GM-CSF to the Dynamics of the Mononuclear phagocyte system. J Immunol 2015; 195(1):134-44.
22. *Maillard M.H., Snapper S.B.* Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis. In: *Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C.*, eds. Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010:119-56.
23. *Martins A., Han J., Kim S.D.* The Multifaceted effects of Granulocyte colony-stimulating factor in Immunomodulation and potential roles in intestinal immune homeostasis. IUBMB Life 2010; 62(8): 611-7.
24. *McCormack G., Moriarty D., O'Donoghue D.P.* et al. Tissue cytokine and chemokine expression in inflammatory bowel disease. Inflamm Res 2001; 50(10):491-5.
25. *Mercer P.E., Johns R.H., Scotton C.J.* Pulmonary epithelium is a prominent source of proteinase-activated receptor-1-inducible CCL2 in pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 2009; 179(5):414-25.

26. Nakamura H., Ueki Y., Sakito S. et al. High serum and synovial fluid granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheum 2000; 18:713-8.
27. Noguchi M., Hiwatashi N., Toyota T. Increased secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor in mucosal lesions of inflammatory bowel disease. Digestion 2001; 63 (Suppl.):32-6.
28. Onken J.E., Greer P.K., Galingaert B., Hale L.P. Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. Clin Immunol 2008; 126(3):345-52.
29. Reynolds G., Gibson J.R., Pratt A.G. et al. Synovial CD4+T-cell-derived GM-CSF supports the differentiation of an inflammatory dendritic cell population in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015; Apr 28, Epub ahead of print 2014-206578.
30. Shah D., Wanchu A., Bhatnagar A. Interaction between oxidative stress and chemokines: possible pathogenic role in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Immunobiology 2011; 216(9): 1010-7.
31. Shahrara Sh., Proudfoot A.E., Park Ch. et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein – 1 ameliorates rat adjuvant-induced arthritis. J Immunol 2008; 180(5):3447-56.
32. Shiomi A., Usui T. Pivotal roles GM-CSF in autoimmunity and inflammation. Mediators Inflamm 2015: 568543. Published online 2015 Mar 8.
33. Vasconcelos J.F., Souza B.S., Lins T.F. et al. Administration of granulocyte colony-stimulating factor induces immunomodulation, recruitment of T regulatory cells, reduction of myocarditis and decrease of parasite load in a mouse model of chronic Chagas disease cardiomyopathy. FASEB J 2013; 27(12):4691-702.
34. Yang S.K., Choi M.C., Kim O.H. et al. The expression of an array of C-X-C and C-C chemokines in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis: regulation by corticosteroids. Am J Gastroenterol 2002; 97(1):126-32.
35. Zhang L., Yu M., Deng J. et al. Chemokine signaling pathway involved in CCL2 expression in patients with rheumatoid arthritis. Yonsei Med J 2015; 56(4):1134-42.

Клинико-морфологическое сравнение результатов открытых и лапароскопических резекций левых отделов ободочной кишки с Д3-лимфодиссекцией по поводу рака

П.В. Царьков¹, И.В. Решетов², И.А. Тулина¹, А.Ю. Кравченко¹,
Д.Н. Федоров³, А.В. Леонтьев¹

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ, ¹кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии, ²кафедра пластической хирургии,
³кафедра патологической анатомии им. А.И. Стручкова

Laparoscopic and open surgery with D3-lymphadenectomy in patients with left-sided colon cancer: clinical and pathological parallels

P.V. Tsarkov¹, I.V. Reshetov², I.A. Tulina¹, A.Yu. Kravchenko¹, D.N. Fedorov³, A.V. Leontyev¹

¹ Chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow State Medical University

² Chair of plastic surgery, «Sechenov First Moscow State Medical University»

³ Chair of pathological anatomy, «Sechenov First Moscow State Medical University»

Цель исследования. Сравнить морфометрические показатели удаленных препаратов после открытых и лапароскопических резекций в объеме мезоколонэктомии с Д3-лимфодиссекцией при левосторонней локализации злокачественных опухолей ободочной кишки.

Материал и методы. Данная работа представляет когортное, ретроспективно-проспективное, сравнительное исследование по принципу case-match (метод сравнения аналоговых групп). Из проспективно собираемой базы данных и архивных историй болезней отобраны больные раком левой половины ободочной кишки I–III стадий, оперированные в объеме мезоколонэктомии с Д3-лимфодиссекцией. Были сформированы две группы сравнения по принципу случай–контроль (case-match): в I группу вошли лица, которым операция выполнена путем лапаротомии (открыто), во II группу — через лапароскопический доступ.

Результаты. В каждую группу включено по 54 пациента, идентичных по полу, возрасту, индексу массы тела, дооперационной стадии и локализации опухолевого процесса. Морфологические показа-

Aim of investigation. To evaluate morphological characteristics of the resected specimen after open and laparoscopic surgery with D3-lymphadenectomy for left-sided colon cancer.

Material and methods. The investigation was designed as retrospective-prospective comparative case-match study. From archival cases and prospectively collected database cases with left-sided colon cancer stage I–III treated by *complete mesocolic excision* (CME) with D3-lymphadenectomy were selected. Patients who underwent open surgery formed the first group. The second group included patients after laparoscopic surgery.

Results. Each group consisted of 54 patients. There were no significant differences in terms of age, gender, body mass index, tumor location, and tumor stage between the two groups. No statistically significant difference in specimen morphological characteristics after open and laparoscopic surgery with D3-lymphadenectomy for left-sided colon cancer was observed.

Conclusion. The feasibility and safety of laparoscopic technique in treatment of left-sided colon cancer is

Леонтьев Александр Владимирович — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: Leontyev@proctosite.ru; 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии
Leontyev Alexander V. — assistant-professor, Chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: Leontyev@proctosite.ru; 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2, bld. 1, Chair of coloproctology and endoscopic surgery

Получено: 27.04.2016/Received: 27.04.2016

тели удаленных операционных препаратов после открытой и лапароскопической мезоколонэктомии с ДЗ-лимфодиссекцией в обеих группах не имели статистически значимых различий.

Заключение. Применение лапароскопической техники при выявлении рака левой половины ободочной кишки является безопасным и обоснованным с точки зрения получения качественного препарата, что служит одним из ключевых моментов хирургического лечения данной категории больных. Отсутствие различий при морфологическом исследовании препаратов позволяет сделать вывод об онкологической эквивалентности лапароскопических операций наряду с открытыми в лечении рака левой половины ободочной кишки. Однако для оценки отдаленных онкологических результатов требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: мезоколонэктомия, ДЗ-лимфодиссекция, лапароскопическая мезоколонэктомия, циркулярная граница резекции, метастатический индекс.

reasonable regarding to the specimen quality. Similar clinical and pathological results suggest that there is no oncological difference between open and laparoscopic techniques with D3-lymphadenectomy for left-sided colon cancer. However, further studies are required to estimate long-term oncological results.

Key words: complete mesocolic excision, D3-lymphadenectomy, laparoscopic CME, circular resection margin, metastatic index.

Для цитирования: Царьков П.В., Решетов И.В., Тулина И.А., Кравченко А.Ю., Федоров Д.Н., Леонтьев А.В. Клинико-морфологическое сравнение результатов открытых и лапароскопических резекций левых отделов ободочной кишки с ДЗ-лимфодиссекцией по поводу рака. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2016; 26(5):82-91

For citation: Tsarkov P.V., Reshetov I.V., Tulina I.A., Kravchenko A.Y., Fedorov D.N., Leontyev A.V. Laparoscopic and open surgery with D3-lymphadenectomy in patients with left-sided colon cancer: clinical and pathological parallels. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):82-91

В настоящее время заболеваемость раком ободочной кишки, в частности ее левых отделов, остается высокой и с каждым годом продолжает увеличиваться [1, 3, 24, 26, 30]. Хирургическое лечение по-прежнему остается основным методом лечения первичного метастатического рака ободочной кишки [4–6].

Современную хирургию рака ободочной кишки можно обозначить как «хирургию, направленную на получение качественного препарата», или препарат-ориентированную хирургию. Анализ удаленного препарата уже сразу после операции позволяет прогнозировать базовую эффективность оперативного вмешательства, а плановое гистологическое исследование — точно стадировать заболевание и разработать оптимальный план наблюдения и дополнительного химиотерапевтического лечения [2, 13, 15].

Модифицированный W. Hohenberger ранее распространенный в Японии и странах Восточной Азии принцип полной мезоколонэктомии с центральной перевязкой сосудов на сегодняшний день находится в центре внимания хирургов как один из наиболее эффективных способов снижения числа местных рецидивов [18]. Несмотря на активное внедрение лапароскопических технологий в современную хирургию рака толстой кишки, оппоненты применения миниинвазивных технологий приводят аргументы в пользу откры-

тых операций, основываясь главным образом на потребности тактильного контроля [5], в то время как проponentы утверждают, что четкое знание и понимание анатомии, правил лимфогенного метастазирования позволяет выполнить аналогичный объем ДЗ-лимфодиссекции и мезоколонэктомии эндохирургическим путем [9, 13].

В литературе имеется немало работ, направленных на детальное сравнение удаленных операционных препаратов после открытых и лапароскопических операций в объеме мезоколонэктомии и ДЗ-лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки для определения онкологического равенства данных методик [16, 22, 27, 29, 38]. Однако подобные исследования при левосторонней локализации рака ободочной кишки немногочисленны [20]. С учетом того, что хирургия является единственным радикальным методом лечения больных раком ободочной кишки, принято считать, что качество полученного операционного препарата служит суррогатным критерием возможного исхода проведенного лечения.

Целью исследования явилось сравнение морфологических показателей удаленных препаратов после открытых и лапароскопических резекций в объеме мезоколонэктомии с ДЗ-лимфодиссекцией при левосторонней локализации злокачественных опухолей ободочной кишки.

Материал и методы исследования

Исследование носило когортный, ретроспективно-проспективный сравнительный характер. Материал для анализа получен из проспективно собираемой базы данных больных и архивных историй болезней отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН и Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период с 2008 по 2015 г. Критериями включения в исследование являлись: локализация опухоли в левой половине ободочной кишки (селезеночный изгиб ободочной кишки, нисходящая ободочная и сигмовидная кишка, ректосигмоидный переход), стадии опухолевого поражения I–III (TNM 7-е издание), выполнение планового хирургического вмешательства с радикальными намерениями в объеме мезоколонэктомии с ДЗ-лимфодиссекцией, общее состояние пациента, соответствующее 3 и менее баллам по шкале операционно-анестезиологического риска ASA [12].

Все пациенты были разделены на две группы в соответствии с хирургическим доступом. В одну группу вошли лица, которым резекция левых отделов ободочной кишки выполнена путем лапаротомии, в другую — через лапароскопический доступ.

Из каждой группы отобраны пары пациентов, идентичных по полу, возрасту, *индексу массы тела* (ИМТ), указанию в анамнезе о перенесенных ранее операциях на органах брюшной полости, дооперационной стадии и локализации опухолевого процесса. Исходя из результатов отбора сформированы две группы сравнения по принципу случай–контроль: I группа — пациенты, которым проведена открытая мезоколонэктомия с ДЗ-лимфодиссекцией, II группа — больные, у которых тот же объем вмешательства выполнялся лапароскопически.

Особенности хирургической техники

Пациентам обеих групп выполнялась мезоколонэктомия — удаление пораженного сегмента левой половины ободочной кишки в эмбриональном слое с прецизионным сохранением мезоколической фасции и ДЗ-лимфодиссекция, т.е. удаление апикальных лимфатических узлов в области основания и ствола нижней брыжеечной артерии. Границами ДЗ-лимфодиссекции являлись: краиниально — нижнегоризонтальная ветвь двенадцатиперстной кишки, каудально — зона слияния правого и левого поясничных внутренностных нервов, справа и слева — правый и левый поясничные внутренностные нервы соответственно. В процессе мезоколонэктомии большое внимание уделялось сохранению целостности висцеральной

фасции, которая покрывает кишку сзади и отделяет ее от преренальной фасции.

В зависимости от расположения опухоли выполнялись следующие виды оперативных вмешательств. При ее локализации в селезеночном изгибе и проксимальной трети нисходящей ободочной кишки проводилась *левосторонняя гемиколэктомия* (ЛГКЭ). Если опухоль располагалась в средней и нижней трети нисходящей ободочной кишки осуществлялась *резекция левых отделов* (РЛО) ободочной кишки, в случае ее локализации в проксимальной и средней трети сигмовидной кишки — *резекция сигмовидной кишки* (РСК). Если опухоль находилась в дистальной трети сигмовидной кишки или в ректосигмоидном соединении выполнялась передняя резекция (ПР) прямой кишки. Особенности каждого типа операции были описаны нами ранее.

Патоморфологическое исследование удаленного операционного препарата

Первичная оценка препарата проводилась в нативном виде оперирующим хирургом сразу после окончания хирургического вмешательства. Хирург визуально оценивал целостность мезоколической фасции, маркировал проксимальную и дистальную линии резекции. Измерялось также расстояние от границы препарата со стороны клетчатки по ходу основного питающего сосуда до ближайшего края опухоли как длина «сосудистой ножки» (рис. 1). Измерения проводились с помощью сантиметровой ленты. Затем осуществлялась



Рис. 1. Макроскопический вид удаленного операционного препарата в нефиксированном состоянии 1 — опухоль, 2 — проксимальная линия резекции, 3 — дистальная линия резекции, 4 — длина «сосудистой ножки»

Fig. 1. Macroscopic view of the resected native surgical specimen 1 — tumor, 2 — proximal resection line, 3 — distal resection line, 4 — length of «vascular pedicle»

фотосъемка препарата в нефиксированном формалином виде.

У всех пациентов патоморфологическое исследование удаленного препарата выполнялось по принятому в клинике протоколу. Фиксацию препарата проводили в 10% растворе формалина в течение не менее 48 часов. При макроскопической оценке с помощью сантиметровой ленты определяли длину препарата (кишечной трубки), длину проксимальной границы резекции как расстояние от верхнего полюса опухоли до проксимальной границы кишечной трубки, длину дистальной границы резекции как расстояние от дистального полюса опухоли до дистальной границы кишечной трубки. Визуально оценивали целостность мезоколической фасции.

Затем проводилась окраска биотушью поверхности мезоколической фасции с экстраперитонеальной стороны препарата, при этом если визуально были выявлены дефекты фасции, то они не прокрашивались. Сегмент препарата с опухолью и на расстоянии 2 см выше и ниже ее подвергался «батонной» нарезке — проводились серийные поперечные срезы толщиной 10 мм перпендикулярно длиннику кишечной трубки. Полученные срезы фотографировали и на каждом из них измеряли в миллиметрах макроскопическую циркулярную границу резекции — расстояние между точкой наибольшего врастания опухоли в стенку кишки и/или мезоколическую жировую клетчатку и экстраперитонеальной поверхностью препарата (рис. 2). Минимальное значение вычисленной таким образом циркулярной границы резекции считали макроскопической циркулярной границей резекции для данного препарата. Из поперечного среза, на котором была определена макроскопическая циркулярная граница резекции, вырезали блок ткани для гистологического исследования микроскопической границы резекции.

В мезоколической жировой клетчатке всех срезов, а также оставшейся части препарата проводился поиск лимфатических узлов — как пальпаторно, так и визуально. Каждый лимфоузел вырезали целиком микрохирургическими ножницами. Все полученные лимфоузлы распределяли по порядкам согласно Японской классификации регионарных лимфатических узлов ободочной и прямой кишки следующим образом: лимфоузлы I порядка (параколические) — располагающиеся вдоль краевого сосуда на расстоянии 5 см от края опухоли; лимфоузлы II порядка (промежуточные) — располагающиеся вдоль верхней прямой кишки, сигмовидных, левой ободочной артерий или на расстоянии более 5 см от края роста опухоли и лимфоузлы III порядка (апикальные) — располагающиеся вдоль ствола нижней брыжеечной артерии и параортально у основания нижней брыжеечной артерии [19].

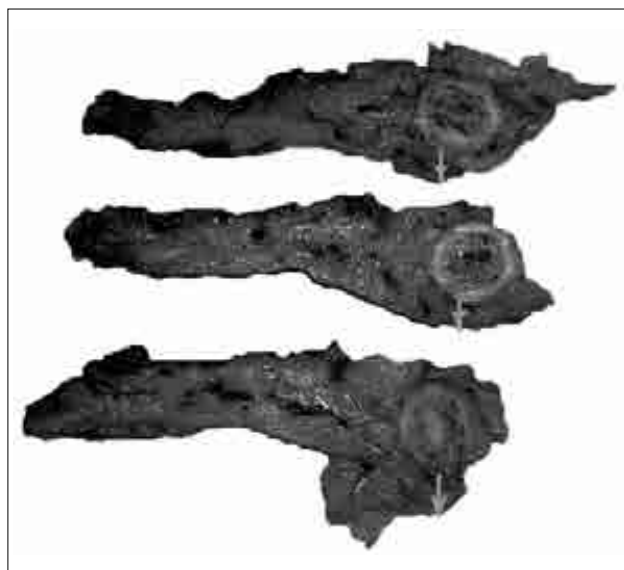


Рис. 2. Серийные поперечные срезы удаленного операционного препарата в фиксированном в формалине состоянии

Стрелками отмечено расстояние между точкой наибольшего врастания опухоли в стенку кишки и/или мезоколическую жировую клетчатку и экстраперитонеальной поверхностью препарата

Fig. 2. Serial cross sections of resected formalin-fixed neoplastic specimen

Из макропрепарата изготавливались парафиновые блоки из зон проксимальной, дистальной и макроскопической циркулярной границ резекции, всех лимфатических узлов. Окраску парафиновых срезов проводили гематоксилином, эозином и по Крейбергу. Микроскопическая циркулярная граница резекции считалась положительной при ее величине ≤ 1 мм.

Для каждого пациента рассчитывали метастатический индекс как отношение числа пораженных лимфоузлов к общему числу выделенных. Метастатический индекс для лимфатических узлов I порядка в препарате рассчитывали как отношение количества пораженных лимфоузлов I порядка к общему числу лимфатических узлов I порядка. Метастатический индекс для лимфатических узлов II и III порядков определяли аналогично.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладного программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) и онлайн калькулятора для расчета статистических критериев medstatistic.ru. Для статистической обработки количественных параметров использовался *t*-критерий Стьюдента, при сравнении категориальных значений — точный тест Фишера. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Таблица 1

Макроскопические измерения препаратов в зависимости от объема хирургического вмешательства

Длина, мм	I группа (n=54)		II группа (n=54)		P
	Среднее значение	Разброс значений	Среднее значение	Разброс значений	
Резецированного препарата:	274,5±14,0	160–420	264,7±8,8	170–420	0,065
ЛГКЭ	402,5±16,6	360–420	397,5±9,9	380–420	0,775
РЛО	246,7±28,6	205–275	240,0±18,7	215–260	0,765
РСК	275,6±6,7	203–280	245,2±4,6	210–270	0,061
ПР	173,1±4,0	160–210	176,0±2,2	170–195	0,487
Проксимальной границы резекции:	135,7±15,2	100–200	138,2±12,8	100–240	0,655
ЛГКЭ	162,5±25,1	170–200	150,0±20,5	190–240	0,672
РЛО	126,7±26,8	130–170	130,0±18,7	110–160	0,877
РСК	146,9±4,0	100–165	141,5±5,5	100–180	0,413
ПР	126,7±4,7	100–150	131,3±6,3	100–160	0,512
Дистальной границы резекции:	155,9±12,9	50–320	152,4±14,7	50–200	0,810
ЛГКЭ	267,5±24,7	220–320	247,5±26,0	110–200	0,751
РЛО	123,3±17,8	100–155	123,3±22,7	100–160	0,671
РСК	129,6 ±3,3	100–160	125,4±3,9	100–150	0,454
ПР	103,3±5,7	50–120	113,3±6,1	50–130	0,279
«Сосудистой ножки»:	118,9±12,1	90–160	122,5±7,6	90–155	0,757
ЛГКЭ	120,0±16,3	100–160	130,0±12,5	100–155	0,764
РЛО	126,7±22,7	90–140	130,0±8,7	100–140	0,618
РСК	115,0±5,6	100–130	113,8±4,6	100–150	0,624
ПР	114,0±3,6	110–140	116,4±4,8	90–140	0,593

Примечание. Среднее значение: медиана ± стандартное отклонение. Разброс значений: минимальное значение — максимальное значение.

Результаты исследования

В соответствии с критериями включения были отобраны 217 больных, из которых у 144 выполнены операции открытым доступом, у 73 — лапароскопическим способом. Из них попарно отобраны пациенты по принципу случай—контроль (case—match) согласно принятым критериям. В результате сформированы группы сравнения, в каждую из которых вошло по 54 больных (24 мужчины и 30 женщин). В каждой группе средний возраст пациентов составил 64,7±6,9, средний ИМТ — 25,4±1,0 кг/м². Большинство пациентов в каждой группе перед операцией имели 1 или 2 балла по шкале ASA (12 и 34 больных соответственно). У большей части пациентов в каждой группе опухоль локализовалась в сигмовидной кишке (31 больной, 57%) или ректосигмоидном переходе (14 пациентов, 26%); в селезеночном изгибе и нисходящей ободочной кишке опухоль располагалась у 4 и 5 больных (7 и 9% соответственно).

Макроскопическая оценка препаратов

При макроскопическом изучении препаратов как оперирующим хирургом, так и патоморфоло-

гом было установлено, что в обеих группах ни у кого мезоколическая фасция не была повреждена. При макроскопической оценке патоморфологом ни в одном препарате не выявлена положительная циркулярная граница резекции.

Результаты макроскопических измерений удаленных препаратов приведены в табл. 1. Препараты, полученные после разных видов хирургических вмешательств, отличались друг от друга по общей длине удаленного сегмента кишки. Так, средняя длина препаратов после ЛГКЭ была более чем в 2 раза больше, чем после ПР и более чем в полтора раза больше, чем после РЛО и РСК. Кроме того, макроскопическая проксимальная граница резекции после ЛГКЭ также была более чем в 2 раза длиннее, чем после других видов операций. Были получены различия и в проксимальной длине удаленного операционного препарата после ЛГКЭ. В препаратах после РСК и ПР средняя длина «сосудистой ножки» была меньше, чем после выполнения ЛГКЭ и РЛО. При этом препараты, полученные в результате лапароскопических вмешательств, достоверно не отличались по всем макроскопическим измерениям от препа-

Таблица 2

Число лимфатических узлов, выделенных из препарата, в зависимости от объема хирургического вмешательства

Количество лимфатических узлов в препарате	I группа (n=54)		II группа (n=54)		P
	Среднее значение	Разброс значений	Среднее значение	Разброс значений	
Общее число лимфатических узлов:	24,0±8,0	4–38	24,1±2,6	7–40	0,984
ЛГКЭ	25,0±18,4	12–38	25,8±3,0	10–40	0,813
РЛО	24,3±9,9	10–38	24,4±4,2	12–35	0,846
РСК	23,6±2,0	13–30	23,3±1,6	7–32	0,129
ПР	22,9±1,5	10–30	22,9±1,4	8–30	0,93
Общее число пораженных лимфатических узлов:	0,9±0,3	0–10	0,8±0,3	0–11	0,19
I порядка	2,0±0,7	1–22	1,9±0,6	1–11	0,097
II порядка	0,5±0,2	0–6	0,5±0,2	0–5	0,127
III порядка	0,1±0,1	0–2	0,1±0,01	0–2	1,0
Лимфатических узлов I порядка:	17,6±7,2	6–32	16,4±1,9	6–26	0,932
ЛГКЭ	20,5±19,1	7–34	16,5±3,3	12–25	0,469
РЛО	18,0±7,2	1–22	18,2±1,9	6–24	0,539
РСК	16,1±1,4	6–29	14,7±1,0	8–26	0,532
ПР	15,8±1,2	9–25	16,1±1,2	7–22	0,644
Лимфатических узлов II порядка:	4,6±1,2	2–12	5,6±1,4	1–12	0,436
ЛГКЭ	2,5±0,7	0–8	5,8±2,0	4–10	0,341
РЛО	4,7±2,7	0–12	4,8±2,2	1–10	0,831
РСК	5,9±0,8	0–10	5,8±0,8	4–12	0,257
ПР	5,5±0,7	0–7	5,8±0,8	2–9	0,519
Лимфатических узлов III порядка:	1,7±0,7	0–4	2,1±0,6	0–7	0,429
ЛГКЭ	2,0±1,4	0–3	3,0±1,1	0–3	0,420
РЛО	0,7±0,8	0–4	1,0±0,7	0–4	0,568
РСК	1,7±0,4	0–6	2,2±0,5	0–5	0,745
ПР	2,2±0,3	0–3	2,1±0,4	0–7	0,765

Примечание. То же, что в табл. 1.

ратов, полученных в ходе таких же вмешательств, но выполненных открыто.

Подробное описание распределения лимфатических узлов в зависимости от типа выполненной операции представлено в табл. 2. Не во всех препаратах среднее число выделенных лимфатических узлов было более 20. В препаратах, полученных в результате разных видов операций, общее среднее число выделенных лимфоузлов, а также число лимфатических узлов I, II и III порядков достоверно не отличались.

Среднее количество выделенных из препарата лимфоузлов составило 24,0±8,0 при выполнении открытых операций и 24,1±2,6 при лапароскопических операциях (p=0,984). Большую часть из них представляют лимфатические узлы I порядка (17,6±7,2 и 16,4±1,9 соответственно). В изученных препаратах находили в среднем 6–7 лимфоузлов II порядка и 1–2 III порядка, при этом достоверных различий по количеству лимфатиче-

ских узлов II и III порядков между открытыми и лапароскопическими вмешательствами не обнаружено (см. табл. 2).

При сравнении соотношения общего числа исследуемых лимфоузлов с длиной препарата и его «сосудистой ножки» корреляционной зависимости при различных видах оперативных вмешательств не выявлено (табл. 3).

Микроскопическая оценка препаратов

При гистологическом изучении препаратов установлено, что большинство опухолей как в I, так и во II группе было представлено высокодифференцированной и умереннодифференцированной аденокарциномой – 79,6 и 75,9% соответственно, p=0,644 (табл. 4). Низкодифференцированная аденокарцинома встречалась чаще в группе открытых операций (14,8%), чем лапароскопических (2,2%, p=0,016). Муцинозная форма аденокарциномы диагностирована у 5,6% пациентов

Таблица 3

Соотношение между общим числом выделенных лимфатических узлов, длиной препарата и «сосудистой ножки»

Критерий	Отношение общего числа лимфатических узлов к общей длине препарата			Отношение общего числа лимфатических узлов к длине «сосудистой ножки»		
	I группа (n=54)	II группа (n=54)	p	I группа (n=54)	II группа (n=54)	p
Среднее значение:	0,106	0,127	0,918	0,214	0,213	0,996
ЛГКЭ	0,061	0,062	0,996	0,191	0,195	0,983
РЛО	0,097	0,1	0,987	0,188	0,184	0,958
РСК	0,099	0,097	0,991	0,214	0,209	0,979
ПР	0,131	0,129	0,918	0,197	0,194	0,988

Таблица 4

Распределение больных в группах в зависимости от степени дифференцировки и гистологических особенностей опухоли

Степень дифференцировки и гистологические особенности опухоли	I группа (n=54)		II группа (n=54)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Степень дифференцировки					
Высокодифференцированная аденокарцинома	24	44,4	17	31,5	0,167
Умереннодифференцированная аденокарцинома	19	35,2	24	44,5	0,325
Низкодифференцированная аденокарцинома	8	14,8	3	2,2	0,016
Муцинозная аденокарцинома	1	1,9	4	7,4	0,175
Муцинозная аденокарцинома с участками перстневидноклеточного рака	2	3,7	6	11,1	0,141
Гистологические особенности опухолевой ткани					
Слизеобразование	9	16,7	16	29,6	0,112
Воспаление в строме	13	27,0	18	33,3	0,475
Перинеуральная и сосудистая инвазия	12	22,2	15	27,8	0,502

из группы открытых операций и 18,5% больных, перенесших лапароскопическое вмешательство ($p=0,039$). По другим гистологическим характеристикам опухолей между I и II группой достоверных различий не найдено.

При микроскопической оценке циркулярной, проксимальной и дистальной границ резекции у всех пациентов в обеих группах опухолевого роста не зарегистрировано.

Пораженные лимфатические узлы (стадии N1 и N2) были обнаружены у 13 больных I группы и у 14 из II группы ($p=0,686$). Чаще всего встречались пациенты, у которых метастазы опухоли были выявлены только в лимфатических узлах I порядка (у всех больных в I и II группах соответственно), одновременное поражение лимфоузлов I и II порядков встречалось у 7 пациентов обеих групп ($p=1,0$). Метастазы в лимфатических узлах всех трех порядков обнаружены у 2 и 1 пациентов I и II групп соответственно ($p=0,606$). Слип-метастазирования ни в одной

из групп не выявлено. Средний метастатический индекс в I и II группах достоверно не различался и составил 0,04 и 0,03 соответственно ($p=0,982$). Различий в метастатическом индексе лимфатических узлов разных порядков не найдено (табл. 5).

Обсуждение результатов исследования

Достижением современной онкологической колопроктологии в настоящее время стали хорошие результаты в лечении колоректального рака. Еще двадцать лет назад частота рецидивов у больных раком прямой кишки после хирургического лечения была значительно больше, чем у страдавших раком ободочной кишки [21]. В свою очередь, это было связано с отсутствием стандартизации хирургической техники. Внедренная R.J.Heald в повседневную практику тотальная мезоректумэктомия позволила сравнить выживаемость пациентов после хирургического лечения

Таблица 5

Средние значения метастатического индекса между группами и по порядкам лимфатических узлов

Критерий	Метастатический индекс		p
	Группа I (n=13)	Группа II (n=14)	
Общее число лимфоузлов:	0,04	0,03	0,982
I порядка	0,08	0,07	0,981
II порядка	0,02	0,02	1,0
III порядка	0,004	0,004	1,0

злокачественных новообразований прямой и ободочной кишки. Гипотеза W. Hohenberger о распространении данных принципов на хирургию рака ободочной кишки стала естественным продолжением работ японских авторов и в последующем нашла свое подтверждение [15, 18, 37].

Несмотря на, казалось бы, устоявшийся подход в хирургии рака левой половины ободочной кишки, частота рецидивов достигает 25% [31]. В частности, к числу нерешенных вопросов относится объем лимфодиссекции. По мнению японских ученых, удаление апикальной группы лимфатических узлов является необходимым условием радикального вмешательства, тогда как западные эксперты поддерживают «низкую» перевязку или лигирование ствола *нижней брыжеечной артерии* (НБА) на неопределенном уровне с оставлением части лимфоузлов вдоль ствола и вокруг устья НБА [8, 10, 11, 14, 18, 25]. В то же время опубликованные популяционные исследования свидетельствуют о том, что чем больше лимфоузлов будет удалено, тем лучше показатели безрецидивной выживаемости [14, 35]. Основываясь на этой концепции в своей работе мы придерживаемся принципа «профилактического» удаления апикальной группы лимфоузлов у больных со II и III стадиями заболевания. Однако до сих пор нет достоверных данных, касающихся вопроса — «позволяет ли лапароскопическая технология обеспечить воспроизведение техники ДЗ-лимфодиссекции в сочетании с мезоколонэктомией, адекватной открытой методике?» [23]. Ответить на такого рода вопрос может помочь сравнение удаленных операционных препаратов.

Метод комплексной морфологической оценки результатов хирургического лечения рака прямой кишки, предложенный Р. Quirke, широко используется в Европе и США как способ опосредованной оценки качества выполненной операции и возможного прогноза развития местного и локорегионарного рецидива при раке ободочной кишки. В конечном итоге это позволяет спрогнозировать продолжительность жизни больных, что подтверждается результатами мультицентровых исследований [35–37].

В первую очередь показателями «качественной хирургии» для рака левой половины ободочной

кишки является получение препарата, отвечающего следующим критериям: 1) сохранение целостности мезоколической фасции; 2) достаточное количество удаленных лимфатических узлов по порядкам; 3) длина проксимальной и дистальной границ резецированного сегмента кишки [10, 12, 36].

Полученные нами данные о длине удаленного сегмента кишки в зависимости от разного вида операций и отсутствие опухолевого роста в дистальной, проксимальной и циркулярной границах резекции после применения открытой и лапароскопической методик свидетельствуют об онкологической эквивалентности выполнения мезоколектотомии. Вопросу объема удаляемого сегмента толстой кишки при ее злокачественном поражении посвящено множество работ, демонстрирующих онкологическую достаточность и обоснованность удаления не менее 10 см в краниальном и каудальном направлениях [11, 28].

С учетом именно этих принципов сегодня активно применяются и стандартизированы так называемые сегментарные резекции левой половины ободочной кишки при опухолях разной локализации. Однако длина изучаемых препаратов была несколько меньше, чем в работах отечественных авторов, согласно которым с целью достижения онкологического радикализма расстояние края опухоли должно быть в проксимальном направлении 30 см, а в дистальном 10 см [4, 7]. К.У. Тап и соавт. в своем исследовании показали, что вероятность метастатического поражения параколических лимфатических узлов вдоль маргинального сосуда в проксимальном и дистальном направлениях на расстояние 10 см от края новообразования составляет не более 2% [32]. Поэтому скелетизация нижней брыжеечной артерии и пересечение только питающего опухоль сосуда позволяет осуществить менее объемную резекцию кишечной трубки с сохранением онкологической радикальности выполненной операции.

Способ деликатного удаления пораженного сегмента кишки под визуальным контролем целостности фасции, покрывающей кишку, выполняемый на основании широко описанного приема «тракция — контртракция», дает возможность сохранить целостность висцерального фасциального

листка, что, в свою очередь, обеспечивает полное и абластичное удаление опухоли [17, 20, 33, 34]. Полученные равные результаты не повреждения мезоколической фасции после проведения открытой и лапароскопической мезоколонэктомии, могут свидетельствовать об онкологической эквивалентности анализируемых технологий.

Уровень пересечения основных сосудистых стволов активно обсуждается в современной литературе [11, 28]. При злокачественном поражении левой половины ободочной кишки нами рутинно использовался прием скелетизации ствола НБА с удалением всей клетчатки, которая может содержать потенциально пораженные лимфоузлы [10, 11]. Отсутствие достоверных различий в количестве удаленных лимфатических узлов при открытых и лапароскопических вмешательствах свидетельствует об идентичном объеме выполнения ДЗ-лимфодиссекции. На первый взгляд кажущееся малое количество пациентов, у которых были диагностированы метастазы в лимфоузлы III порядка, может говорить о нецелесообразности выполнения расширенной лимфодиссекции. Однако исследование общего числа лимфатиче-

ских узлов III порядка, которые гипотетически могут быть поражены метастазами, подтверждает результаты многих научных работ, доказывающих необходимость удаления большого количества лимфоузлов с целью улучшения безрецидивной выживаемости [14, 25, 32, 35].

Заключение

Применение лапароскопической техники в объеме мезоколонэктомии с ДЗ-лимфодиссекцией для лечения рака левой половины ободочной кишки является методом, аналогичным открытой методике и обоснованным с точки зрения получения качественного препарата, что служит одним из ключевых моментов хирургического лечения рассматриваемой категории больных.

Отсутствие значимых различий при морфологическом исследовании препаратов позволяет сделать вывод об онкологической эквивалентности лапароскопических и открытых операций в лечении рака левой половины ободочной кишки. Для оценки отдаленных онкологических результатов требуются дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010; 2:52-86. [Davydov M.I., Aksel Ye.M. Incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and CIS countries. Vestn RONC im. N.N. Blokhina RAMN 2010; 2:52-86.]
2. Ефетов С.К., Тулина И.А., Кравченко А.Ю., Федоров Д.Н., Ефетов С.В., Царьков П.В. Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и ДЗ-лимфодиссекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2014; 24(1):62-70. [Efetov S.K., Tulina I.A., Kravchenko A.Yu., Fedorov D.N., Efetov S.V., Tsarkov P.V. Long-term results of right-sided colon cancer treatment with mesolectomy and D3 lymph node dissection. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(1):62-70.]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петровой Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. - 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). M.: Gertsen Moscow oncological research institute, 2015. - 250 p.]
4. Кащенко В.А., Петров В.П., Васюкова Е.Л. Вопросы стандартизации хирургического лечения рака ободочной кишки. Колопроктология 2014; 2:4-10. [Kashchenko V.A., Petrov V.P., Vasyukova E.L. Issues of standardization of colon cancer surgery. Koloproktologiya 2014; 2:4-10.]
5. Кум О.И. Современный подход к оперативному лечению рака ободочной и прямой кишки. Новочеркасск, 2014. - 142 с. [Kit O.I. Modern approach to colorectal cancer surgery. Novocherkassk, 2014. - 142 p.]
6. Симонов Н.Н. Современные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки. Практическая онкология 2000; 1:14-8. [Simonov N.N. Modern principles of colon cancer surgical treatment. Prakticheskaya onkologiya 2000; 1:14-8]
7. Тамм Т.И. и др. Возможности использования лапароскопических технологий в лечении рака ободочной кишки. Вестн неотложной и восстановительной медицины 2013; 3:363-5. [Tamm T.I. et al. Potential of laparoscopic technique in colon cancer treatment. Vestn neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny 2013; 3:363-5.]
8. Царьков П.В., Башанкаев Б.Н., Кравченко А.Ю., Тулина И.А. Оценка безопасности и эффективности ДЗ-лимфодиссекции в лечении опухолей правой половины толстой кишки. Креативная хирургия и онкология 2010; 3:15-8. [Tsarkov P.V., Bashankayev B.N., Kravchenko A.Yu., Tulina I.A. Assessment of safety and efficacy of D3 lymph node dissection in the treatment of right-sided colon tumors. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya 2010; 3:15-8.]
9. Царьков П.В., Тулина И.А., Кравченко А.Ю., Леонтьев А.В. Непосредственные результаты лапароскопической и открытой мезоколонэктомии с ДЗ-лимфодиссекцией при раке левых отделов ободочной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2016; 1:99-106. [Tsarkov P.V., Tulina I.A., Kravchenko A.Yu., Leontyev A.V. Short-term results of laparoscopic and open mesolectomy with D3 lymph node dissection at left-sided colon cancer. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 1:99-106.]
10. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Башанкаев Б.Н., Самофалова О.Ю. Парааортальная лимфаденэктомия со скелетизацией нижней брыжеечной артерии в лечении рака сигмовидной кишки. Хирургия 2012; 7:41-8. [Tsarkov P.V., Kravchenko A.Yu.,

- Tulina I.A., Bashankayev B.N., Samofalova O.Yu.* Para-aortic lymphadenectomy with clearance of inferior mesenteric artery in sigmoid cancer treatment. *Surgery* 2012; 7:41-8.]
11. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Башанкаев Б.Н., Самофалова О.Ю. Скелетизация нижней брыжеечной артерии с парааортальной лимфаденэктомией в лечении рака левой половины ободочной кишки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 2:60-70. [Tsarkov P.V., Kravchenko A.Yu., Tulina I.A., Bashankayev B.N., Samofalova O.Yu. Clearance of inferior mesenteric artery with para-aortic lymphadenectomy in left-sided colon cancer treatment. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 2:60-70.]
 12. Anon: New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24:111.
 13. Barussaud M.L., et al. From anatomy to laparoscopic surgery, or how to reconcile surgeons to embryology. *Surg Radiol Anat* 2015; 37(4):393-8.
 14. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E., Wilhelmsen M., Kirkegaard-Klitbo A., Tenma J.R., Bols B., Ingeholm P., Rasmussen L.A., Jepsen L.V., Iversen E.R., Kristensen B., Gögenur I. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: A retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2):161-8.
 15. Chow C.F., et al. Laparoscopic complete mesocolic excision: West meets East. *World J Gastroenterol* 2014; 21(20):14301-7.
 16. Croner R., Hohenberger W., Strey C.W. Comparison of open vs. laparoscopic techniques in Complete Mesocolic Excision (CME) during right hemicolectomy. *Zentralbl Chir* 2015; 140(6):580-2.
 17. Desiderio J., Trastulli S., Ricci F., Penzo J., Cirocchi R. Laparoscopic versus open left colectomy in patients with sigmoid colon cancer: Prospective cohort study with long-term follow-up. *Int J Surg* 2014; 12(8):745-50.
 18. Hohenberger W., Weber K., Matzel K., Papadopoulos T., Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11(4):354-64.
 19. Japanese classification of colorectal carcinoma. Tokyo, 2009.- 90 p.
 20. Kim I.Y., Kim B.R., Choi E.H., Kim Y.W. Short-term and oncologic outcomes of laparoscopic and open complete mesocolic excision and central ligation. *Int J Surg* 2016; 27:151-7.
 21. Kontovounisios C., et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: A systematic review. *Colorectal Dis* 2015; 17(1):7-16.
 22. Liang J.T., Lai H.S., Huang J. Long-term oncologic results of laparoscopic D3-lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg Endosc* 2015; 29(8):2394-401.
 23. Ma Y., Yang Z., Qin H., Wang Y. A meta-analysis of laparoscopy compared with open colorectal resection for colorectal cancer. *Med Oncol* 2011; 28(4):925-33.
 24. Mohanty S., Bilimoria K.Y. Comparing national cancer registries: The National Cancer Data Base (NCDB) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *J Surg Oncol* 2014; 109(7):629-30.
 25. Moore J., Hyman N., Callas P., Littenberg B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. *Surgery* 2010; 147(3):358-65.
 26. Prasad V., Goldstein J.A. US News and world report cancer hospital rankings: Do they reflect measures of research productivity? *PLoS One* 2014; 9(9):107803.
 27. Siani L.M., Garulli G. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(2):106-14.
 28. Siqueira S.L., Lázaro-da-Silva A. Arterial anatomy of the sigmoid colon useful for colon take down techniques. *Arq Gastroenterol* 2003; 40(4):209-15.
 29. Shin J.W., Amar A.H., Kim S.H., Kwak J.M., Baek S.J., Cho J.S., Kim J. Complete mesocolic excision with D3-lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III coloncancer: Long-term oncologic outcomes in 168 patients. *Tech Coloproctol* 2014; 18(9):795-803.
 30. Sobin L.H., Compton C.C. TNM seventh edition: What's new, what's changed: Communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 2010; 116(22):5336-9.
 31. Sjövall A., Granath F., Cedermark B., Glimelius B., Holm T. Loco-regional recurrence from colon cancer: A population-based study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):432-40.
 32. Tan K.Y., Kawamura Y.J., Mizokami K., Sasaki J., Tsujinaka S., Maeda T., Nobuki M., Konishi F. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis* 2010; 12(1):44-7.
 33. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazemier G., Bonjer H.J., Haglind E., Pahlman L., Cuesta M.A., Msika S., Morino M., Lacy A.M. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: Short-term outcomes of arandomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(7):477-84.
 34. Wind J., Tuynman J.B., Tibbe A.G., Sweenenhuis J.F., Richel D.J., van Berge Henegouwen M.I., Bemelman W.A. Circulating tumour cells during laparoscopic and open surgery for primary colonic cancer inportal and peripheral blood. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(9):942-50.
 35. West N.P., Kennedy R.H., Magro T., Luglio G., Sala S., Jenkins J.T., Quirke P. Morphometric analysis and lymph node yield in laparoscopic complete mesocolic excision performed by supervised trainees. *Br J Surg* 2014; 101(11):1460-7.
 36. West N.P., Morris E.J., Rotimi O., Cairns A., Finan P.J., Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: A retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008; 9(9):857-65.
 37. West N.P., Hohenberger W., Weber K., Perrakis A., Finan P.J., Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28(2):272-8.
 38. Xing J., Yang H., Chen L., Cui M., Yao Z., Zhang C., Zhang N., Su X. Clinical analysis of laparoscopic complete mesocolic excision. *Wai Ke Za Zhi* 2014; 17(3):268-71.

Техника резекции крестца при комбинированных операциях по поводу местно-распространенного рака прямой кишки

П. В. Царьков, С. К. Ефетов, И. А. Тулина, Л. В. Сидорова

Кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Technique of sacrectomy at the combined operations for locally advanced rectal cancer

P.V. Tsarkov, S.K. Efetov, I.A. Tulina, L.V. Sidorova

Chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of healthcare the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Провести стандартизацию техники резекции крестца при местно-распространенном раке прямой кишки. Описать хирургические приемы, позволяющие уменьшить кровопотерю, продолжительность и травматичность операции. Предложить способ определения границы резекции крестца для правильной интраоперационной навигации.

Результаты. Подробно описана техника операций с дистальной резекцией крестца при раке прямой кишки. Оптимальным для подобных операций является абдоминотранссакральный доступ с переворотом пациента на живот для выполнения промежуточного этапа. Для интраоперационной навигации

Aim of investigation. To develop standardized technique of sacrectomy at locally advanced rectal cancer. To describe the surgical maneuvers allowing to decrease the degree of blood loss, duration of procedure and degree of surgical injury. To develop method for sacrectomy border location for the correct intraoperative navigation.

Results. The distal sacrectomy technique at rectal cancer is presented in details. Abdominal-transsacral approach that includes turning patient to the prone posture for perineal stage is optimal. Small pelvis preoperative magnetic-resonance tomography with special marking may be applied for intraoperative navigation. Lateral spread of the rectal tumor requires ligation of the

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Tsarkov Peter V. — MD, PhD, professor, head of the chair of coloproctology and endoscopic surgery. Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Ефетов Сергей Константинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: efetov@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4

Efetov Sergey K. — MD, lecturer, chair of coloproctology and endoscopic surgery Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: efetov@mail.ru; 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bld. 4

Тулина Инна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Сидорова Людмила Валерьевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Поступила: 08.04.2016 / Received: 08.04.2016

можно использовать предоперационную магнитно-резонансную томографию малого таза со специальной разметкой. При латеральном распространении опухоли прямой кишки необходимо перевязывать внутренние подвздошные артерии из абдоминального доступа, а пересечение и прошивание фиксированных вен выполнять как из абдоминального, так и из промежностного доступа уже после удаления препарата.

Заключение. Достичь радикальности лечения местно-распространенного рака прямой кишки с фиксацией опухоли к крестцовой кости можно, только выполнив комбинированную операцию с дистальной сакрумэктомией. Такое оперативное вмешательство технически сложное, и для его выполнения необходимы навыки работы на органах малого таза. Стандартизация техники операций с дистальной сакрумэктомией делает их выполнимыми и безопасными в условиях специализированного стационара.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак анального канала, резекция крестца, местно-распространенный колоректальный рак, техника операции, дистальная сакрумэктомия, риск возникновения кровотечения.

internal iliac arteries from abdominal approach, dissection and underrunning of the fastened veins both from abdominal and crotch access after removal of neoplastic specimen.

Conclusion. Achievement of radical degree of treatment for locally advanced rectal cancer with sacral involvement is possible only at combined operation with distal sacrectomy. Such surgical intervention is technically complex and requires special skills of pelvic operations. Technique standardization of operations, that include distal sacrectomy, could make them feasible and safe in the conditions of specialized hospital.

Key words: rectal cancer, anal canal carcinoma, sacrectomy, locally advanced colorectal cancer, operation technique, distal sacrectomy, risk of bleeding.

Для цитирования: Царьков П.В., Ефетов С.К., Тулина И.А., Кравченко А.Ю., Сидорова Л.В. Техника резекции крестца при комбинированных операциях по поводу местнораспространенного рака прямой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):92-8

For citation: Tsarkov P.V., Efetov S.K., Tulina I.A., Kravchenko A.Yu., Sidorova L.V. Technique of sacrectomy at the combined operations for locally advanced rectal cancer. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):92-8

Введение

Успех хирургического лечения местно-распространенного рака прямой кишки зависит от возможности радикального удаления опухоли.

При выявлении прорастания опухоли в стенки малого таза или соседние органы необходимо выполнение комбинированных расширенных операций вплоть до экзисцерации малого таза, что возможно только в условиях специализированного стационара.

При прорастании опухоли в крестец перед хирургом часто стоит непростая задача. Достичь отрицательной границы резекции при этом можно, только удалив часть крестца единым блоком с опухолью. Хирурги редко выполняют такие операции, опасаясь развития тяжелых интраоперационных осложнений и сложной техники операции. Подробное изучение техники операции и ее стандартизация позволят по-новому оценить возможность подобных оперативных вмешательств.

Предоперационная подготовка

Помимо рутинного обследования больного раком прямой кишки, подготовка к операции

с резекцией крестца должна включать определение уровня пересечения крестцовой кости. Для этого можно использовать несколько приемов.

Перед выполнением *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) малого таза на область крестца пациента в горизонтальном направлении на расстоянии 3 см друг от друга фиксируют несколько специальных полосок (ими могут быть полихлорвиниловые трубки или толстые мочевые катетеры), расположение которых отмечают на коже пациента несмываемым маркером. В результате на МР-томограмме отчетливо определяют фиксированные полоски в виде вдавлений на коже, что позволяет обозначить линию резекции по отношению к кожным меткам. Дополнительно для более точного определения места пересечения крестца на сагиттальном срезе МР-томограмм рассчитывают расстояние от копчика до места пересечения крестца по дорсальной поверхности и от мыса крестца до линии резекции по вентральной поверхности. В дальнейшем, во время выполнения брюшного и промежностного этапов операции, эти расстояния используют для определения уровня линии резекции. Для подтверждения правильности выбора уровня резекции интраоперационно можно использовать линейку, сопоставляя полу-



Рис. 1. Расчет линии резекции крестца на коже по результатам МРТ. Стрелками показано соответствие между дооперационной внешней разметкой и результатами МРТ.

Fig. 1. Determination of the sacrectomy line on the skin according to MRI data. Arrows indicate compliance between preoperative external markings and MRI results.

ченные замеры с результатами предоперационной МРТ (рис. 1).

В том случае, если решение о резекции крестца было принято только во время операции, определить уровень можно, сопоставив результаты предоперационной МРТ и операционные замеры. Однако провести такую оценку можно лишь в том случае, если МРТ малого таза является обязательным исследованием для всех пациентов с раком прямой кишки.

Хирургическая техника

При хирургическом лечении местно-распространенного рака прямой кишки мы следовали следующим принципам: ранняя деваскуляризация пораженного сегмента кишки в сочетании с расширенной лимфодиссекцией, в том числе ДЗ-лимфодиссекцией; пересечение стенки кишки; экстрафасциальное выделение препарата для достижения отрицательных границ резекции дистально, проксимально и латерально; удаление кишки с опухолью в сочетании с резекцией крупных сосудистых структур, вовлеченных в процесс, на последнем этапе, следуя принципу «не трогай» («no-touch»); гемостаз.

Операцию начинают с выполнения лапаротомии и ревизии брюшной полости. Крупные опухоли прямой кишки можно обнаружить пальпаторно, они, как правило, располагаются ниже уровня тазовой брюшины, а из-за местного распространения выглядят неподвижными. Такая характеристика не является признаком нерезектабельности, если опухоль фиксирована только к дистальной части крестца. Гораздо большее значение имеет латеральное распространение. Нужно обратить внимание на то, что эти вопросы должны быть решены до операции на основании результатов МРТ.

Первым этапом выполняются пересечение нижней брыжеечной артерии у места ее отхождения от аорты и ДЗ-лимфодиссекцию. Затем пересекают сигмовидную кишку и ее конец подготавливают для выведения на переднюю брюшную стен-

ку в виде одностольной кишечной стомы или формирования анастомоза. Часть сигмовидной кишки и брыжейку с регионарными лимфатическими узлами мобилизуют в межфасциальном слое до входа в малый таз. Брюшину нижнего этажа брюшной полости пересекают типичными разрезами, окаймляющими прямую кишку. Далее чрезвычайно важно начать диссекцию в нужном слое: при местно-распространенном раке прямой кишки необходимо выбирать экстрафасциальный слой. Мочеточник выделяют на протяжении и отводят латерально для исключения возможности его повреждения.

При локализованных формах диссекция должна проходить вдоль мезоректальной фасции, при местно-распространенных — плоскость смещается латерально. При подтверждении распространения опухоли на боковую стенку таза значительно возрастает риск интраоперационной кровопотери.

Предвидя, что дифференцировать анатомические структуры латерального компартмента малого таза невозможно, необходимо применить технику скелетизации артериальных стволов и выполнения диссекции от сосудов к окружающим тканям. С помощью ультразвукового скальпеля или острых ножиц продольно пересекают собственную сосудистую фасцию и обнажают стенку сосуда. Подобным образом можно выделить артерию даже в случае ее прилегания к зоне параопухолевых изменений. Внутреннюю подвздошную артерию следует перевязать и пересечь либо у места ее отхождения от наружной подвздошной артерии, либо на протяжении, чтобы уменьшить приток крови к зоне операции. Работа с венами бассейна внутренней подвздошной вены сопряжена с намного более значительными трудностями, так как венозная стенка тоньше артериальной, а приток осуществляется как из висцеральных ветвей, так и из париетальных. При аккуратной последовательной диссекции вдоль внутренних подвздошных сосудов необходимо последовательно пересечь и перевязать висцеральные ветви, идущие в опухолевый конгломерат, при этом подвижность вен ограничена из-за коротких париетальных ветвей. Остановка кровотечения из этой зоны возможна только благодаря тщательному прошиванию поврежденных вен на протяжении. Именно на данном этапе отмечается наибольшая кровопотеря, поэтому при низком расположении участка фиксации вен лучше отложить их выделение на промежуточный этап.

Завершая абдоминальный этап, в полость малого таза устанавливают дренажную трубку с избытком, формируют кишечную стому, а брюшную полость ушивают наглухо.

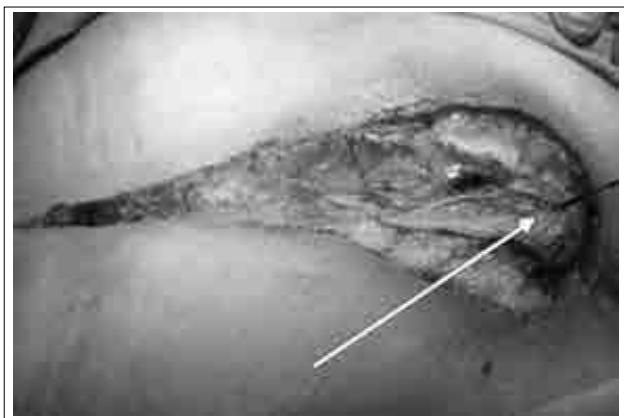


Рис. 2. Начало выполнения промежностного этапа операции: произведен разрез кожи и подкожной жировой клетчатки, анальное отверстие ушито кисетным швом (стрелка).

Fig. 2. Onset of perineal stage: skin and subcutaneous fat incision; the anus is closed by purse-string seam (arrow).

Промежностный этап рекомендуется выполнять в положении пациента на животе (положение перочинного ножа — Jack-knife position). Вначале ушивают анальное отверстие двукратно кисетным швом. Двумя разрезами, окаймляющими анус, в вертикальном направлении рассекают кожу, далее кожный разрез продлевают вертикально вдоль срединной линии крестца на 5 см выше предполагаемой линии его резекции. При разделении подкожной жировой клетчатки плоскость диссекции направляют в сторону мышц, поднимающих анус, с захватом в препарат сфинктерного аппарата (рис. 2).

Для обнажения боковых поверхностей крестца двумя линейными разрезами в проекции его латеральной границы последовательно рассекают поверхностную фасцию и порцию большой ягодичной мышцы от нижнего края до предполагаемой линии резекции крестца. Далее пересекают связки и мышцы, прикрепляющиеся к крестцу: седалищно-копчиковую мышцу, крестцово-остистую и крестцово-бугорную связки. После этого при резекциях крестца выше уровня S_{IV} пересекают грушевидную мышцу и заднюю крестцово-подвздошную связку. При пересечении связок и мышц перевязывают и пересекают нижний ягодичный и срамной сосудисто-нервные пучки, проходящие через подгрушевидное отверстие. Седалищный нерв, располагающийся латеральнее зоны диссекции, сохраняют. Нижний ягодичный сосудисто-нервный пучок проходит кнутри от седалищного нерва и при выходе из подгрушевидного отверстия распадается на ветви, снабжающие кровью и иннервирующие большую ягодичную и грушевидную мышцы. Кровоснабжение ягодичной мышцы, используемой в ходе дальнейшего этапа операции для пластики тазового дна, осу-

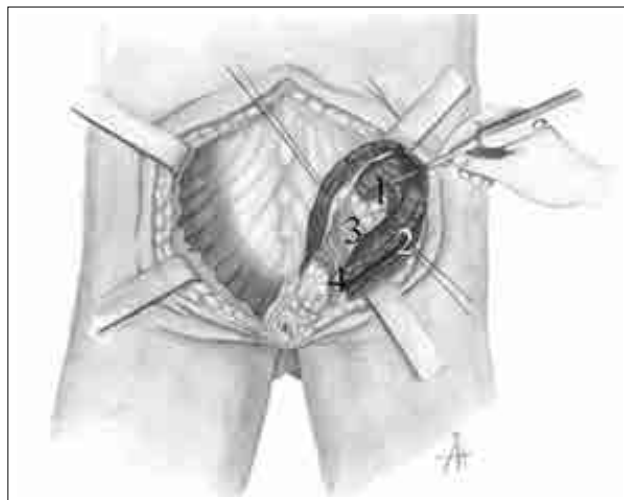


Рис. 3. Мобилизация латерального края крестца справа: пересечены грушевидная (1) и большая ягодичная (2) мышцы, обнажены крестцово-остистая (3) и крестцово-бугорная (4) связки.

Fig. 3. Mobilization of lateral sacrum edge on the right: piriformis muscle (1) and gluteus maximus muscle (2) are dissected, sacral and spinal (3) and sacrotuberous (4) ligaments are exposed.

ществляется благодаря обширной сети анастомозов в ягодичной области. Таким образом, с двух сторон полностью освобождаются латеральные края крестца до крестцово-подвздошного сочленения, что позволяет соединить операционное поле с брюшной полостью выше опухоли прямой кишки (рис. 3).

Перед пересечением крестца рекомендуется отделить продольный участок крестцово-копчиковых связок с поверхностной фасцией от дорсальной поверхности крестца; перед удалением препарата данный фрагмент отводят краниально, так как в дальнейшем он будет использован для выполнения пластического этапа.

После соединения промежностной раны с брюшной полостью под крестец проводят пилу Джильи. Резекцию крестца выполняют между телами крестцовых позвонков выше места фиксации опухоли. В качестве альтернативы пиле Джильи можно использовать костные кусачки Листона. Первый способ резекции крестца предпочтительнее, так как он менее продолжительный и обеспечивает более ровную линию резекции.

На начальном этапе использования этих операций из-за опасения развития неконтролируемого кровотечения из крестцовой кости мы подготавливали специальные средства гемостаза: медицинский воск, различные гемостатические губки, «кнопки» Амелиной. По мере накопления опыта стало понятно, что основными источниками кровотечения являются сосуды, располагающиеся под фасциями на поверхности крестца, которые можно легко контролировать с помощью коагуляции на высоких режимах. Выделение крови из

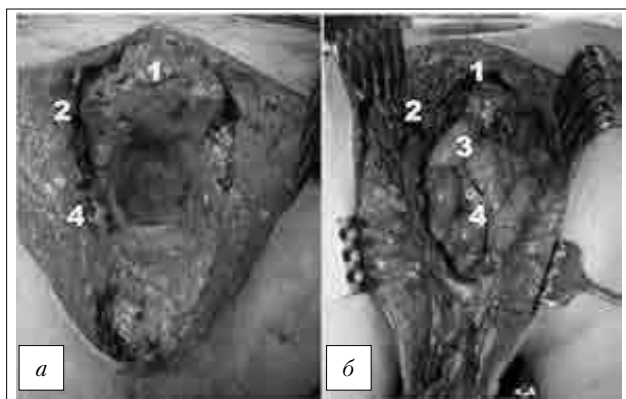


Рис. 4. Промежностная рана после удаления препарата.

a – выполнена комбинированная экстирпация прямой кишки с резекцией крестца на уровне S_{III} ; *б* – выполнена тотальная эвисцерация малого таза с резекцией крестца на уровне S_{III} . 1 – линия резекции крестца, 2 – большая ягодичная мышца, 3 – петли тонкой кишки, 4 – дренажная трубка, установленная со стороны брюшной полости.

Fig. 4. Crotch wound after removal of the specimen; *a* – combined rectum extirpation with sacrectomy at S_{III} level; *б* – total small pelvis evisceration with sacrectomy at S_{III} level. 1 – sacrectomy line, 2 – gluteus maximus muscle, 3 – small intestinal loops, 4 – drainage tube placed into the abdominal cavity.

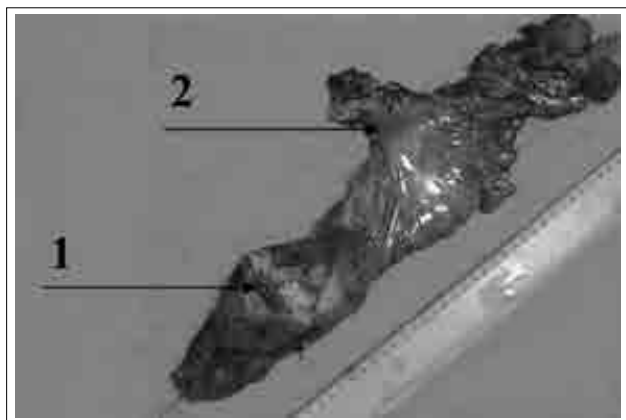


Рис. 5. Препарат прямой кишки, удаленной вместе с дистальной частью крестца.

1 – линия резекции крестца на уровне S_{IV} ; 2 – жировая клетчатка с регионарными лимфатическими узлами вдоль нижней брыжеечной артерии (ДЗ-лимфодиссекция).

Fig. 5. Resected specimen containing the rectum removed along with distal sacrum.

1 – sacrectomy line at the S_{IV} level; 2 – fatty tissue with regional lymph nodes along the lower mesenteric artery (D3 lymph node dissection).

губчатой части крестцовой кости быстро останавливается при простом прижатии тампона, а в том случае, если этот прием не давал полного эффекта, мы также использовали коагуляцию и гемостатические губки. В целом гемостаз при пересечении крестцовой кости не занимает более 5 мин и сопровождается минимальной кровопотерей.

Наиболее значительная кровопотеря наблюдается в случае заднебоковой фиксации опухоли, когда для ее окончательного удаления требуется резекция внутренней подвздошной вены. Внутренняя подвздошная артерия уже перевязана при выполнении абдоминального этапа. Если вначале мы стремились пересечь и перевязать их на абдоминальном этапе, то в последующем выделение опухоли по боковым поверхностям завершали после пересечения крестцовой кости на последнем этапе перед ее удалением из таза. В результате этого значительно уменьшается продолжительность кровотечения из крупных ветвей внутренней подвздошной вены и его объем. В свою очередь широкий трансакральный доступ и удобный для хирурга обзор места кровотечения (сверху вниз) улучшают условия для окончательного гемостаза с использованием всех имеющихся средств.

Отсечение препарата по боковым поверхностям выполняют по линии фиксации леваторов к сухожильной дуге таза с помощью аппарата Ligasure. Проксимальную часть кишки с опухолью вывихивают через промежностную рану, после этого открывается доступ к латеральным линиям резекции и передней плоскости выделения. Рассечение тканей производят под контролем зрения. К месту любого кровотечения прижимают тампон до полного удаления препарата. Опухолевый конгломерат удаляют через промежностную рану единым блоком с крестцом (рис. 4, 5).

Окончательный гемостаз выполняют последовательным прошиванием кровоточащих участков под контролем зрения, что позволяет обеспечить удобное положение пациента на операционном столе и широкий промежностный доступ.

После удаления обширных местно-распространенных образований с частью крестца остается дефект промежности больших размеров, который не всегда удается ушить послойно местными тканями. Для восстановления тазового дна и ушивания промежностной раны в большинстве случаев использовали пластику ротированным ягодичным мышечным лоскутом или коллагеновой пластиной (рис. 6). Иногда возможно послойное ушивание раны. Для того чтобы уменьшить натяжение и укрепить швы промежностной раны, желательно использовать соединительно-тканый остов. С этой целью перед пересечением крестцовой кости участок крестцово-копчиковых связок с поверхностной фасцией отделяют от дорсальной поверхности, перед удалением препарата данный фрагмент отводят краниально. При ушивании раны этот участок связок возвращают в исходное положение и к нему фиксируют края раневых поверхностей.

Отдельно нужно отметить вариант комбинированной операции с резекцией только S_V . Резекция крестца на этом уровне технически менее сложная. При таком объеме операции в ходе выпол-

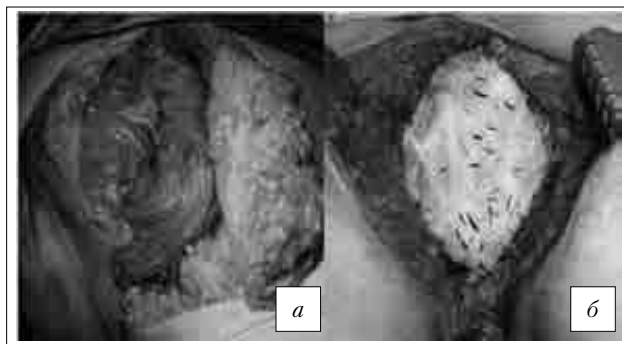


Рис. 6. Пластика тазового дна.
 а — ротированным мышечным лоскутом; б — биологическим имплантатом Пермакол.

Fig. 6. Plastics of pelvic diaphragm. а — rotated muscular graft; б — Permacol biological implant.

нения промежностного этапа нет необходимости пересекать грушевидную мышцу и сосудисто-нервные пучки, проходящие в подгрушевидном отверстии. Кроме того, дефект тазового дна в данном случае меньше, чем при более проксимальной резекции крестца, и можно выполнять послойное ушивание промежностной раны.

Обсуждение

Цель выполнения комбинированных операций при местно-распространенном раке прямой кишки — улучшение онкологической эффективности за счет радикальности операции. При фиксации опухоли к крестцу достижение радикализма возможно только за счет отрицательных границ резекции, т.е. благодаря дистальной сакруэктомии с удалением препарата единым блоком. Фиксация может быть обусловлена как истинной инвазией опухоли, так и воспалительными и постлучевыми изменениями, но достоверно установить это возможно только при гистологическом исследовании. Попытки разделить сращения могут привести к местному рецидиву, если по линии резекции будет отмечен опухолевый рост. Операции с положительной границей резекции теряют смысл, так как при R2-резекциях 3-летняя канцерспецифическая выживаемость составляет 0% [1].

Разумеется, подобные операции не выполняют рутинно в хирургических отделениях, но, опираясь на данные мировой литературы, можно отметить, что их производят в специализированных учреждениях и в мире накоплен достаточно большой опыт [2].

Резекция крестца при раке прямой кишки была выполнена задолго до брюшно-промежностной экстирпации, но целью этого этапа было не повышение онкологической эффективности лечения, а попытка избежать лапаротомии, а также расширение промежностного доступа для лучшей

визуализации и удобства удаления опухоли прямой кишки. При выполнении операций по поводу рака прямой кишки использовали также комбинацию лапаротомного и транссакрального доступов, которая в последующем уступила место традиционной экстирпации прямой кишки, но не утратила значения до сих пор [3].

Часто резекцию крестца выполняют при его первичном опухолевом поражении (хордомы, остеосаркомы), а также при опухолях пресакральной области (тератомы) [4]. Эти оперативные вмешательства отличаются от сакруэктомии при местно-распространенном раке прямой кишки, поскольку в большинстве случаев в практике хирургов-ортопедов выполняют тотальную сакруэктомию (что приводит к нарушению стабильности тазового кольца) с последующей пластикой с применением штифтов и пластин для восстановления стабильности таза и длительной послеоперационной реабилитацией. Дистальная резекция крестца менее травматична, поскольку линия резекции проходит каудальнее от крестцово-подвздошных сочленений и непрерывность тазового кольца не нарушается, контакт с седалищными нервами и ликворной цистерной отсутствует, а сохранение хотя бы одной пары крестцовых нервов (S₂) способно обеспечивать сохранность тазовых функций [5].

Укоренившийся в умах хирургов страх перед резекцией крестца не имеет под собой достаточно оснований. Риск возникновения кровотечения из крестцового венозного сплетения преувеличен, при наличии высокоэнергетических средств гемостаза пересечение крестца не вызывает затруднений. При возникновении кровотечения, кроме электрокоагуляции, можно применить гемостатические пластины и воск. В литературе описан способ коагуляции с использованием жировой ткани, а в Советском Союзе было изобретено особое приспособление для остановки кровотечения из крестцового венозного сплетения — «кнопка» Амелиной (1978 г.). Следует подчеркнуть, что необходимость использования «кнопки» была обусловлена отсутствием высокотехнологичных способов гемостаза.

Основной объем кровопотери приходится на этап выделения местно-распространенной опухоли, особенно при вовлечении в патологический процесс ветвей внутренних подвздошных сосудов. Именно распространенность опухолевого процесса и большой объем комбинированной операции, а не собственно резекция крестца определяют величину интраоперационной кровопотери. В мировой литературе приводятся данные о столь массивной кровопотере при операциях с резекцией крестца, что создается впечатление, будто выполнение операции невозможно без аппарата реинфузии. Так, S. Bosman и его коллеги [6], имеющие 20-летний опыт выполнения резекций

крестца, приводят данные о кровопотере, достигавшей 9500 мл при местно-распространенном раке прямой кишки и 20000 мл при его рецидиве. Авторы не дают подробного описания причин кровотечения и тактики его устранения, но можно предположить, что случаи массивной кровопотери при выполнении резекции крестца по поводу местно-распространенного рака хирургами, имеющими многолетний опыт, относятся к начальному периоду осуществления этих операций. Используя современные методы гемостаза, а также опираясь на опыт выполнения оперативных вмешательств в этой зоне, можно уменьшить объем кровопотери, что демонстрируют японские хирурги [7]. При сравнении непосредственных результатов операций, выполненных в 80-х и 90-х годах (1983–1992 и 1993–2001), авторы отметили уменьшение средней интраоперационной кровопотери с 4229 до 2500 мл ($p = 0,002$).

В литературе описан способ пересечения передних ветвей внутренней подвздошной вены сшивающим аппаратом в качестве метода уменьшения интраоперационной кровопотери. После выполнения тазовой лимфодиссекции с сохранением запирающего нерва остается «отрог» ткани, расположенный между пресакральной плоскостью и запирающей ямкой и содержащий передние ветви внутренних подвздошных сосудов. Пересечение его сшивающим аппаратом обеспечивает уменьшение натяжения крестцовых вен при тракции, в результате чего снижается риск кровотечения, причем попыток перевязки крестцовых вен на этом этапе не предпринимают [8].

Объем резекции крестца определяется уровнем фиксации опухоли. Кроме способа внешней раз-

метки для определения линии резекции, описаны и другие, в частности хирурги из Амстердама предлагают проводить сквозь крестец металлический штифт в качестве ориентира при мобилизации и пересечении крестцовой кости [8]. Описанный в разделе «Техника операции» метод разметки кажется нам оптимальным, так как и сам метод с использованием трубок, и инструментальное исследование — МРТ — являются неинвазивными и безопасными процедурами в отличие от использования штифта в качестве ориентира для пересечения крестцовой кости.

Описанная техника операции была применена в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» при лечении местно-распространенного рака прямой кишки и анального канала и его рецидивов. При оценке непосредственных результатов лечения было установлено, что объем интраоперационной кровопотери остается на безопасном уровне, а тяжелые специфические послеоперационные осложнения отсутствуют [9].

Выводы

Резекция крестца при местно-распространенном раке прямой кишки — оперативное вмешательство высокого уровня сложности. Стандартизация хирургической техники позволит шире применять данную методику в специализированных стационарах. Использование специальных приемов обработки сосудов таза и крестцовой кости делает комбинированные операции с резекцией крестца выполнимыми и безопасными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Bhangu A., Mohammed Ali S., Brown G., Nicholls R., Tekkis P. Indications and Outcome of Pelvic Exenteration for Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg* 2014;259(2):315-22.
2. Kido A., Koizumi M., Honoki K., Tanaka Y., Koyama F., Nakajima Y. et al. Extent and contraindications for sacral amputation in patients with recurrent rectal cancer: a systematic literature review. *J Orthopaed Sci* 2011;16(3):286-90.
3. Lange M., Rutten H., van de Velde C. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):456-63.
4. Nakamura A., Mori K., Nishizawa K., Imai S. Current Status of the Treatment for Sacral Chordomas and its Future Trends. *Open Bone J* 2015;7(1):19-23.
5. Zadnik P., Moran D., Gokaslan Z., Sciubba D. Maintenance of Bowel and Bladder Function One Year After Sacrectomy. *Spine J* 2013;13(9):S70.
6. Bosman S., Vermeer T., Dudink R., de Hingh I., Nieuwenhuijzen G., Rutten H. Abdominosacral resection: Long-term outcome in 86 patients with locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(6):699-705.
7. Moriya Y., Akasu T., Fujita S., Yamamoto S. Total Pelvic Exenteration with Distal Sacrectomy for Fixed Recurrent Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14(2):225-38.
8. Bakx R., van Lanschot J., Zoetmulder F. Sacral resection in cancer surgery: surgical technique and experience in 26 procedures. No competing interests declared. *Dutch Digestive Diseases Foundation has provided financial support. J Am Coll Surg* 2004;198(5):846-51.
9. Efetov S. K., Sidorova L. V., Churina Yu. A., Tulina I. A., Tsarkov P. V. Osobennosti rezeksii kresttsa pri mestnorasprostranennom rake pryamoi kishki: tehnika i neposredstvennyye rezultaty operatsii. 1st St. Petersburg oncology forum «White nights 2015» Abstracts. M., 2015.-p. 58.

Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения?

А.А. Шептулин¹, М.А. Визе-Хрипунова²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Российская Федерация

Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes?

A.A. Sheptulin¹, M.A. Vize-Khripunova²

¹ Chair of internal diseases propedeutics, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Chair of internal diseases, hospital course, State educational state-funded institution of higher professional education «Ulyanovsk state university», Ulyanovsk, Russian Federation

Цель лекции. Проанализировать изменения, внесенные в Римские критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК) IV пересмотра по сравнению с предшествующими критериями.

Основные положения. Из определения СРК изъят термин «дискомфорт», а сочетание «боли уменьшаются после акта дефекации» заменено сочетанием «боли связаны с актом дефекации»; изменена частота дней, когда возникают боли в животе, требуемая для постановки диагноза данного заболевания. По-прежнему, при постановке диагноза СРК рекомендуется ориентироваться на соответствие имеющихся у больного симптомов Римским критериям, хотя отмечается, что с клинической картиной, свойственной СРК, могут протекать и другие заболевания (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника и др.). Это обуславливает необходимость лимитированного лабораторного и инструментального обследования пациентов. В схемы лечения больных включены новые лекарственные препараты (рифаксимин, любипростон, линаклотид и др.).

Aim of the lecture. To analyze the changes in the Rome IV criteria of the *irritable bowel syndrome* (IBS) in comparison to their previous version.

Summary. The term «discomfort» was withdrawn from the definition of IBS, and the phrase «pain decreases after defecation» was replaced by «pain related to defecation»; number of days when patient experience abdominal pain, required for diagnostics of this disease is changed. As in the previous version, it is recommended to estimate compliance of the patient's symptoms to Rome criteria, though it is noted that IBS-like clinical symptoms may be attributed to other diseases (celiac sprue, chronic inflammatory bowel diseases etc.). It causes the need of the limited laboratory and instrumental investigation of the patients. The new drugs (rifaximin, lubiprostone, linaclotide etc.) are included in the treatment modes.

Conclusion. Rome-IV criteria of IBS represent a certain step forward, especially regarding diagnosis and treatment of the discussed disease.

Key words: Rome-IV criteria, irritable bowel syndrome, definition, diagnosis, treatment.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, bld. 1

Поступила: 07.06.2016 / Received: 07.06.2016

Заключение. Римские критерии СРК IV пересмотра представляют собой определенный шаг вперед, особенно в части диагностики и лечения рассматриваемого заболевания.

Ключевые слова: Римские критерии IV пересмотра, синдром раздраженного кишечника, определение, диагностика, лечение.

Для цитирования: Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):99-103

For citation: Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):99-103

В рамках проходившей в мае 2016 г. в Сан-Диего очередной Американской недели гастроэнтерологии были впервые обнаружены новые Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра, в том числе одного из наиболее часто встречающихся функциональных заболеваний — *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) [3]. Мы поставили перед собой задачу проанализировать изменения, которые были внесены в эти новые критерии по сравнению с Римскими критериями III пересмотра [5].

Определение

В соответствии с новыми критериями синдром раздраженного кишечника определяется как функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующими болями в животе, которые возникают по меньшей мере 1 раз в неделю и характеризуются следующими признаками (двумя или более):

1. Связаны с дефекацией.
2. Связаны с изменением частоты последней.
3. Связаны с изменением формы (внешнего вида) стула.

Эти признаки должны отмечаться у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Сравнивая новое определение СРК с таковым в Римских критериях III, можно отметить ряд изменений. Во-первых, в нем исчез термин *дискомфорт*, который присутствовал в прежних критериях. Можно согласиться с авторами, что некоторая неопределенность указанного термина связана с тем, что каждый человек по-своему понимает слово «дискомфорт». Кроме того, данный термин присутствует не во всех языках.

Второе важное изменение заключается в том, что вместо такого обязательного признака болей, упоминавшегося в Римских критериях III, как «*боли уменьшаются после дефекации*», теперь отмечается, что «*боли связаны с дефекацией*». По мнению разработчиков новых критериев, необ-

ходимость такой замены обусловлена тем, что у части больных с СРК боли не уменьшаются после акта дефекации, а наоборот, усиливаются. Наконец, прежняя *частота возникновения болей в животе*, необходимая для постановки диагноза СРК (*не менее 3 дней в месяц*), заменена другой (*не менее 1 раза в неделю*).

Как и в прежних Римских критериях III, вариант течения СРК (с диареей, запорами, чередованием запоров и диареи, неспецифический) устанавливается с учетом частоты актов дефекации (>25%) с измененной консистенцией стула по Бристольской шкале оценки формы стула (Bristol Stool Form Scale), где 1-й и 2-й типы консистенции (а именно «отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») соответствуют запору, а 6-й и 7-й типы («комочки кала с неровными краями кашицеобразной консистенции» и «водянистый либо полностью жидкий кал без твердых комочков» — диарее. При определении варианта СРК рекомендуется пользоваться дневником, в котором больной фиксирует требуемые данные в течение не менее 2 недель. При этом подчеркивается важность отказа от приема в этот период препаратов, устраняющих запоры или диарею.

Диагноз СРК

Наибольшее внимания заслуживает раздел новых Римских критериев, посвященных вопросам диагностики СРК. Как известно, целый ряд положений Римских критериев СРК III пересмотра («...для больных с типичными клиническими симптомами СРК нужно мало дополнительных исследований для подтверждения диагноза...», «...СРК часто правильно диагностируется без всякого обследования...») был подвергнут обоснованной критике, в частности в российских и немецких рекомендациях, где подчеркивалась неспецифичность клинических симптомов СРК и отстаивалась концепция о диагнозе СРК как диагнозе исключения, который — во избежание серьезных

ошибок — может быть поставлен только после тщательного обследования больных [1, 4].

В новых Римских критериях в этом плане сделан небольшой шаг вперед. В них отмечается, что ряд состояний (a number of conditions), к числу которых относятся хронические воспалительные заболевания кишечника, целиакия, непереносимость лактозы и фруктозы, микроскопический колит и др., могут протекать «под маской» СРК, в связи с чем для дифференциальной диагностики может быть проведен ограниченный круг исследований (limited testing). Но следующая фраза, по- существу дезавуирует только-что сформулированное положение: «Однако у большинства пациентов, у которых клинические симптомы соответствуют критериям СРК и нет «симптомов тревоги», необходимость в диагностических исследованиях должна быть минимальной». «Врач, — продолжают разработчики критериев, — должен ставить «позитивный диагноз» СРК, опираясь на оценку симптомов и ограниченный круг исследований. Использование «батарей» исследований у всех больных с подозрением на СРК недопустимо (is not warranted)». По мнению авторов, диагноз СРК должен основываться на «четырех китах»: клиническом анамнезе, непосредственном обследовании пациента, минимальных лабораторных исследованиях и — при наличии клинических показаний — результатах колоноскопии.

F. Mearin [6], выступая на Американской гастроэнтерологической неделе с докладом об основных положениях новых Римских критериев СРК, привел интересные данные: только 30% врачей общей практики считают возможным постановку диагноза заболевания лишь на основе соответствия клинических симптомов Римским критериям, а остальные 70% рассматривают этот диагноз как диагноз исключения. Среди гастроэнтерологов указанное соотношение составит уже 60 и 40%, а среди экспертов — 90 и 10%. Полагаем, что в немалой степени эти различия связаны с тем, что практикующие врачи больше времени проводят с больными и знают, во что обходятся диагностические ошибки.

При оценке клинической картины СРК указывается на возможное (но не обязательное) наличие у пациентов других симптомов (напряжение при дефекации, императивный характер позывов на опорожнение кишечника, ощущение неполного опорожнения, метеоризм, связь болей и расстройств стула с приемом пищи), подчеркивается частое сочетание симптомов СРК и функциональной диспепсии, нередкое обнаружение у больных с СРК мигрени, фибромиалгии, диспареунии, интерстициального цистита.

Авторы отмечают, что при проведении непосредственного исследования в случаях подозрения на СРК можно выявить изменения, которые будут свидетельствовать об органическом заболе-

вании (например, асцит, гепато- и спленомегалия, опухолевидное образование в животе) и потребуют проведения дальнейшего обследования. Справедливости ради заметим, что среди больных, пришедших к врачу с клиническими симптомами СРК, едва ли окажется много пациентов с асцитом и гепатоспленомегалией.

Третьей ступенью диагностики СРК служит ограниченный круг лабораторных исследований. Новой — по сравнению с предшествующими критериями — является рекомендация оценивать уровень кальпротектина в кале или С-реактивного белка в крови, что позволяет исключить у лиц с подозрением на диарейный или смешанный варианты СРК хронические воспалительные заболевания кишечника. У этой же группы больных в случаях рефрактерности к лечению предлагается определять серологические маркеры целиакии и при их обнаружении выполнять гастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки для морфологической верификации диагноза целиакии.

Колоноскопию рекомендуется проводить лицам старше 50 лет, при наличии «симптомов тревоги», наследственной предрасположенности к колоректальному раку, а также персистирующей диарее, рефрактерной к проводимой терапии. Правда, далее приводится дополнение, что при хронической диарее может оказаться полезной не только колоноскопия, но и биопсия слизистой оболочки различных отделов толстой кишки для исключения микроскопического колита. Кроме того, при персистирующей диарее и рефрактерности к лечению считается целесообразным проведение сцинтиграфии с гомогаурихолевой кислотой, меченной ^{75}Se , позволяющей выявить нарушение всасывания желчных кислот, а также дыхательного теста для подтверждения лактазной недостаточности.

Таким образом, несмотря на то, что положение о как можно большем ограничении перечня дополнительного обследования больных с подозрением на СРК проходит «красной нитью» через весь раздел диагностики данного заболевания, круг лабораторных и инструментальных исследований, рекомендуемых таким пациентам (особенно с диарейным вариантом заболевания), оказывается в итоге не таким уж узким, и авторы, сами того не осознавая, переходят от диагноза СРК, «ориентированного на клинические симптомы», к диагнозу, предполагающему исключение других заболеваний, протекающих со сходной клинической картиной.

Лечение

Раздел, посвященный лечению СРК, в новых Римских критериях написан, в целом, по той же схеме, что и в предшествующих критериях, но с рядом дополнений и уточнений. По-прежнему,

большое значение придается общим мероприятиям (образованию и переубеждению больных, нормализации образа жизни).

Определенное место в предлагаемых критериях отведено диетическому питанию. Трудно согласиться с авторами, что «включение в рацион питания пищевых волокон остается краеугольным камнем (cornerstone) лечения больных с СРК». Если псиллиум, как правило, неплохо переносится при обстипационном варианте заболевания, то хорошо известно, что отруби нередко вызывают боли и вздутие живота, в связи с чем сами пациенты прекращают их принимать.

Новым является упоминание о том, что аглютиновая диета может улучшить состояние больных с диарейным вариантом СРК, у которых отсутствуют серологические и морфологические признаки целиакии. Действительно, наличие у пациентов с СРК повышенной чувствительности к глютену, не связанной с целиакией (non-celiac gluten hypersensitivity), уделяется в настоящее время самое пристальное внимание.

Напротив, достоинства популярной среди некоторых гастроэнтерологов диеты при СРК с диареей, предполагающей низкое содержание ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (так называемая low FODMAP-diet), оцениваются достаточно сдержанно со ссылками на исследования, в которых не было найдено преимуществ указанной диеты по сравнению с традиционными диетическими рекомендациями при СРК.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения СРК, в новых Римских критериях традиционно расположены соответственно варианту течения заболевания. Так, при *обстипационном варианте* (не считая псиллиума в дозе до 30 г в сутки в несколько приемов) из широкого круга слабительных препаратов и прокинетиков, приведенных в предыдущих критериях (гидроокись магния, лактулоза, сорбитол, полиэтиленгликоль, тегасерод), в предлагаемых критериях оставлен только полиэтиленгликоль (17–34 г в сутки), зато добавлены селективный активатор хлоридных каналов 2-го типа любипростон (в дозе 8 мкг 2 раза в сутки) и агонист гуанилатциклазы С линаклотид (по 290 мкг 4 раза в день).

Для лечения *диарейного варианта* СРК в качестве препарата первого выбора приводится лоперамид (в дозе 2–4 мг в сутки с ее титрованием в случае необходимости). С учетом обнаруженного в последние годы у части больных с диарейным вариантом СРК нарушения всасывания желчных кислот отмечена возможность назначения препаратов, связывающих желчные кислоты (колестирамина по 9 мг 2–3 раза в день, колестипола по 2 мг 2–4 раза в день и др.). Кроме того, указано на целесообразность применения пробиотиков, эффективно устраняющих различные сим-

птомы СРК (боли, диарею, метеоризм). При этом авторы не дают характеристику отдельных пробиотиков, ограничиваясь ремаркой, что в настоящее время «доступны многие препараты» (multiple products available). У больных с диарейным и смешанным вариантами СРК рекомендовано также проведение курсов (в том числе повторных) приема невсасывающегося антибиотика рифаксимина (по 550 мг 3 раза в сутки) продолжительностью 14 дней.

Резервным препаратом, который (с рядом ограничений) применяется в США для лечения тяжелых форм диарейного варианта СРК у женщин, назван антагонист 5-HT₃-рецепторов алосетрон (стартовая доза 0,5 мг 2 раза в сутки) с упоминанием о возможности развития в редких случаях на фоне его приема ишемического колита. Эффективными могут быть и другие препараты этой группы — ондансетрон (4–8 мг 3 раза в сутки) и рамосетрон (5 мкг 4 раза в сутки).

При диарейном варианте СРК предложен новый препарат с комбинированным механизмом действия элюксадолин (по 100 мг 2 раза в сутки), который является одновременно агонистом μ -опиоидных рецепторов и антагонистом δ -опиоидных рецепторов. При этом указывается на сравнительно высокую частоту его побочных эффектов — тошноты (8%), запоров (8%), болей в животе (5%), а также на возможность развития дисфункции сфинктера Одди и панкреатита у лиц, перенесших холецистэктомию и злоупотребляющих алкоголем.

Как и в прежних Римских критериях, в критериях IV пересмотра при всех вариантах СРК для борьбы со *спастическими болями в животе* в качестве препаратов первой линии рекомендуются спазмолитики, эффективные по данным мета-аналитических исследований, а также мятное масло (по 250–750 мг 2–3 раза в сутки в капсулах с энтеральным покрытием), продемонстрировавшее способность устранять боли у пациентов с СРК. Из спазмолитиков упоминаются лишь дицикломин (10–20 мг 4 раза в сутки), отилонидум (по 40–80 мг 2–3 раза в сутки) и мебеверин (по 135 мг 3 раза в сутки).

В то же время, как известно, класс спазмолитиков представлен многочисленными препаратами различных групп, куда, в частности, входит тримебутин, агонист μ -, κ - и δ -опиоидных рецепторов, способный оказывать нормализующее влияние на моторику и висцеральную чувствительность как верхних, так и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. За счет влияния на κ -опиоидные рецепторы тримебутин оказывает спазмолитический эффект, а, действуя на μ -опиоидные рецепторы, способен выступать и как прокинетик. Проведенный мета-анализ [7] подтвердил эффективность тримебутина в отношении купирования болей в животе у пациентов с СРК. Свойство дан-

ного препарата улучшать опорожнение желудка делает оправданным его применение при сочетании СРК и функциональной диспепсии [2].

В качестве препаратов второй очереди для устранения болей у пациентов с СРК предлагаются трициклические антидепрессанты (дезипрамин по 25–100 мг в сутки, amitриптилин по 10–50 мг в сутки), особенно эффективные при диарейном варианте заболевания. Мета-аналитические исследования подтвердили также целесообразность назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетин по 10–40 мг 4 раза в сутки, сертралин по 25–100 мг 4 раза в сутки, циталопрам по 10–40 мг 4 раза в сутки). Различные варианты психотерапии (когнитивная, релаксационная, гипнотерапия) могут рассматриваться как вспомогательные методы лечения.

Заключение

Таким образом, сравнивая между собой Римские критерии СРК III и IV пересмотров,

можно отметить некоторые изменения, касающиеся определения СРК (изъятие термина «дискомфорт», замена сочетания «боли уменьшаются после акта дефекации» сочетанием «боли связаны с актом дефекации», изменение частоты дней, когда возникают клинические симптомы, необходимой для постановки диагноза СРК). В схемах медикаментозной терапии появились новые лекарственные препараты, отдельные из них (алосетрон, любипростон, линаклотид, элюксадолин) не зарегистрированы в России. Но главным (пусть и очень небольшим) шагом вперед стало признание (хотя и в достаточной мере завуалированное) неспецифичности клинических симптомов СРК, которые могут наблюдаться и при других заболеваниях. Призывая ставить диагноз СРК, ориентируясь всецело на клинические симптомы, авторы, перечисляя те или иные диагностические тесты (определение серологических маркеров целиакии, уровня кальпротектина в кале, колоноскопия с биопсией и др.), делают его в действительности диагнозом исключения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(2):92-101. [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., et al.* Diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of coloproctology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(2):92-101]
2. *Ивашкин В.Т., Алексеев С.А., Колесова Т.А. и др.* Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(4):129-30. [*Ivashkin V.T., Alekseyenko S.A., Kolesova T.A., et al.* Resolution of advisory council devoted on the issues of diagnosis and treatment of the functional gastro-intestinal diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(4):129-30]
3. *Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang, et al.* Bowel disorders. Gastroenterology 2016; 150(6):1393-407.
4. *Layer P., Andresen V., Pehl C., et al.* Guideline irritable bowel syndrome: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). Z Gastroenterol 2011; 49:237-9.
5. *Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D.* Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1480-91.
6. *Mearin F.* Lower gastrointestinal bowel disorders // AGA Institute Rome Foundation lectureship: the launching of Rome IV: what's new and why? Digestive Disease Week, San Diego, 2016. Oral presentation.
7. *Ruepert L., Quatero A.J., de Wit N.J., et al.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2013, Issue 3.

Еда как образ жизни

М.В. Маевская, Р.М. Маевский

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Food as a lifestyle

M.V. Mayevskaya, R.M. Mayevsky

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

Цель наблюдения. На примере клинического наблюдения обсудить принципы «правильного» или «здорового» питания, которые являются универсальными и подходят практически всем пациентам с избыточной массой тела или ожирением и ассоциированными с ними заболеваниями и расстройствами.

Основное содержание. Ожирение и его мультифакторное неблагоприятное воздействие на организм человека, (предрасположенность к сахарному диабету, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, избыточная нагрузка на опорно-двигательный аппарат, косметический дефект и многое другое) представляют собой серьезную проблему для большинства экономически развитых европейских стран, США и России. Рассматриваемые принципы помогут здоровым людям обеспечить себе активное долголетие путем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и ряда других расстройств.

Материал изложен в виде клинического разбора, в котором на примере пациента молодого возраста с морбидным ожирением подробно анализируются все аспекты эффективной врачебной коммуникации. Обсуждаются конкретные рекомендации, которые пациент должен получить от врача: мотивации на изменение образа жизни, оптимальная суточная калорийность пищи, объем физических нагрузок, оптимальный стиль питания.

Ключевые слова: ожирение, активное долголетие, средиземноморская диета, физическая активность.

Aim of the clinical case presentation. To discuss the principles of the correct and healthy nutrition, which are the universal and applicable for the most of overweight and obese patients and obesity-related disorders, exemplified by clinical case.

Summary. Obesity has multifactorial adverse effect on human body i.e.: predisposition to diabetes mellitus, cardiovascular diseases, excessive musculoskeletal load, cosmetic defect, etc. It represents serious problem for the majority of economically developed European countries, USA and Russia. Presented principles will help healthy people to maintain active longevity by prevention of cardio-vascular diseases, Alzheimer's disease and some other disorders.

The data is presented in the form of a clinical discussion in which on the example of the young patient with morbid obesity all aspects of effective medical communication are analyzed in detail. Specific recommendations which the patient has to receive from the doctor are discussed: motivations for lifestyle modification, optimum daily caloric food load, amount of physical activity, optimum nutritional pattern.

Key words: obesity, active longevity, Mediterranean diet, physical activity.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Поступила: 27.06.2016 / Received: 27.06.2016

Для цитирования: Маевская М.В., Маевский Р.М. Еда как образ жизни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):104-15

For citation: Mayevskaya M.V., Mayevsky R.M. Food as lifestyle. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):104-15

В представленном клиническом наблюдении обсуждаются принципы «правильного» или «здорового» питания, которые являются универсальными и подходят практически всем пациентам с избыточной массой тела или ожирением и ассоциированными с ними заболеваниями и расстройствами.

Пациент К. 35 лет жалоб не предъявляет. На протяжении многих лет имеет избыточную массу тела. Для ее снижения предпринимал различные меры: интенсивные занятия в тренажерном зале, низкокалорийные диеты, медикаментозную терапию (сибутрамин). Это приводило к кратковременному успеху в виде похудения на 10–15 кг с последующим быстрым набором килограммов. В августе 2015 г. перенес сильный эмоциональный стресс (развод), за которым последовала значительная прибавка в весе: при росте 187 см он составил 140 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 41,2 кг/м². Обратился для исследования состояния внутренних органов, понимая, что избыточная масса тела несет в себе потенциальный вред здоровью.

Анамнез жизни: образование высшее, работает менеджером, алкоголь не употребляет, не курит, разведен, детей не имеет. Наследственность: дед по линии матери страдает ожирением. Объективные данные: сознание ясное, кожа и слизистые обычной окраски, вес — 140 кг, дыхание везикулярное, границы сердца не расширены, ЧСС — 62 удара в 1 минуту, АД 120 и 80 мм рт. ст., живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, светлые стрии, печень и селезенка нормальных размеров. В клиническом анализе крови отклонений нет. В биохимических тестах только уровень *аланинаминотрансферазы* (АЛАТ) повышен до 60 ЕД/л при верхней границе нормы 40 ЕД/л, уровень общего *холестерина* (ХС) — 5,7 ммоль/л (в пределах нормы). По данным УЗИ органов пищеварения имеются признаки стеатоза печени. Исследование систем органов дыхания и кровообращения патологии не выявило.

Клинический диагноз сформулирован следующим образом. Основное заболевание: *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), стеатоз. Фоновое заболевание: морбидное ожирение (ИМТ 41,2 кг/м²).

Наше дальнейшее общение должно развиваться по двум направлениям. С одной стороны, объективно оценить риск, который несет в себе ожирение в данной конкретной ситуации с учетом пола, возраста обследуемого, его образа жизни и массы тела. С другой стороны, следует правильно выстроить профессиональные взаимоотноше-

ния с пациентом, чтобы мотивировать на стойкое снижение массы тела, опираясь на то, какие он в этом случае получает преимущества и поставить соответственно четкие, обоснованные и выполнимые задачи.

Ожирение и его негативное влияние на здоровье людей представляет серьезную проблему для большинства экономически развитых европейских стран, США и России. Доказано: избыточная масса тела и смертность от *ишемической болезни сердца* (ИБС) тесно коррелируют между собой, что особенно определено наблюдается в интервале ИМТ от 20 до 40 кг/м². В диапазоне 25–50 кг/м² каждое увеличение данного показателя на 5 кг/м² ассоциируется с ростом риска смертности от ИБС на 40% [1]. Эти цифры чрезвычайно актуальны для России, поскольку именно заболевания сердечно-сосудистой системы занимают основное место в числе причин смерти населения в нашей стране. При этом Россия вышла на одно из лидирующих мест в мире по рассматриваемым показателям: ожирением страдает 24,9% жителей, распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин [2–4].

С учетом сказанного у каждого пациента с избыточным весом/ожирением необходимо оценивать риск развития заболеваний/осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Для этого существует шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая позволяет прогнозировать риск тяжелых осложнений (например, инфарктов и инсультов) в течение ближайших 10 лет. Данная шкала включает такие параметры, как курение (да/нет), пол (мужчина/женщина), систолическое артериальное давление, уровень ХС и имеет числовое выражение: <1 — низкий риск, >1 и <5 — умеренный риск, >5 и <10 — высокий риск, >10 — очень высокий риск (рис. 1) [5].

У нашего пациента по шкале SCORE риск развития заболеваний и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в течение ближайших 10 лет равняется 1 и считается низким. Тем не менее, ожирение оказывает мультифакторное отрицательное воздействие на организм, включая предрасположенность к сахарному диабету, избыточную нагрузку на опорно-двигательный аппарат, представляет собой также косметический дефект и многое другое.

Риск развития неблагоприятных симптомов и синдромов увеличивается с возрастом, поэтому задача врача состоит не только и не столько в исключительном внимании к соматическому статусу пациента на момент обращения за меди-

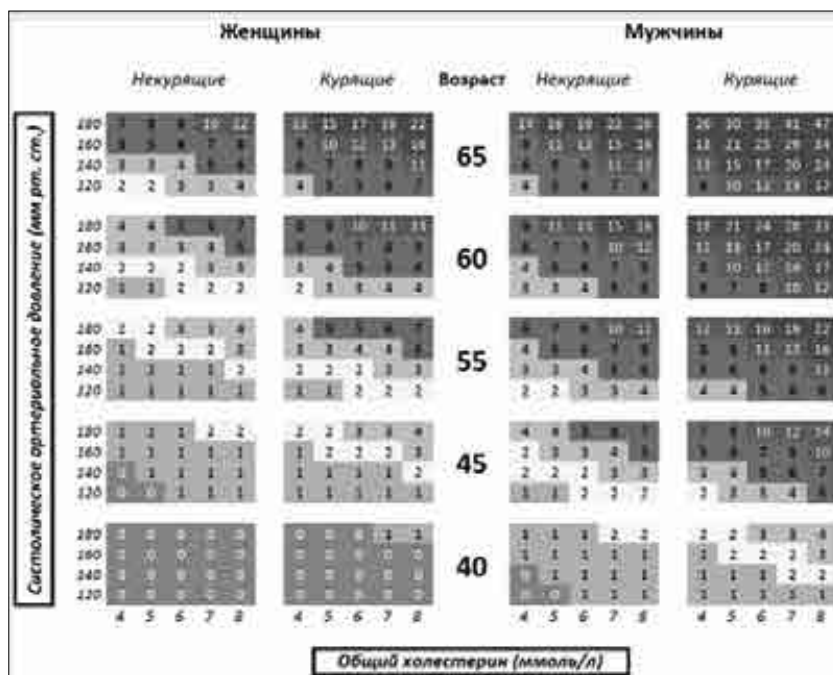


Рис. 1. Шкала SCORE — Оценка вероятности развития того или иного осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, включая смерть, в течение ближайших 10 лет

Примечание. Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет прогнозировать риск развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (например, инфарктов и инсультов) в течение ближайших 10 лет, включает такие параметры, как курение («да»/«нет»), пол (мужчина/женщина), систолическое АД, уровень ХС и имеет числовое выражение: <1 — низкий риск, >1 и <5 — умеренный риск, >5 и <10 — высокий риск, >10 — очень высокий риск [5]

Fig. 1. SCORE scale: probability estimation of some cardiovascular events, including death within the next 10 years.

Note. The SCORE scale (Systematic COronary Risk Evaluation) allows to predict risk of severe cardio-vascular morbidity (e.g.: myocardial infarction and cerebrovascular accident) within the next 10 years, includes such factors as smoking («yes/no»), gender (man/woman), systolic blood pressure, cholesterol level and has numerical values: <1 — low risk, >1 and <5 — moderate risk, >5 and <10 — high risk, >10 — very high risk [5]

цинской помощью, а в его мотивации на активное долголетие. Успешное решение этого вопроса возможно лишь тогда, когда врач понимает психологические трудности больного, старается выяснить, что стоит за его пристрастием к еде, неуклонно ведущим к повышению веса.

Согласно мнению психологов, ожирение не может рассматриваться изолированно от нарушения пищевого поведения. Термин «пищевое поведение» подразумевает все компоненты поведения человека, которые присутствуют в нормальном процессе приема пищи. Нарушение пищевого поведения вызвано поломкой в конкретных процессах, формирующих психосоматический баланс.

Ожирение обуславливает самостоятельный морбидный вклад в новый статус психосоматической регуляции. У лиц с ожирением значительно чаще, чем в общей здоровой популяции

встречаются клинически значимая депрессия (до 30%), множественные и мозаичные нарушения в когнитивном функционировании (планирование, преодоление проблем через решение, психическая гибкость, контроль над импульсами, расстройства памяти, сходные с возрастными изменениями). Таким образом, ожирение — классическое психосоматическое заболевание, а поведенческие и психические нарушения выступают как самостоятельные диагностические и терапевтические задачи. В связи с этим возникает вопрос: сможет ли врач добиться стойкого снижения массы тела и/или длительной ремиссии ассоциированного с ожирением заболевания, если он не уделит внимания психической сфере своего пациента? Вероятнее всего нет. В пользу данной концепции говорят результаты клинических исследований лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, фоном для которой послужило ожирение.

Эффект активной модификации образа жизни (комбинация диеты, физической активности и когнитивно-поведенческой терапии) с целью снижения веса на 7–10% у пациентов с НАЖБП на фоне ожирения изучался в рандомизированном клиническом исследовании у 20 пациентов основной группы и 10 пациентов контроля (только информирование о необходимости соблюдения диеты и физической активности).

Критериями служили улучшение биохимических (АлАТ, АсАТ) и гистологических (парные биопсии печени) показателей через 48 недель. По результатам исследования было показано, что в группе когнитивно-поведенческой терапии были достигнуты целевые показатели снижения массы тела с одновременным улучшением гистологической картины печени [6].

В другой работе эффективность когнитивно-поведенческой терапии, основанной на 13 еженедельных групповых занятиях (каждое продолжительностью 120 минут, с участием терапевтов, психологов, диетологов, инструкторов по физической активности) изучалось у 68 больных НАЖБП на фоне ожирения. При этом соблюдался принцип интеграции образования пациентов, коррекции поведенческих нарушений (самоконтроль приема пищи, решение личных проблем, модификация

поведения, препятствующего снижению веса, стимулирование на ожидаемый успех и поддержка, выполнения разработанной стратегии снижения массы тела. Группу контроля составили 82 пациента с НАЖБП также на фоне ожирения, которым были даны только рекомендации по соблюдению диеты и физическим упражнениям. Цели лечения состояли в снижении веса на $\geq 7\%$ от исходного, нормализации печеночных ферментов и улучшении параметров метаболического синдрома.

Оценка эффективности проводилась через 6 месяцев и 2 года в обеих группах. На момент начала исследования в группе когнитивно-поведенческой терапии отмечалась большая выраженность ожирения и более тяжелая инсулинорезистентность (по индексу HOMA-IR). В период динамического наблюдения когнитивно-поведенческая терапия была сопряжена с более высокой вероятностью снижения веса и нормализацией уровня печеночных ферментов — через 6 месяцев: *отношение шансов* (ОШ) 2,56; 95% *доверительный интервал* (ДИ) 1,15–5,69; через 2 года ОШ 3,57, 95% ДИ 1,59–8,00 с уменьшением инсулинорезистентности и нормализацией показателей, которые рассматриваются в качестве критериев метаболического синдрома [7].

Предусматриваемая мотивация на активное долголетие и физический/психологический комфорт — по сути мотивация на правильное питание и адекватную физическую активность. При этом очень редко врач дает пациенту конкретную информацию о еде и физических нагрузках, а также ставит конкретные задачи, разъясняет, каким образом достичь их выполнения и осуществляет контроль за результатами. Чаще всего больной получает аморфную рекомендацию о необходимости модификации образа жизни, что предполагает «здоровое» питание и физическую активность.

Мы сочли целесообразным обсудить те принципы «правильного» или «здорового» питания, которые являются универсальными и подходят практически всем пациентам с избыточной массой тела/ожирением и ассоциированными с ними заболеваниями и расстройствами. Более того, эти принципы помогут здоровым людям обеспечить себе активное долголетие путем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и многих других расстройств.

Основные макронутриенты, которые человек употребляет в пищу (углеводы, жиры и белки)

Углеводы — преимущественные источники энергии в нашем рационе. Выделяют три основных типа углеводов, содержащихся в пищевых продуктах: сахара, крахмал и волокна (клетчатка). Сахар и крахмал расщепляются в организме с образованием глюкозы, которая используется в качестве источника энергии. Волокна существу-

ют в виде двух типов — нерастворимые (формируют объем стула и способствуют его регулярности) и растворимые (способствуют снижению уровня холестерина и участвуют в контроле содержания глюкозы в крови). Волокна не расщепляются в кишечнике человека. Большое количество клетчатки (волокон) содержится в цельных зернах пшеницы (соответственно цельнозерновому хлебу) и коричневом рисе, крупах, бобовых (фасоль, черные бобы, нут), овощах (брокколи, брюссельская капуста, кукуруза, картофель в кожуре), фруктах (малина, груши, яблоки, инжир), орехах и семенах.

Следует помнить, что употребление в пищу слишком большого количества углеводов (в калорийном эквиваленте), особенно в форме высокопереработанных продуктов или крахмала, обычно сопровождается прибавкой в весе. Напротив, дефицит углеводов в суточном рационе может привести к кетоацидозу вследствие того, что в качестве источника энергии организм начинает использовать жиры. Наиболее правильный выбор углеводов для рациона питания — натуральные продукты, которые также содержат все необходимые микроэлементы и витамины.

Сахар должен быть объектом особого внимания. Термин «сахар» включает в себя естественные сахара, которые содержатся в свежих фруктах и овощах (глюкоза и фруктоза), молоке и молочных продуктах (лактоза и галактоза), а также свободный (добавленный) сахар (моно- и дисахариды), который человек самостоятельно добавляет в продукты питания при приготовлении пищи.

В 2015 г. ВОЗ опубликовала рекомендации по потреблению сахара для взрослых и детей [8]. Поводом для этого послужила следующая статистика: в 2012 г. неинфекционные заболевания послужили причиной смерти 38 миллионов человек (68%) из 56 миллионов смертей во всем мире. Более 40% из этих летальных случаев (16 миллионов) были преждевременными (т.е. в возрасте моложе 70 лет). Именно ожирение послужило основным независимым фактором риска развития большинства неинфекционных заболеваний. При этом доказана отчетливая связь между уровнем потребления сахара, ожирением и риском возникновения названных заболеваний.

ВОЗ строго рекомендует уменьшить прием свободного сахара — менее 10% от общего суточного энергетического потребления как для детей, так и для взрослых. Рассматривается актуальность снижения приема свободного сахара до менее 5% от общего суточного энергетического потребления пищи.

Ограничение ВОЗ касается **только свободного сахара**, поскольку не существует опубликованных доказательств негативного влияния на здоровье человека продуктов, содержащих естественный

сахар (фрукты, овощи, молоко и молочные продукты).

Свободный сахар вносит свой вклад в общую энергетическую емкость диет и может составлять положительный энергетический баланс. Основным источником свободного сахара в современной западной культуре питания являются неалкогольные сладкие газированные напитки (кока-кола и т.п.) и высоко переработанная пища (сосиски, колбасы, консервы и др.).

Общая потребленная энергия представляет сумму всех ежедневных калорий/килоджоулей, получаемых с пищей и напитками. Энергия доставляется макронутриентами, такими как: жиры (9 ккал/37,7 кДж на 1 грамм); углеводы (4 ккал/16,7 кДж на 1 грамм), включая сахар — свободный (добавленный) + внутренний (естественный); диетическая клетчатка (пищевые волокна); белок (4 ккал/16,7 кДж на 1 грамм) и этанол, т.е. алкоголь (7 ккал/29,3 кДж на 1 грамм). Общее потребление энергии рассчитывается умножением этих энергетических составляющих на количество граммов каждого потребленного вида пищи и напитков, а затем сложением всех полученных показателей. Процент общего потребления энергии — это, следовательно, процент общего количества калорий/килоджоулей, потребленных за день. В реальной жизни лицам с избыточной массой тела требуется ограничение энергии минимум на 600 ккал ниже повседневного необходимого минимума [8].

Средняя суточная калорийность пищевого рациона взрослого человека должна составлять приблизительно 2000 ккал. Формула для расчета свободного сахара (10% от общей суточной калорийности пищи) выглядит следующим образом: $2000 \text{ ккал} \times 10$, далее разделить на $100 = 200 \text{ ккал}$. Одна чайная ложка без верха — это 4 г сахара, т.е. 16 ккал. Получается, 200 ккал в организм доставляют 12 чайных ложек сахара ($200 \text{ ккал} / 16 \text{ ккал} = 12$). При менее строгом выполнении пожелания ВОЗ об ограничении приема свободного сахара до 5% и ниже от общей суточной калорийности пищи это составляет 6 чайных ложек сахара в день. Не так мало! Однако важно помнить, что практически все обработанные продукты (соусы, чипсы и др.) содержат сахар. Следовательно, нужно внимательно смотреть их маркировки при планировании своего дневного рациона. Ограничение потребления свободного сахара согласно рекомендациям ВОЗ способствует нормализации массы тела.

Жиры играют очень важную роль в человеческом организме: поддерживают запасы энергии, механически защищают внутренние органы, способствуют развитию головного мозга и т.д. Прекращение поступления в организм жиров с пищей сопровождается нанесением вреда

здоровью. При этом пищевые жиры очень разнообразны. Принципиально они имеют животное и растительное происхождение, а также делятся на насыщенные и ненасыщенные.

Насыщенные жиры — это триглицериды, содержащие только насыщенные жирные кислоты (атомы углерода в их составе имеют лишь одинарные связи, и цепочка углерода полностью насыщена атомами водорода). Высокая доля насыщенных жиров содержится в животных жирах и продуктах из них. Насыщенные жиры при употреблении в пищу приводят к увеличению содержания *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), не влияют на содержание *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП).

Ненасыщенные жиры (жирные кислоты) делят на естественные и транс-жиры (сделанные руками человека). Естественные ненасыщенные жиры обладают способностью повышать содержание ЛПВП и снижать содержание ЛПНП. В свою очередь, их делят на мононенасыщенные (омега-9) и полиненасыщенные (омега-3 и омега-6). К последним относятся две незаменимые жирные кислоты — линолевая и линоленовая, они обязательно должны поступать в организм с продуктами питания. Особенно богаты жирными кислотами омега-3 такие продукты, как рыба, орехи, оливковое масло.

Транс-жиры представляют собой разновидность ненасыщенных жиров, находящихся в трансконфигурации, т.е. имеющих расположение углеводородных заместителей по разные стороны двойной связи «углерод—углерод». Транс-жиры приводят к снижению количества ЛПВП, повышению ЛПНП и способствуют формированию атеросклеротической бляшки. Согласно рекомендациям ВОЗ, их количество должно быть минимизировано в пищевом рационе ($<1\%$), оптимально если они вообще отсутствуют [8]. Большое количество транс-жиров содержится в высокообработанных (рафинированных) продуктах, которые получены путем фабрично-заводского процесса, благодаря чему продукт получает окончательную очистку или отделку (рафинирование). Таким образом, в процессе обработки натуральный продукт разделяется на составные части и нередко теряет значительное количество питательных веществ, что делает рафинированные продукты неполноценными с точки зрения «здорового питания» (рис. 2).

Соответственно диетические рекомендации выглядят следующим образом. Общее количество жиров в пищевом рационе должно составлять 15–30% от общей калорийности пищи в день, из них насыщенные жиры — менее 10%. Предлагается отдавать предпочтение ненасыщенным естественным жирам, включая полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (1–2%), полиненасыщенные жирные кислоты омега-6 (5–8%) и оставшиеся мононенасыщенные жирные кислоты омега-9.



Рис. 2. Многообразие жиров, которые поступают в организм человека с пищей. Примеры продуктов с насыщенными и ненасыщенными жирами, включая транс-жиры.

Примечание. Примеры продуктов, которые поступают в организм человека и содержат разнообразные жиры. Насыщенные жиры содержатся в следующих продуктах: 1 — масло, 2 — мясо, 3 — корейка, 4 — сыр. Ненасыщенные жиры подразделяют на естественные и транс-жиры. Примеры продуктов, которые содержат естественные жиры: 5 — авокадо, 6 — свежая рыба, 7 — орехи, 8 — оливковое масло. Примеры продуктов, которые содержат транс-жиры: 9 — маргарин, 10 — картофель-фри.

Fig. 2. Variety of dietary fat in human food. Examples of products with saturated and unsaturated fats, including trans-fats.

Note. Examples of products which enter a human body and contain different types of fat. Saturated fats content in the following products: 1 — oil, 2 — meat, 3 — brisket, 4 — cheese. Unsaturated fats are subdivided to natural and trans-fats. Examples of products, containing natural fats: 5 — avocado, 6 — fresh fish, 7 — nuts, 8 — olive oil. Examples of products which contain trans-fats: 9 — margarine, 10 — French fries.

Необходимо избегать употребления транс-жиров, которые должны составлять в пищевом рационе по рекомендации ВОЗ менее 1% (рис. 3).

Источниками омега-3 и омега-6 жирных кислот служат жирные сорта рыбы — форель, тунец, лосось, палтус, скумбрия и др., овощи и бобовые — брокколи, цветная капуста, шпинат, фасоль, нерафинированные растительные масла (холодного отжима), орехи, семена льна, пророщенная пшеница и т.д. Мононенасыщенная омега-9 жирная кислота (олеиновая) в большом количестве содержится в оливковом масле, орехах, семенах (подсолнух, кунжут, тыква).

Полноценное питание предполагает употребление в пищу всех видов жиров в правильном соотношении (см. выше). Качество продуктов имеет важное значение, предпочтение отдается свежей морской рыбе, сырым и вымоченным орехам (но не жареным), растительному маслу «extra virgin».

Белки — основные структурные компоненты всех клеток человеческого тела. Они выполняют и другие важные функции: обеспечивают в орга-

низме транспорт различных соединений, выступают в качестве гормонов, ферментов, антител (иммунная защита) и многое другое. Белкам придается большая роль в поддержании целостности клеток и их нормальном функционировании, здоровья организма в целом и его нормальной репродуктивной функции. Если масса тела человека составляет 70 кг, то она включает 11 кг белка, половина которого (~43%) приходится на скелетные мышцы. На другие структурные компоненты (кожа, кровь) приходится 15% от его общего количества; метаболически активные внутренние органы, такие как печень и почки, содержат около 10% белка, мозг, легкие — около 30%.

Белки — это высокомолекулярные соединения, их структурными компонентами являются аминокислоты, по содержанию которых белки делят на биологически *полноценные* (содержат незаменимые, т.е. не синтезируемые в организме, попадающие только с пищей аминокислоты) и *неполноценные* (не содержат незаменимых аминокислот). Незаменимые аминокислоты для взрослого человека представлены валином, изолейцином, лейцином, лизином, метионином, треонином, триптофаном, фенил-

аланином. В структуру аминокислот входит аминогруппа или азотистая группа. Содержание азота в пищевом белке составляет 16% от его веса. Для нормального течения процессов жизнедеятельности организм должен быть обеспечен необходимым количеством усвояемого азота и поддерживать азотистое равновесие, т.е. состояние, при котором количества вводимого и выводимого азота одинаково. Поэтому метаболизм азота часто рассматривается в качестве синонима метаболизма белков.

Существует широкий диапазон изменения суточного рациона потребления белка, к которому организм способен адаптироваться без отклонений в своей жизнедеятельности. Однако при хронических заболеваниях или других патологических состояниях потребности организма в аминокислотах или углеводе могут восполняться за счет метаболизма собственного белка, а не поступающего с пищей. При этом краткосрочный дефицит поступающего с пищей белка будет восполняться за счет белковых компонентов внутренних органов, долгосрочный — за счет белка скелетных мышц.



Рис. 3. Рекомендуемые соотношения употребления различных видов жиров (30% от общего дневного количества калорий)

Примечание. Общее количество жиров в пищевом рационе — 30% от общей суточной калорийности пищи, из них насыщенные жиры — менее 10% (пример — натуральное мясо), ненасыщенные жиры — около 20% (пример — авокадо). Рекомендуется избегать продуктов, содержащих транс-жиры (пример — картофель-фри), их количество в пищевом рационе должно составлять менее 1%

Fig. 3. Recommended ratio for consumption of different types of fat (30% of the total day caloric load).

Note. Total quantity of dietary fat - 30% of the total daily caloric food load, of them saturated fat: under 10% (e.g.: natural meat), unsaturated fats — approximately 20% (e.g. - avocado). It is recommended to avoid the products containing trans-fats (e.g.: French fries), their quantity in a diet should be under 1%

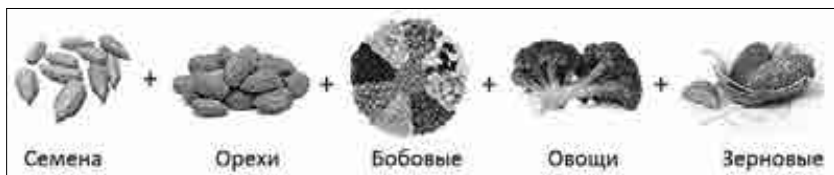


Рис. 4. Комбинированные белки

Примечание. Растительные белки не содержат всех необходимых человеку незаменимых аминокислот, но решить проблему можно путем их комбинации, например, включать в пищевой рацион семена, орехи, бобовые, зерновые и овощи. Комбинированные белки включаются в метаболизм как полноценные белки

Fig. 4. Combine proteins

Note. Plant proteins do not contain all essential aminoacids necessary for the human body, but to solve the issue it is possible to include their combination in a diet, e.g.: seeds, nuts, bean, grain and vegetables. Combine proteins are included into metabolism as complete proteins

Белки, поступающие с пищей, делятся на растительные и животные. *Животные белки*, такие как рыба, яйца, мясо, творог, молоко, содержат все незаменимые аминокислоты, в то время как растительные этим свойством не обладают, но решить проблему можно путем комбинирования различных продуктов (рис. 4) и употребления в пищу животных белков несколько раз в неделю. *Растительные белки* содержатся в бобовых (фасоль, чечевица, горох, соя), орехах, семенах подсолнуха, тыквы; фруктах и сухофруктах (курага, чернослив, бананы, вишня, папайя, киви), овощах (картофель, белокочанная капуста, сладкий перец, редис), шампиньонах и крупах.

В растительных белках больше пищевых волокон, меньше жирных кислот, особенно насыщенных, в сравнении с животными белками (рис. 5). Диета западного стиля богата животными белками, в том числе высокопереработанными (сосиски, колбасы и т.п.), последние содержат еще и большое количество соли, что способствует повышению артериального давления.

Молочные продукты. Сто лет назад русский ученый, лауреат Нобелевской премии и профессор Пастеровского института в Париже Илья Мечников выдвинул теорию о том, что бактерии молочной кислоты способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» может быть подавлена с помощью модификации кишечных бактерий и замены протеолитических микробов (например, *Clostridium*), производящих токсические вещества (фенолы, индолы и аммиак после переваривания белков), на полезные микроорганизмы. Роль микробиоты сегодня изучается в патогенезе целого ряда заболеваний и состояний — ожирения, НАЖБП, цирроза печени и его осложнений, заболеваний кишечника, атеросклероза и т.д. Одна из важнейших функций кишечных микроорганизмов — ферментация (расщепление неперевариваемых компонентов пищи, в частности углеводных пищевых волокон), в результате чего вырабатываются конечные продукты их метаболизма — молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты,

которые обладают полезными для организма свойствами.

В 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stillwell впервые был введен термин «пробиотики» [9]. В противоположность антибиотикам пробиотики были описаны как микробные факторы, которые стимулируют рост других микроорганизмов и могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. Часто в качестве пробиотиков используются штаммы лактобактерий и бифидобактерий. Тем не менее, важно понимать, что конкретный эффект на здоровье человека может быть приписан только конкретно исследуемому



Рис. 5. Сравнение растительных и животных белков
Fig. 5. Comparison of plant and animal protein

штамму (штаммам), но не видам и не целой группе бактерий молочной кислоты или другим пробиотикам в целом. В научном сообществе существует согласованная номенклатура микроорганизмов — например, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus rhamnosus* GG или *Bifidobacterium animalis* DN173010

Совет по сельскохозяйственным наукам и технологиям обращает внимание на то, что производителям продуктов рекомендуется указывать класс, вид и штамм каждого пробиотика, а также количество жизнеспособных клеток в каждом штамме, остающееся до срока реализации продукта. Более того, имеются практические рекомендации для проверки научных доказательств функциональных качеств и безопасности пробиотиков в пищевых продуктах, сформулированные рабочей группой FAO (Федеральное агентство по пищевым и лекарственным препаратам США)/ВОЗ в 2002 г. Наиболее распространенными формами пробиотиков служат молочные продукты и продукты, усиленные пробиотиками. В качестве примеров пробиотических штаммов можно привести доступную в РФ серию кисломолочных продуктов «Активиа» (производитель Danone), штамм *Bifidobacterium animalis* DN173010, и «Actimel» (производитель Danone), штамм *Lactobacillus casei* DN-114001.

Основными критериями для пробиотических продуктов служат следующие. Пробиотик должен быть:

- 1) определен по классу и штамму — исследования специфических пробиотических штаммов не могут применяться к любому продукту, заявленному как пробиотик;
- 2) живым;
- 3) получен в адекватной дозе к концу срока реализации (с минимальной вариабельностью между партиями товара);
- 4) обладать эффективностью, доказанной контролируемыми исследованиями на пациентах.

Так, например, серия «Активиа» представляет собой пробиотический кисломолочный продукт, содержащий две заквасочные культуры и 1 специальный пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173010, названный *Bifidus ActiRegularis*. К концу срока реализации «Активиа» содержит 10^8 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц/мл) *B. ActiRegularis*. Подтверждением тому, что пробиотики остаются живыми в процессе тонкокишечного транзита служит исследование Н. Duez и соавт. [10], в котором методом иммуноблоттинга доказано определение штамма *Bifidobacterium animalis* DN-173010 в образцах фекалий человека.

Существует мнение, что некоторые штаммы пробиотиков эффективны для повышения иммунного ответа. Непрямые доказательства этого были получены в исследованиях, направленных на профилактику острых инфекционных заболеваний (например, зимняя эпидемия гриппа), и в работах, оценивающих эффект вакцинации [11, 12].

Таким образом, можно заключить, что пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм и соперничество с потенциальными патогенами.

Все принципы здорового питания объединяет в себе средиземноморская диета, которая впервые была описана в 1960-х годах А. Keys [13] как стиль питания с низким содержанием насыщенных жиров и высоким содержанием растительных масел, распространенный в основном в Греции и Южной Италии. Приверженность такой диете приводила к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с диетой западного стиля [14].

В настоящее время средиземноморская диета определяется как рацион, в основе которого лежит употребление большого количества овощей, фруктов, цельнозерновых злаков, бобовых и орехов. Животные жиры заменяют оливковым маслом первого отжима, которое используется для приготовления пищи и добавления к готовым блюдам. Вместо соли применяют большое количество специй. Употребление красного мяса допускается не чаще нескольких раз в месяц, рыбы и птицы — не реже 2 раз в неделю, яиц — в небольших количествах, немного красного вина.

По данным исследования EPIC, средняя калорийность рациона при средиземноморской диете составляет 2331 ± 360 ккал/сутки, из них 37% энергии поступает из жиров, 19% ($58,4 \pm 11,9$) приходится на мононенасыщенные жиры, 5% ($14,6 \pm 2,9$) — на полиненасыщенные, 9% — на

насыщенные, соотношение количества мононенасыщенных жиров к количеству насыщенных составляет $2,0 \pm 0,5$; 43% энергии поступает из углеводов, 15% — из белков [15].

Исследования показали, что средиземноморская диета снижает уровень липопротеинов низкой плотности, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность, уменьшает также заболеваемость раком (в частности раком молочной железы), болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера.

Большинство научных организаций в мире поощряют здоровых взрослых следовать основным принципам средиземноморской диеты для профилактики хронических заболеваний [16]. Однако нужно также помнить о том, что лица с избыточной массой тела должны худеть и соблюдать все необходимые для этого условия.

Сейчас стоит вернуться к нашему пациенту и остановиться на проблеме его жизненного прогноза. Жизненный прогноз определяется рисками, которые несет в себе морбидное ожирение. Что сказать пациенту? Ему необходимо дать конкретные рекомендации по изменению стиля жизни и питания, а также мотивировать его на данный шаг, контролировать на этом пути и поддерживать.

Прежде всего нужно рассчитать энергетическую потребность суточного пищевого рациона пациента (суточную калорийность) с учетом пола, возраста и образа жизни. Суточная калорийность = основной обмен веществ $\times$ интенсивность физической нагрузки. Коэффициенты интенсивности физической нагрузки указаны в табл. 1.

Интенсивность — это темп занятий физической активностью или величина усилий, необходимых для осуществления какого-либо вида физической деятельности. Ее можно охарактеризовать словами «насколько напряженно работает человек для выполнения определенного вида активности». Физическая активность людей варьирует по степени интенсивности. Интенсивность физической активности зависит от имеющегося у человека опыта в выполнении физических упражнений и относительного уровня его физического состояния. Поэтому приведенные ниже параметры служат лишь примером и нуждаются в дифференциальном подходе.

1. Низкая физическая активность — преимущественно сидячий образ жизни.

2. Физическая активность умеренной интенсивности требует умеренных усилий и заметно увеличивает частоту сердечных сокращений. Примеры упражнений умеренной интенсивности — быстрая ходьба, танцы, работа в саду, работа по дому и хозяйству, активные игры и спортивные занятия с детьми/прогулки с домашними животными и т.п.

3. Физическая активность высокой интенсивности требует больших усилий и приводит к уча-

щенному дыханию и значительному увеличению частоты сердечных сокращений. Примеры упражнений высокой интенсивности — бег, энергичный подъем в гору, быстрая езда на велосипеде, аэробика, быстрое плавание, спортивные соревнования и игры (например, футбол, волейбол, хоккей, баскетбол) и др.

Для расчета основного обмена у нашего пациента мы можем использовать специальный калькулятор, куда вводятся его рост, масса тела и возраст [17], при этом физическая активность оценивается как низкая (в настоящее время преимущественно сидячий образ жизни, перемещения на машине). Энергетическая потребность для обеспечения жизнедеятельности организма составляет 2600 ккал/сутки. Делаем поправку на низкую физическую активность, т.е. умножим 2600 на коэффициент 1,2 и получим 3000 ккал/сутки. Уменьшаем эту величину согласно рекомендациям ВОЗ как минимум на 600 ккал и получаем цифру 2400 ккал в сутки. Теперь нужно обсудить с пациентом образ его жизни: даем рекомендацию воспринимать еду как процесс, часть стиля жизни — никогда не есть стоя, получать от еды удовольствие, готовить пищу вместе с близкими людьми, что укрепляет взаимоотношения.

Перечень продуктов, которые необходимы в данном конкретном случае, перечислены в табл. 2.

Средние размеры порций: хлеб 25 г, картофель 100 г, паста готовая 50–60 г, овощи 100 г, яблоко 80 г, банан 60 г, апельсин 100 г, дыня 200 г, виноград 30 г, йогурт или молоко 1 чашка, 1 яйцо, мясо 60 г, приготовленная фасоль 100 г [11]. Общий вид диеты соответствует пирамиде питания при средиземноморской диете (рис. 6).

Посоветуем пациенту создать «здоровую» тарелку: половину ее должны занимать разноцветные овощи (сладкий перец, томаты, брокколи, цветная капуста, кабачки, баклажаны), они содержат все необходимые нутриенты; вторая половина должна быть разделена на две равные части, одна часть — цельнозерновая пища, оставшаяся часть — белковая пища. Напомним о необходимости пить воду с каждой едой. Питье воды перед едой профилактирует переедание.

Таблица 1

Коэффициенты интенсивности физической нагрузки

Уровень физической активности	Коэффициент
Низкая или отсутствует	1,2
Невысокая	1,375
Умеренная	1,55
Высокая	1,725
Экстремально высокая (2 тренировки в день и более)	1,9

Таблица 2

Рекомендации Mediterranean Diet Foundation [16]

Продукты	Частота употребления
Оливковое масло	Каждый прием пищи
Овощи	2 или более порции в каждый прием пищи
Фрукты	1–2 порции в каждый прием пищи
Хлеб и злаки	1–2 порции в каждый прием пищи
Бобовые	2 или более порции в неделю
Орехи	1–2 порции в день
Рыба/морепродукты	2 или более порции в неделю
Яйца	2–4 порции в неделю
Птица	2 порции в неделю
Молочные продукты	2 порции в день
Красное мясо	Менее 2 порций в неделю
Сладости	Менее 2 порций в неделю
Красное вино	Умеренно, если нет противопоказаний, необходимо проконсультироваться с врачом



Рис. 6. Пирамида питания: средиземноморская диета

Примечание. Хлеб, злаки, макаронные изделия: 1–2 порции в каждый прием пищи; овощи: 2 и более порций в каждый прием пищи; фрукты: 1–2 порции в каждый прием пищи; оливковое масло: каждый прием пищи; бобовые: 2 и более порций в неделю; орехи, семечки: 1–2 порции в день; молочные продукты, сыры: 2 порции в день; рыба и морепродукты: 2 и более порций в неделю; яйца: 2–4 порции в неделю; птица – 2 порции в неделю; красное мясо – менее 2 порций в неделю, сладости – менее 2 порций в неделю

Fig. 6. Nutritional pyramid: Mediterranean diet

Note. Bread, cereals, pasta: 1-2 portions per meal; vegetables: 2 and more portions per meal; fruit: 1-2 portions per meal; olive oil: each meal; beans: 2 and more portions per week; nuts, sunflower seeds: 1-2 portions per day; dairy products, cheese: 2 portions per day; fish and seafood: 2 and more portions per week; eggs: 2-4 portions per week; chicken - 2 portions per week; red meat - less than 2 portions per week, sweets - less than 2 portions per week

Важно правильно делать покупки в супермаркете. Желательно иметь список продуктов, которые нужны. Например, брокколи, баклажаны, сладкий перец, лук, чеснок, помидоры, лимоны, апельсины, яблоки, форель, цельнозерновой хлеб, грецкие

орехи, йогурт, молоко и др. Не стоит приобретать много расфасованных товаров, предпочтение следует отдавать натуральным продуктам, чтобы готовить пищу самим. В этом случае точно известно, что и в каком количестве мы туда положили.

Таблица 3

Состав йогурта «Активиа натуральный»

Состав	Пищевая ценность	Энергетическая ценность
Нормализованное молоко, восстановленное молоко из сухого молока, йогуртовая закваска, бифидобактерии <i>ActiRegularis</i>® Содержание молочнокислых микроорганизмов — не менее 1×10^7 КОЕ/г Количество бифидобактерии <i>ActiRegularis</i>® — не менее 1×10^8 КОЕ/г	На 100 г: жира — 3,5 г; белка — 4,8 г; углеводов — 7,2 г	На 100 г: 80 ккал/334 кДж

При покупке йогуртов и других молочных продуктов стоит внимательно прочитать этикетку, где есть информация о количестве добавленного сахара, содержании полезных микроорганизмов, сроке годности, содержании углеводов, белков и жиров, а также микронутриентов и калорийности. Если использовать в качестве примера йогурт «Активиа натуральная», то важно отметить, что данный продукт не содержит добавленный сахар и обладает многими полезными свойствами (табл. 3).

Не рекомендуется останавливаться около прилавков с высокопереработанными продуктами. Если наш пациент привык к еде в перерывах между основными приемами пищи и использует для этого кондитерские изделия (шоколадные батончики, булочки, пирожные и т.п.), то желательно постепенно сменить эту привычку на легкую закуску овощами, фруктами, йогуртом. Разумно приготовить себе ланч накануне и взять его на следующий день на работу. Приготовление пищи — это увлекательный творческий процесс, возможности для правильного и полезного питания практически безграничны.

Очень важный аспект, в разговоре с пациентом — физическая активность. Согласно рекомендациям ВОЗ, она должна составлять не менее 30 минут интенсивной ходьбы 5 раз в неделю. Аргумент «не хватает времени» не представляется убедительным. Подчеркнем, что если мы считаем что-то критически важным, то время всегда найдется. Соответственно дефицит времени можно приравнять к дефициту мотивации.

И наконец — контроль и поддержка. Посоветуем пациенту записывать все, что он ест и регулярно показывать врачу свой пищевой дневник, чтобы вместе его обсуждать и корректировать. Не следует критиковать пациента, если он что-то делает не так. Мотивация и терпение — залог успеха.

Заключение

Необходимо задуматься и уделить внимание тому, что существуют факторы, которые могут дать пациенту/индивидууму дополнительные годы активной и плодотворной жизни. Одним из таких факторов служит «правильная» еда. Однако нет ничего более сложного в соблюдении «правильной» еда и физическая активность. Мы сочли целесообразным обсудить те принципы «правильного» или «здорового» питания, которые являются универсальными и подходят практически всем пациентам с избыточной массой тела/ожирением. Они помогут также здоровым людям обеспечить себе активное долголетие путем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и многих других расстройств.

Благодарность. Авторы искренне благодарят академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина за ценные замечания при подготовке статьи.

Acknowledgment. Authors acknowledge valuable comments by academician of the Russian Academy of Sciences, professor V.T. Ivashkin.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Danone».

Conflict of interest. The article is presented with support of the «Danone» company.

Список литературы/References

- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J., Qizilbash N., Collins R., Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 28; 373(9669):1083-96.
- <http://weekjournal.ru/society/29815/>
- Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(5):36-41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective out-patient diagnosis of diffuse liver diseases. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(5):36-41.]

4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов Т.И., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6):31-41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov T.I., Ushakova T.I. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at out-patient and polyclinic practice in the Russian Federation: DIREG 2 study results. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(6):31-41.]
5. www.cardioprevent.ru
6. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R., Fava J.L., Wing R.R. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51(1):121-9.
7. Moscatiello S., di Luzio R., Bugianesi E., Suppini A., Hickman I., di Domizio S., Grave R.D., Marchesini G. Cognitive-behavioral treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A propensity score-adjusted observational study. http://amsacta.unibo.it/3096/1Obesity_2011_19763_70.pdf
8. Guideline: Sugar intake for adult and children. Geneva: World Health Organization, 2015, http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/
9. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science 1965; 12; 147(3659):747-8.
10. Duez H., Pelletier C., Cools S., Aissi E., Cayuela C., Gavini F., Bouquelet S., Neut C., Mengaud J. A colony immunoblotting method for quantitative detection of a *Bifidobacterium animalis* probiotic strain in human faeces. J Appl Microbiol 2000; 88(6):1019-27.
11. Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S., Antoine J.M. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: A randomised, controlled pilot study. J Nutr Health Aging 2003; 7(2):75-7.
12. Winkler P., de Vrese M., Laue Ch., Schrezenmeier J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43(7):318-26.
13. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. Am J Clin Nutr 1995; 61(Suppl. 6): 1321-23.
14. Martínez-González M.A., Sánchez-Villegas A. The emerging role of mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: Monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? Eur J Epidemiol 2004; 19:9-13.
15. Davis C., Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. Nutrients 2015; 7:9139-53.
16. <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/mediterranean-diet/art-20047801>
17. http://www.al-nasir.com/www/PharmCalc/exec_calc.php? ID=bmr

Клинические задачи

Клиническая задача № 1

26-летний мужчина жалуется на кровавую диарею, неотложные позывы на дефекацию, ознобы и профузный пот. Диарея усиливалась в течение последних 4 недель и самочувствие резко ухудшилось. Пациент курит на протяжении 8 лет.

Состояние удовлетворительное. При пальпации живота отмечается умеренная болезненность в околопупочной области. Напряжение мышц живота и симптом Щеткина—Блюмберга не определяются. Гемоглобин 120 г/л, лейкоциты $11,3 \times 10^9$ /л, СОЭ 38 мм/ч.

При колоноскопии видны области воспаления с легкой ранимостью слизистой оболочки, ее бугристостью и глубокими изъязвлениями, расположенные на протяжении толстой кишки. Места воспаления разделены относительно сохраненными участками слизистой оболочки. Слизистая прямой и подвздошной кишки выглядит нормальной. Гистологическое исследование биоптатов, взятых из воспаленных зон, указывает на колит с умеренной активностью. Гранулемы не обнаружены.

Вопрос. Назовите наиболее вероятный диагноз:

- А. Болезнь Крона
- В. Язвенный колит
- С. Микроскопический колит
- Д. Иерсиниозный энтероколит
- Е. Ишемический колит

Клиническая задача № 2

26-летняя женщина госпитализирована для обследования после перенесенного эпизода остановки сердца. Была быстро реанимирована с помощью наружного автоматического дефибриллятора. Начальный ритм представлял желудочковую фибрилляцию. Пациентка не курит, не употребляет наркотики и до этого эпизода чувствовала себя хорошо. Предшествующие медицинские осмотры не указывали на какую-либо патологию. В семье никто не страдает заболеваниями сердца и сосудов.

При физикальном исследовании выслушивается ранний систолический шум вдоль левого края грудины с громкостью 2/4. На эхокардиограмме толщина межжелудочковой перегородки составляет 3,2 см (норма <1,1 см).

Вопрос. Какие терапевтические вмешательства могут улучшить жизненный прогноз?

- А. Септальная миектомия
- В. Прием β -блокаторов
- С. Имплантация кардиовертер-дефибриллятора
- Д. Отказ от напряженной физической нагрузки

Клиническая задача № 3

50-летний мужчина обследуется по поводу плохо контролируемой гипертензии. Последние 12 лет артериальное давление у него остается в диапазоне 150/105–170/105 мм рт. ст. несмотря на прием различных гипотензивных препаратов. Пациент плохо переносит физическую нагрузку, испытывает слабость и часто засыпает днем. Принимает атенолол 50 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, гидрохлоротиазид 25 мг/сут. При осмотре: избыточная масса тела, лицо одутловатое. АД 168/110 мм рт. ст.

Лабораторные данные: глюкоза 5,66 ммоль/л, азот мочевины 7 ммоль/л, креатинин 123,8 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, бикарбонаты 25 ммоль/л, холестерин 5,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 0,96 ммоль/л.

Вопрос. Какова наиболее вероятная причина резистентной гипертензии?

- А. Реноваскулярная гипертензия
- В. Первичный гиперальдостеронизм
- С. Феохромоцитома
- Д. Сахарный диабет 2-го типа
- Е. Синдром ночного апноэ

Обсуждение клинической задачи № 1

У пациента колит с морфологическими признаками идиопатического воспалительного заболевания кишки. Колоноскопия демонстрирует наличие областей с глубокими язвами, разделенными участками неизмененной слизистой оболочки. Прямая кишка не изменена. Указанные признаки более типичны для болезни Крона, чем для язвенного колита. Отсутствие терминального илеита и гранулем в биоптатах не исключает диагноз болезни Крона. Дополнительно следует учитывать фактор курения, что повышает риск развития последней.

Для язвенного колита характерен непрерывный воспалительный процесс с захватом слизистой оболочки *rectum*, чаще он диагностируется у бывших курильщиков и у некурящих.

Для микроскопического колита не характерно язвенное поражение толстой кишки. Наконец, анамнез жизни и заболевания пациента, а также результаты биопсии не дают оснований для постановки диагнозов инфекционного колита или ишемического колита.

Правильный ответ: А

Заключение

Болезнь Крона чаще встречается у курильщиков, тогда как язвенный колит — у бывших курильщиков и у некурящих.

К числу колоноскопических находок при болезни Крона относят регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемизированной слизистой), линейные язвы (язвы-трещины), афты. Таким образом, имеет место дискретный процесс в отличие от непрерывного при язвенном колите.

Колоноскопические изменения при язвенном колите включают распространенное воспаление слизистой оболочки с типичным вовлечением *rectum*. Глубокие язвы и дискретное поражение слизистой оболочки не характерны.

Обсуждение клинической задачи № 2

Эхокардиографические данные говорят о наличии гипертрофической кардиомиопатии. Лица, пережившие остановку сердца, которая была вызвана желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков без очевидной (устраняемой) причины, остаются в группе риска рецидива аритмии и сохраняют повышенную вероятность внезапной смерти. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор рассматривается как

метод выбора и имеет значительные преимущества по сравнению с антиаритмическими средствами.

Исследования также показали, что имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор у лиц с гипертрофической кардиомиопатией и высоким риском внезапной смерти сохраняет свои преимущества и в том случае, если пациент уже принимает β -блокаторы.

Миэктомия резервируется для больных с клинически явной обструкцией выходного тракта (наша пациентка была бессимптомна), однако не ясно, насколько улучшение оттока из левого желудочка влияет на благоприятный прогноз.

β -адреноблокаторы не улучшают прогноз.

При гипертрофической кардиомиопатии следует избегать напряженной физической нагрузки, но как это сказывается на выживаемости, остается пока без ответа.

Правильный ответ: С

Заключение

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор снижает риск внезапной смерти у лиц, переживших остановку сердца, вызванную желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков без явной устраняемой причины.

Обсуждение клинической задачи № 3

Синдром ночного апноэ (СНА) повышает риск развития как резистентной гипертензии, так и сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Патогенез СНА сопряжен с избыточной массой тела, инсулиновой резистентностью и повышенной задержкой натрия. Такие больные (преимущественно мужчины с избыточной массой тела) жалуются на слабость и могут засыпать на работе или при вождении автомобиля. Пациенты с СНА демонстрируют повышенную активность симпатической нервной системы, что наблюдается также у тучных людей. Нередко гиперкатехоламиновый статус сочетается с инсулиновой резистентностью и низкой толерантностью к глюкозе.

Реноваскулярная гипертензия также может быть резистентной, но реже, чем при СНА. Атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия чаще развивается у более пожилых пациентов, тогда как фибромускулярная дисплазия доминирует у молодых женщин.

Первичный гиперальдостеронизм служит причиной резистентной гипертензии в 10% случаев. Этот синдром маловероятен у пациента, принимающего гидрохлоротиазид и имеющего нормальный уровень калия.

Феохромоцитома — редкая причина гипертензии. При этом синдроме вследствие избыточной продукции катехоламинов клиническая симптоматика может включать сердцебиение, диафорез, тремор, гиперемию лица, головную боль. Феохромоцитома у данного больного входит в круг дифференциального диагноза, однако СНА более вероятен, поскольку он чаще встречается и сопряжен с тучностью.

У пациента высокий риск развития сахарного диабета, но уровень натощаковой глюкозы снимает этот диагноз. Сахарный диабет нередко сочетается с гипертензией, однако не рассма-

тривается в качестве причины резистентности к терапии.

Правильный ответ: Е

Заключение

Ночное апноэ ассоциируется с резистентной гипертензией и наиболее распространено среди лиц с ожирением.

Гипертензия, обнаруживаемая при СНА, может быть обусловлена инсулиновой резистентностью, повышенной активностью симпатической нервной системы и повышенной задержкой натрия.