ISSN 1727-2378
Издается с 2002 года
Включен в Перечень ВАК

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Асфольд Иванович Парфёнов

Интервью с профессором, заведующим отделом патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра
читайте на с. 4–5

Авторы номера

Шишин К. В.
Недолужко И. Ю.
Индейкина Л. Х.
Парфёнов А. И.
Винокурова Л. В.
Агафонов М. А.
Минушкин О. Н.
Масловский Л. В.
Быстровская Е. В.
Ким В. А.
Прашнова М. К.
Райхельсон К. Л.
Рустамханова Г. Р.
Власова Н. А.
Крумс Л. М.
Ручкина И. Н.
Лычкова А. Э.
Карлов А. В.
Михайлянц Г. С.
Поздняков С. В.
и другие

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 2 (103), 2015
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
В 2 ЧАСТЯХ. ЧАСТЬ I

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гастроэнтерология № 2 (103) — 2015 год. Часть I

Главный редактор журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология

ЩЕРБАКОВ П. Л.,
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

Редакционный совет журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология

БАКУЛИН И. Г.,
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

БОРДИН Д. С.,
д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

ВЕСЕЛОВ В. В.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва

КУЗЬМИН-КРУТЕЦКИЙ М. И.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НЕЧИПАЙ А. М.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

ОСИПЕНКО М. Ф.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

РУСТАМОВ М. Н.,
к. м. н., доцент, УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

СТАРКОВ Ю. Г.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва

ЦУКАНОВ В. В.,
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск

ШЕПТУЛИН А. А.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

COSTAMAGNA GUIDO,
MD, Prof., Instituto di Clinica e Terapia Chirurgica, Universita Cattolica del S.Cuore, Rome, Italy

DEVIERE JACQUES,
MD, Prof, Departament of Gastroenterology and Hepato-Pancreatology, Universite Libre des Bruxelles, Brussels, Belgium

DITE PETR,
MD, Prof., President of Czech Gastroenterological Society, Interni gastroenterologicka klinika FNMU, Brno, Czech Republic

MALFERTHEINER PETER,
MD, Prof., Professor of Medicine and chairman of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Otto-v.-Guericke-University, Magdeburg, BRD

MEGRAUD FRANCIS,
Prof., INSERM Laboratoire de Bacteriologie - C.H.U. Pellegrin Bordeaux cedex – France

O'MORAIN COLM,
MSc, MD, Prof., MRIA President , Trinity College Dublin, Faculti of Health Sciences College Green, Dublin 2, Ireland

SERGEY V. KANTSEVOY,
MD, Prof., PhD Direktor of Therapeutic Endoscopy, professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine

YAMAMOTO HIRONORI,
MD, Prof. Gastroenterology and Endoscopy Center, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Щербаков Петр Леонидович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

Дорогой читатель!

В Ваших руках необычный выпуск журнала «Доктор.Ру». Его традиционный образ сохранен, но в тематическом профиле произошло серьезное изменение: гастроэнтерология, до недавнего времени объединявшаяся с педиатрией, стала единственной заглавной тематикой. Как и педиатрия, гастроэнтерология занимает одну из ведущих позиций в здравоохранении, и поэтому было принято решение разделить эти два направления, посвятив каждому из них отдельные выпуски.

В состав редакционного совета журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология вошли как российские, так и зарубежные ведущие специалисты. Благодаря такому сотрудничеству информация, которую Вы, дорогой читатель, найдете на страницах тематических выпусков, будет наиболее актуальной и полезной.

В данном номере опубликовано интервью с профессором, заслуженным врачом РФ, заведующим отделом патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра Асфольдом Ивановичем Парфёновым. За годы работы он внес существенный вклад в изучение процессов, протекающих в кишечнике в норме и при патологических состояниях. Его монография «Энтерология» была удостоена премии Правительства Москвы. А. И. Парфёнов воспитал целую плеяду учеников, работы которых также публикуются в данном журнале.

В номере собраны статьи, посвященные заболеваниям различных отделов желудочно-кишечного тракта. Вы найдете здесь материалы, содержащие сведения о новых высокотехнологичных методах диагностики и лечения, патогенезе болезней, а также данные экспериментальных исследований и результаты применения разработок, находящихся на передовых рубежах современной науки и техники. Надеемся, что эта информация будет полезной не только специалистам-гастроэнтерологам, но и представителям других специальностей.

Хочется обратить Ваше внимание, что во второй части выпуска «Доктор.Ру» Гастроэнтерология № 2 (103), 2015 будут представлены научные труды прошедшей в марте традиционной сессии Московского клинического научно-практического центра, основанного на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

ACADEMIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Doctor.Ru

No. 2 (103) — 2015
GASTROENTEROLOGY. PART I

INTERVIEW

4–5 Prof. A. I. Parfenov: "Without understanding anatomy and physiology, intestinal disorders would be very boring"

GASTROENTEROLOGY

6–10 **HybridAPC: New Technique of Argon-Plasma Coagulation in Treating Barrett's Esophagus.**
K. V. Shishin, I. Iu. Nedoluzhko, D. S. Bordin, N. A. Kurushkina, S. S. Kazakova, D. L. Rotin

11–13 **Bile Acids: Metabolism and Role in Cholerrheic Diarrhea.**
L. Kh. Indeikina, A. I. Parfenov, L. M. Krums, E. A. Sabelnikova, S. Iu. Silvestrova, A. V. Petrakov

14–18 **Biliary Insufficiency in Chronic Pancreatitis of Different Etiologies.**
L. V. Vinokourova, M. A. Agafonov, G. G. Varvanina, E. V. Tkachenko, E. A. Dubcova, S. G. Shustova

19–24 **Efficacy of Injectable and Oral Formulations of Proton-Pump Inhibitor in Patients with Pancreatitis.**
O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, A. E. Evsikov, O. F. Shaposhnikova, M. S. Makarova

25–28 **Clinical Case: Challenges in Diagnosing Solid Pseudopapillary Pancreatic Neoplasia.**
E. V. Bystrovskaya, V. A. Kim, Yu. N. Orlova, K. K. Noskova, O. V. Paklina, M. A. Koshkin

29–33 **Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Absolute Risk of Bone Fractures in Patients With Autoimmune Liver Diseases.**
M. K. Prashnova, K. L. Raikhelson, A. A. Borisov, N. V. Marchenko, A. Yu. Baranovskiy

34–40 **Hepatoprotective Therapy in Optimizing Treatment Strategies for Mycoses.**
G. R. Rustamkhanova, N. A. Vlasova, Z. R. Khismatullina, L. P. Faizova

41–43 **Enteropathy Associated with Common Variable Immunoglobulin Deficiency.**
L. M. Krums

44–48 **Secondary Lactase Deficiency and Impact of Small-Intestinal Microflora on Electrical and Motor Activity of Intestinal Smooth Muscles.**
I. N. Ruchkina, A. E. Lychkova, N. A. Fadeeva, P. L. Shcherbakov, O. V. Knyazev

49–51 **Role of Dyssynergic Defecation in Pathogenesis of Chronic Constipation.**
A. V. Karlov, A. I. Parfenov

52–54 **Experimental Post-Hemicolectomy Syndrome.**
G. S. Mihailiyants, A. E. Lychkova, S. V. Pozdnyakov, A. O. Atroschenko, A. M. Puzikov

SYMPOSIUM

55–58 **Mechanisms Underlying Motility Problems in Functional Gastrointestinal Disorders: from Pathogenesis to Treatment.**
N. A. Agafonova

58–59 **Functional Dyspepsia.**
O. N. Minushkin

60–62 **Current Approaches to Treating Functional Gastrointestinal Disorders.**
E. P. Iakovenko

62 LIST OF ABBREVIATIONS

63–64 NEWS

Academic and Practical Peer-Reviewed Medical Journal Doctor.Ru Gastroenterology No. 2 (103) — 2015. Part I

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Gastroenterology

P. L. SHCHERBAKOV

Editorial Board
Doctor.Ru, Gastroenterology

I. G. BAKULIN
D. S. BORDIN
V. V. VESELOV
M. I. KUZMIN-KRUTETSKY
A. M. NECHIPAI
M. F. OSIPENKO
M. N. RUSTAMOV
IU. G. STARKOV
V. V. TSUKANOV
A. A. SHEPTULIN
COSTAMAGNA GUIDO
DEVIERE JACQUES
DITE PETR
MALFERTHEINER PETER
MEGRAUD FRANCIS
O'MORAIN COLM
SERGEY V. KANTSEVOY
YAMAMOTO HIRONORI

Journal Director
E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Science Editor:
G. Yu. Knorring

Project Manager
O. V. Elisova, redaktor@rusmg.ru

Associate Editor
O. P. Gagalchiy

Editorial Board
doctor.ru@rusmg.ru

Medical Director
G. Iu. Knorring, science@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
marketing@rusmg.ru
np@rusmg.ru
reklama@rusmg.ru

Office Manager
reception@rusmg.ru

Development Team
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

Journal layout and color scheme
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Journal Central Office:
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Printed by: OOO MORÉ Agency
Frequency: 16 issues a year
Circulation: 10, 000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гастроэнтерология № 2 (103) — 2015 год. Часть I

Включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Директор журнала Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Научный редактор Кнорринг Г. Ю., к. м. н.

Руководитель проекта Елисова О. В., к. м. н., redaktor@rusmg.ru

Ответственный редактор Гагальчий О. П.

Редакция doctor.ru@rusmg.ru

Медицинский директор Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru

Реклама marketing@rusmg.ru
np@rusmg.ru
reklama@rusmg.ru

Отдел развития Калинина А. О., obrazovanie@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото на обложке и с. 1, 4, 55, 58, 60 из архива «Доктор.Ру»

Адрес редакции 107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а, а/я 52. Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ». Периодичность: 16 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей. Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 2 (103) — 2015 ГОД
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ЧАСТЬ I

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 Профессор А. И. Парфёнов: «Без понимания анатомии, физиологии болезни кишечника были бы очень скучными»

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

6–10 **HybridAPC — новая технология аргоноплазменной коагуляции в лечении пищевода Барретта.**
Шишин К. В., Недолужко И. Ю., Бордин Д. С., Курушкина Н. А., Казакова С. С., Ротин Д. Л.

11–13 **Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи.**
Индейкина Л. Х., Парфёнов А. И., Крумс Л. М., Сабельникова Е. А., Сильвестрова С. Ю., Петраков А. В.

14–18 **Билиарная недостаточность при различных этиологических формах хронического панкреатита.**
Винокурова Л. В., Агафонов М. А., Варванина Г. Г., Ткаченко Е. В., Дубцова Е. А., Шустова С. Г.

19–24 **Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита.**
Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Евсиков А. Е., Шапошникова О. Ф., Макарова М. С.

25–28 **Трудности диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазии поджелудочной железы. Клинический случай.**
Быстровская Е. В., Ким В. А., Орлова Ю. Н., Носкова К. К., Паклина О. В., Кошкин М. А.

29–33 **Костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани и абсолютный риск костных переломов при аутоиммунных заболеваниях печени.**
Прашнова М. К., Райхельсон К. Л., Борисов А. А., Марченко Н. В., Барановский А. Ю.

34–40 **Гепатопротективная терапия в оптимизации лечебной тактики у больных микозами.**
Рустамханова Г. Р., Власова Н. А., Хисматуллина З. Р., Фаизова Л. П.

41–43 **Энтеропатия, ассоциированная с общей вариабельной гипогаммаглобулинемией.**
Крумс Л. М.

44–48 **Вторичная лактазная недостаточность и влияние микрофлоры тонкой кишки на электромоторную активность гладких мышц кишечника.**
Ручкина И. Н., Лычкова А. Э., Фадеева Н. А., Щербаков П. Л., Князев О. В.

49–51 **Место диссинергической дефекации в патогенезе хронического запора.**
Карлов А. В., Парфёнов А. И.

52–54 **Экспериментальный постгемиколэктомический синдром.**
Михайлянц Г. С., Лычкова А. Э., Поздняков С. В., Атрощенко А. О., Пузиков А. М.

СИМПОЗИУМ

55–58 **Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению.**
Агафонова Н. А.

58–59 **Функциональная диспепсия.**
Минушкин О. Н.

59–62 **Современные подходы к лечению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.**
Яковенко Э. П.

62 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

63–64 НОВОСТИ

«Без понимания анатомии, физиологии болезни кишечника были бы очень скучными»

Асфольд Иванович Парфёнов — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделом патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра. Автор 600 научных трудов. Под его руководством защищены пять докторских и десять кандидатских диссертаций. Является заместителем главного редактора журнала «Терапевтический архив». За заслуги перед отечеством награжден девятью медалями и двумя премиями города Москвы в области медицины

— Асфольд Иванович, на прошедшей 5–6 марта 2015 года гастросессии Московского клинического научно-практического центра (далее МКНЦ. — *Прим. ред.*) Вам было присвоено звание почетного профессора МКНЦ. Расскажите, пожалуйста, о Вашем пути к нему.

— Я окончил Военно-медицинскую академию в Ленинграде в 1961 году и был направлен в Камчатскую военную флотилию Тихоокеанского флота, где начал свою врачебную деятельность в должности начальника медицинской службы аварийно-спасательного судна, предназначенного для оказания помощи аварийным подводным лодкам. Но меня привлекала клиническая медицина. Вскоре удалось перевестись в военно-морской госпиталь, в терапевтическое отделение, и там я смог заниматься гастроэнтерологией, защитил кандидатскую диссертацию под руководством моих учителей Федора Ивановича Комарова и Цезаря Генриховича Масевича.

После десяти лет службы на Камчатке меня перевели в Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко. С помощью моего учителя Александра Александровича Жгуна, великолепного практического врача, прекрасно знавшего гастроэнтерологию и вообще клиническую медицину, я имел возможность глубоко вникать в тайны внутренних болезней.

В начале семидесятых годов познакомился с выдающимся физиологом академиком Александром Михайловичем Уголевым. Он был очень рад тому, что нашелся человек, который занялся изучением кишечного пищеварения и всасывания в тонкой кишке с использованием прямых перфузионных методов. С помощью этих методов удалось показать, какими возможностями обладает тонкая кишка у человека. Этой проблеме была посвящена моя докторская диссертация.

Следующим моим учителем был Анатолий Сергеевич Логинов, который в 1987 году пригласил меня в Центральный НИИ гастроэнтерологии заведовать отделением патологии тонкой кишки.

В те годы в нашей стране больным с патологией тонкой кишки ставили в основном два диагноза — хронический энтерит и энтероколит. Но в институте уже занимались проблемами целиакии, болезнью Крона и другими болезнями кишечника. Мы продолжили это направление: внедряли в практическую деятельность врачей представления о синдроме раздраженного кишечника, дисахаридазной недостаточности, многих других болезнях кишечника и их классификации в соответствии с современными знаниями.

— Спектр Ваших научных интересов поначалу касался только тонкой кишки, процессов всасывания и основных ее заболеваний?

— В этой области множество интересных тем. В первом ряду, конечно, глютенчувствительная целиакия, или глютеновая энтеропатия, — болезнь, связанная с непереносимостью хлебных злаков. Мы долго ее изучали и изучаем до сих пор, потому что оказалось, что это заболевание было известно только педиатрам, так как оно генетически детерминировано и возникает в раннем детстве, когда младенца отнимают от груди и переводят на обычное питание.

У взрослых это заболевание в нашей стране было почти не известно. Считалось, что нужно иметь специальные аппараты для выполнения биопсии тонкой кишки и так далее. Однако оказалось, что состояние тонкой кишки вполне отражают биоптаты слизистой оболочки, полученные из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки с помощью обычного эндоскопа. Благодаря стараниям заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук Ларисы Матисовны Крумс, моих учениц докторов медицинских наук Елены Анатольевны Сабельниковой и Раисы Борисовны Гудковой, а также Светланы Владимировны Быковой, Наталии Ивановны Полевой, Елены Алексеевны Албуловой целиакия в нашей стране стала известна врачам разных специальностей, так как коварство ее проявляется разнообразными аутоиммунными внекишечными манифестациями.

Мы начали очень глубоко заниматься проблемой воспалительных заболеваний кишечника, потому что язвенный колит, болезнь Крона — наиболее тяжелые нозологические формы, возникающие в любом, и особенно трудоспособном, возрасте. Изучаем и другие заболевания илеоцекальной области: болезни слепой кишки, баугиниевой заслонки...

— Какие наиболее перспективные направления Вы выделили бы в изучении воспалительных заболеваний кишечника?

— Самое интересное, наверное, это стволовые клетки. Выяснилось, что мезенхимальные и стромальные стволовые клетки представляют альтернативу самым современным средствам биологической терапии, например антителам к фактору некроза опухоли. Они ничуть не хуже, а в некоторых случаях даже лучше работают, производя хороший противо-

воспалительный эффект и способствуя достижению ремиссии. Изучение стволовых клеток — это уникальное направление в нашем институте. Оно разрабатывается заведующим отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника доктором медицинских наук Олегом Владимировичем Князевым и его сотрудниками.

Биологическая терапия дорогостоящая, каждое вливание обходится в несколько тысяч долларов. При этом курс может продолжаться неопределенно долго, но не всегда позволяет достичь желаемого результата. Государство оплачивает эту терапию. Мы имеем разрешение Минздрава на проведение строго ограниченного количества исследований с использованием мезенхимальных стволовых клеток, но пока не можем выполнить доказательные рандомизированные исследования, потому что для этого нужны дополнительные специальные разрешения. Надеюсь, дождемся их прежде, чем в мире все уже будет сделано. Ведь мы, по существу, были первыми.

К инновационным, как теперь называют, разработкам я бы отнес наши исследования функциональных заболеваний кишечника. Ведущий научный сотрудник Ирина Николаевна Ручкина, ближайшая моя помощница, выполнила и кандидатскую, и докторскую диссертацию по проблемам этих заболеваний. Работа началась с того, что в начале 1990-х годов она обследовала всех рабочих и инженерно-технических работников одного из заводов.

По результатам анкетирования у двадцати пяти процентов опрошенных были выявлены симптомы, характерные для функциональных заболеваний. Из них только пять процентов жаловались активно — это были больные, которым не помогало никакое лечение, они ходили из клиники в клинику, где им ставили разные диагнозы. Оказалось, что значительной части больных может требоваться даже помощь психиатра. У них страдает моторика, возникают спазмы и симптомы, указывающие на нарушения нервной системы: интестинальная нервная система неправильно руководит моторной функцией кишечника, желудочно-кишечного тракта.

Нередко функциональные заболевания начинают развиваться в результате перенесенных ранее инфекций. При этом семьдесят процентов больных поправляются без специального лечения, а у тридцати процентов симптомы остаются. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника имеет свои особенности. Мы были первыми в описании этого заболевания.

Важно, что у нас есть функциональные методы для исследования моторной функции кишечника, позволяющие глубоко разобраться с нарушениями моторики. Мой ученик Андрей Владимирович Карлов, молодой ученый, одним из первых в нашей стране обратился к этой проблеме и успешно ею занимается.

— Асфольд Иванович, расскажите, пожалуйста, о Вашей монографии «Энтерология».

— В 2002 году я подготовил руководство для врачей «Энтерология». Второе издание книги вышло в 2009 году. Это фундаментальное (классическое) издание, оно начинается с анатомии, физиологии, потом описаны симптомы и лишь затем сами болезни. Если изучать их, следуя этому правилу, то, вопреки сложившимся в прошлом представлениям, болезни кишечника окажутся не скучными, а очень интересными.

— За «Энтерологию» в 2014 году Вы получили премию Правительства Москвы?

— Считается, что для того, чтобы оценить книгу, должно пройти пять лет. Они как раз и прошли. По инициативе директора МКНЦ профессора Игоря Евгеньевича Хатькова мы подали монографию на соискание премии города Москвы в области медицины.

Подчеркну, что и эту книгу нужно уже переиздавать: за пять лет знания ощутимо устаревают. Наука и медицина, в частности, очень бурно развиваются. С 2009 года многое изменилось, особенно в нашей области, например, появились новые возможности терапии воспалительных заболеваний кишечника.

— Какие перспективы Вы можете отметить в диагностике заболеваний кишечника?

— Тут, конечно, необходимо сказать о видеокапсульной эндоскопии и главном нашем специалисте по ней — Петре Леонидовиче Щербакове. Это даже не новая страница, а новая глава в энтерологии и вообще в исследованиях желудочно-кишечного тракта. Ведь до недавнего времени мы могли видеть начальные и терминальные отделы тонкой кишки, но то, что находилось в середине, оставалось «черным ящиком». Профессор Щербаков, конечно, мастер своего дела. Разобраться в тонкостях эндоскопических картин толстой и тонкой кишок очень и очень сложно: изменения слизистой однотипные, они мало различаются при разных болезнях, и крайне важно разбираться в деталях. Петр Леонидович видит эти изменения, а мы их уже «трансформируем» в диагнозы.

Видеокапсула привнесла немало хорошего и многое еще даст в будущем. Сейчас разработаны новые типы видеокапсул, например многоразовые и даже растворимые капсулы. Расширились возможности антеградной (передней) и ретроградной (задней) энтерографии, энтероскопии, появились современные энтероскопы. Важно ведь не только увидеть изменения, но и получить гистологический материал, потому что многие болезни тонкой кишки устанавливаются только при гистологическом исследовании, под микроскопом.

Отмечу еще такие методы диагностики, как исследования моторной функции кишечника. Например, мы научились оценивать, как работают мышцы тазового дна. Чтобы была нормальная дефекация, нужно, чтобы мышцы тазового дна правильно работали. Например, у трети больных с запорами все в порядке с кишечником, но имеются нарушения в работе мышц тазового дна и поэтому все слабительные будут неэффективны. Выявив такие нарушения, надо научить человека правильно управлять дефекацией, и мы делаем это с использованием метода обратной биологической связи. Андрей Владимирович Карлов, о котором я уже говорил, излечивает больных от запоров подобного типа.

— Беседа с Вами убеждает в том, что энтерология — очень интересная специальность: в ней никуда без глубокого знания анатомии и физиологии, с одной стороны, и современных методов лечения и диагностики — с другой.

— Хорошо, что Вы это отметили, с этого начинается и книга «Энтерология»: если врач не знает, какую болезнь он ищет, он ее не найдет! Врачу необходимо знать признаки предполагаемых болезней, постоянно сверять свои знания с книгой. Он должен сам выявлять симптомы и нацеливать специалиста-инструменталиста: очертить круг поиска, грамотно поставить задачу рентгенологу, эндоскописту.

Я уверен, что семьдесят пять процентов диагнозов можно установить в результате беседы с больным и его осмотра. А современный врач, к сожалению, часто бывает слишком увлечен возможностями инструментальной диагностики, не стремится запоминать особенности клинических проявлений болезней, не владеет тонкостями физикального обследования, предпочитает назначить как можно больше исследований, прежде чем внимательно осмотреть больного.

Мои учителя — Александр Александрович Жгун, Цезарь Генрихович Масевич, Федор Иванович Комаров, Александр Михайлович Уголев, Анатолий Сергеевич Логинов — учили именно этому: видеть человека, говорить с ним… То же я передаю и своим ученикам. В научном плане я уже «дедушка»: у многих моих учеников есть свои «дети» — кандидаты и доктора наук.

Специально для Доктор.Ру
Кнорринг Г. Ю. и Бабына Д. А.

HybridAPC — новая технология аргоноплазменной коагуляции в лечении пищевода Барретта

К. В. Шишин, И. Ю. Недолужко, Д. С. Бордин, Н. А. Курушкина, С. С. Казакова, Д. Л. Ротин

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучить ближайшие результаты лечения пациентов с пищеводом Барретта (ПБ), оценить эффективность и безопасность применения новой технологии абляции слизистой — HybridAPC.

Материалы и методы. Технологии эндоскопического лечения ПБ разделяют на резекционные и методы локальной деструкции слизистой. В статье приводится начальный опыт лечения больных ПБ с применением технологии HybridAPC.

Проанализирован опыт лечения 15 больных ПБ, в их числе 11 пациентов с распространенными формами ПБ. В соответствии с Пражскими критериями протяженность циркулярного сегмента ПБ составила от 0 до 5 см (в среднем 3,5 см), максимального сегмента — до 7 см (в среднем 6,5 см). По данным гистологического исследования у 14 пациентов определялась кишечная метаплазия, у одного — метаплазия по кардиальному типу. Признаки дисплазии низкой степени выраженности отмечены у троих больных, у остальных 12 человек вмешательство выполнено по поводу ПБ без дисплазии с учетом большого распространения поражения (6 пациентов) и прогрессировавшей канцерофобии на фоне наблюдения в течение нескольких лет (6 пациентов).

Результаты. В 12 наблюдениях деструкция эпителия была выполнена в один этап по всей площади поражения. У трех больных (20%) отмечались признаки резидуальной метаплазии в дистальном отделе пищевода, и в последующем им потребовалось выполнение второго этапа вмешательства, которое было эффективным у всех пациентов.

Заключение. Новая методика аргоноплазменной коагуляции HybridAPC показывает хорошие ближайшие результаты абляции ПБ без дисплазии и с дисплазией низкой степени.

Ключевые слова: пищевод Барретта, аргоноплазменная коагуляция, HybridAPC.

HybridAPC: New Technique of Argon-Plasma Coagulation in Treating Barrett's Esophagus

K. V. Shishin, I. Iu. Nedoluzhko, D. S. Bordin, N. A. Kurushkina, S. S. Kazakova, D. L. Rotin

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objectives: 1) To investigate short-term treatment outcomes in patients with Barrett's esophagus (BE), and 2) to assess the efficacy and safety of HybridAPC, a new technique for mucosal ablation.

Materials and Methods: Endoscopic treatments for BE include esophageal resection and local destruction of esophageal mucosa. This paper describes our initial experience in using HybridAPC to treat BE.

We analyzed our experience with 15 patients suffering from BE, 11 of whom had advanced-stage disease. According to the Prague C&M Criteria, the circumferential and maximum extent of the BE segment was 0 to 5 cm (mean, 3.5 cm) and up to 7 cm (mean, 6.5 cm), respectively. Histology confirmed intestinal metaplasia in 14 patients and cardiac metaplasia in 1 patient. Three patients had low-grade dysplasia. The remaining 12 patients had BE with no dysplasia; in these cases, surgery was performed for either advanced disease (6 patients) or cancerophobia that worsened over the years they were being monitored (6 patients).

Study Results: In 12 cases, epithelial destruction was performed as a one-stage procedure over the whole affected area. Three patients (20%) had residual metaplasia in the distal esophagus, and at a later stage, they required a second intervention, which was successful in all patients.

Conclusion: HybridAPC, a new technique of argon-plasma coagulation, shows good short-term results in terms of mucosal ablation in patients with BE with no dysplasia or with low-grade dysplasia.

Keywords: Barrett's esophagus, argon-plasma coagulation, HybridAPC.

Пищевод Барретта (ПБ) представляет собой состояние, при котором на фоне хронического желудочно-пищеводного рефлюкса многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода заменяется метапластическим цилиндрическим эпителием [17]. Большинство европейских и американских исследователей придерживаются мнения, что гистологическим маркером ПБ является наличие метаплазии по кишечному типу с присутствием бокаловидных клеток, которое существенно повышает риск развития дисплазии или рака [11, 18]. Гастроэнтерологические ассоциации Британии и Японии считают, что для диагностики ПБ достаточно выявления в пищеводе любого типа цилиндрического эпителия. Следует отметить, что до настоящего времени термин «пищевод Барретта» не получил единого международного утверждения. Это определяет не только трудности оценки распространенности заболевания, но и некоторые различия в подходах к лечению и наблюдению пациентов с ПБ [6].

Процесс развития аденокарциномы имеет многоступенчатый характер с прогрессией морфологических изменений

Бордин Дмитрий Станиславович *— д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: d.bordin@mknc.ru*

Казакова Светлана Сергеевна *— врач-хирург отделения оперативной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor@rusmg.ru*

Курушкина Наталья Андреевна *— к. м. н., научный сотрудник отделения оперативной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: n.kurushkina@mknc.ru*

Недолужко Иван Юрьевич *— к. м. н., старший научный сотрудник отделения оперативной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: i.nedoluzhko@mknc.ru*

Ротин Даниил Леонидович *— заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: d.rotin@mknc.ru*

Шишин Кирилл Вячеславович *— д. м. н., заведующий отделением оперативной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: k.shishin@mknc.ru*

от дисплазии низкой степени (ДНС) до дисплазии высокой степени (ДВС) и рака [10]. Риск опухолевой прогрессии в зависимости от степени выраженности дисплазии эпителия колеблется в широком диапазоне — от 0,12 до 10% в год [18].

Многообразие технологий эндоскопического лечения ПБ можно разделить на резекционные и методы локальной деструкции слизистой. Как правило, резекция слизистой применяется только для удаления видимых очаговых образований, а окончательная эрадикация метаплазированного эпителия достигается одним из методов абляции, среди которых в России наибольшее распространение получила аргоноплазменная коагуляция (АПК). Это обусловлено доступностью технологии и ее относительно невысокой стоимостью. К сожалению, отдаленные результаты АПК за двадцатилетний период применения не полностью оправдали надежды на ее эффективность. Однако неудачи послужили стимулом к совершенствованию технологии, разработке и внедрению новых режимов коагуляционного воздействия, а также способов защиты тканей от глубокого термического проникновения.

Технология HybridAPC была сертифицирована и стала доступной для применения в России в мае 2014 г., когда в Московском клиническом научно-практическом центре (МКНЦ, директор — проф. И. Е. Хатьков) была выполнена первая в России операция. В настоящем сообщении представлен анализ первых непосредственных результатов применения этой технологии у больных ПБ с протяженным циркулярным поражением с целью оценки эффективности и безопасности ее использования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

HybridAPC представляет собой усовершенствованную методику АПК и является синтезом двух технологий — АПК и водоструйного диссектора, — объединенных в одном инструменте. Общий принцип коагуляционного воздействия остается неизменным: направленность на достижение полной абляции измененного эпителия как по глубине, так и по площади. Водная подушка в подслизистом пространстве осуществляет роль термопротектора и позволяет более уверенно, с минимальным риском повреждения мышечного слоя пищевода проводить абляцию с использованием агрессивных режимов коагуляции. Важными методическими принципами вмешательства являются осуществление бесконтактного воздействия и равномерная деструкция эпителия на всей площади поражения.

С мая по август 2014 г. в МКНЦ накоплен опыт лечения 15 больных, в их числе 11 пациентов с распространенными формами ПБ. В соответствии с Пражскими критериями протяженность циркулярного сегмента ПБ составила от 0 до 5 см (в среднем 3,5 см), максимального сегмента — до 7 см (в среднем 6,5 см). По данным гистологического исследования у 14 пациентов определялась кишечная метаплазия, у одного — метаплазия по кардиальному типу. Признаки дисплазии низкой степени выраженности отмечены у троих больных, у остальных 12 человек вмешательство выполнено по поводу ПБ без дисплазии с учетом большого распространения поражения (6 пациентов) и прогрессировавшей канцерофобии на фоне наблюдения в течение нескольких лет (6 пациентов).

Операция проводилась под общим обезболиванием без ИВЛ в положении больного лежа на левом боку. Использовались видеосистемы Fujifilm 4400, Olympus Exera III и KARL STORZ SILVER SCOPE Series, электрохирургический и водоструйный комплекс ERBE VIO 200D. В 12 наблюдениях деструкция эпителия была выполнена в один этап по всей площади поражения, у трех больных (20%) отмечались признаки резидуальной метаплазии в дистальном отделе пищевода и в последующем потребовалось выполнение второго этапа вмешательства. Оно было эффективным у всех пациентов.

МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ

После элевации слизистой при помощи водоструйного диссектора проводилась первичная деструкция эпителия в пульсовом режиме АПК (Pulsed APC, эффект 2) при потоке газа 1 л/мин и мощности коагуляции 60 Вт. Внутренняя поверхность пищевода очищалась от первичного коагуляционного струпа при помощи мягкого силиконового дистального колпачка продольно ориентированными движениями в сторону просвета желудка. После очищения обработанная поверхность тщательно изучалась на предмет наличия остаточного метаплазированного эпителия и для оценки полноты вмешательства.

Дополнительная обработка резидуальных участков метаплазированного эпителия слизистой проводилась в аналогичном режиме АПК при мощности 40 Вт. Полнота деструкции оценивалась визуально при осмотре в белом свете и узкоспектральном режиме после окончательного очищения стенок пищевода от коагулированных тканей. Продолжительность вмешательства в среднем составляла 35 минут (15–60 минут).

Интраоперационных осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде у 4 больных в течение суток отмечалось чувство легкого жжения в эпигастральной области и за грудиной при глотании. С первого дня разрешались питье и питание в пределах механически и термически щадящей диеты.

Медикаментозная терапия включала ингибиторы протонной помпы (эзомепразол) в дозе 40 мг/сут в течение 7–8 недель и обволакивающие препараты.

Контрольное обследование проводилось через 2 месяца после первичной операции. При ЭГДС признаков сужения просвета не выявлено ни в одном наблюдении, отмечались признаки равномерной реэпителизации неосквамозным эпителием.

Протокол последующего наблюдения за больными подразумевает назначение пожизненного ежедневного приема эзомепразола в дозе 20 мг/сут. Выполнение контрольной ЭГДС предусмотрено через полгода после оперативного лечения (биопсия показана только при наличии очаговых изменений) с последующими повторами 1 раз в 2 года в целях выявления признаков рецидива метаплазии, оценки состояния неосквамозного эпителия и с проведением биопсии по стандартному протоколу.

С учетом малых сроков после операции проведение контрольного исследования через полгода после оперативного вмешательства было возможным у 9 больных, и существенных отклонений от нормы оно не выявило.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы поиска оптимального способа лечения ПБ волнуют медицинскую общественность уже в течение нескольких десятилетий. В поисках разумного баланса между опасностью развития аденокарциномы на фоне многоликого предракового заболевания, каковым является ПБ, и травматичностью хирургического вмешательства как оптимального лечебного пособия при раке пищевода разработаны

и предложены различные варианты малотравматичных эндоскопических вмешательств, претендующих на гармоничное сочетание эффективности и минимальной инвазивности.

В любом случае в основу стратегии лечения положен принцип профилактики, ранней диагностики и лечения аденокарциномы пищевода, риск развития которой на фоне ПБ существенно повышается. Как отмечено выше, при ДВС ежегодный риск опухолевой прогрессии достигает 10% [18]. Это означает, что 40–50% наблюдаемых больных имеют реальную перспективу развития аденокарциномы в первые пять лет наблюдения. Необходимость лечения таких пациентов, в том числе с применением инвазивных методик, не вызывает сомнения [2].

Резекция слизистой проводится в качестве метода окончательной диагностики глубины инвазии опухоли и определения потенциальной радикальности эндоскопического лечения [2, 18]. Поражения, ограниченные по глубине распространения слизистой оболочкой, имеют малый риск лимфогенного распространения. Эндоскопическая резекция слизистой рассматривается в качестве оптимального метода лечения таких больных. При инвазии опухоли в подслизистый слой пищевода, несмотря на возможность удаления опухоли эндоскопическим методом, риск поражения регионарных лимфатических узлов достигает 10% и более. В этих случаях показано хирургическое вмешательство с проведением лимфаденэктомии адекватного объема. При этом эндоскопическое лечение не может претендовать на радикальность, но считается приемлемым у пациентов с высоким операционным риском [18].

Удаление лишь очагового образования, без эрадикации всего сегмента метаплазированного эпителия, при сохраненном желудочно-пищеводном рефлюксе сопровождается метахронным развитием аденокарциномы или ДВС у 27–30% больных [1, 9, 15]. Современные принципы лечения подразумевают удаление всего сегмента метаплазированного эпителия. Применение с этой целью резекционных технологий, известное под названием эндоскопической пошаговой радикальной резекции, позволяет добиться хороших результатов в элиминации измененного эпителия. Но, к сожалению, обратной стороной столь агрессивного подхода является высокая частота развития рубцовых сужений пищевода в зоне циркулярного воздействия, особенно при его протяженности свыше 3 см. Частота развития стриктур при этом достигает 50–88%, причем они носят упорный характер, клинический эффект от бужирования достигается подчас при 3–6 сеансах [15].

Поиски менее агрессивных технологий элиминации измененного эпителия привели к развитию методов локальной деструкции слизистой при помощи электрокоагуляции и термического воздействия, которые дополняют резекционные технологии и применяются для абляции метаплазированного эпителия после удаления очаговых изменений слизистой, видимых глазом. Цель абляционной терапии состоит в том, чтобы полностью устранить метаплазированную ткань и на фоне подавления секреции желудка заменить ее нормальной плоскоклеточной слизистой оболочкой пищевода.

За сравнительно небольшой период времени были разработаны и поэтапно внедрены в клиническую практику методы биполярной электрокоагуляции, аргоноплазменной деструкции, фотодинамической терапии, криоабляции, радиочастотной абляции. Подобные методики стали активно рассматриваться в качестве самостоятельных методов лечения ПБ без дисплазии (ПББД) или с ДНС [1].

В группе пациентов, страдающих ПББД, ежегодная заболеваемость аденокарциномой не превышает 0,5–0,8%. Более поздние сообщения свидетельствуют о еще более низких показателях, которые находятся на уровне 0,12% [9]. Данные о злокачественном потенциале ДНС четко не определены и по сообщениям разных авторов находятся в достаточно широком диапазоне. В большей степени это обусловлено отсутствием четких морфологических критериев данного состояния и наличием некоторой субъективной составляющей при анализе микропрепаратов — адекватность результатов находится в прямой зависимости от опыта морфолога и его специализации. Определенную сложность представляет также дифференциальная диагностика диспластических изменений опухолевого характера и дисплазии на фоне воспалительно-регенераторных изменений [1].

Вопрос о целесообразности активного лечения ПББД и ПБ с ДНС окончательно не решен. Имеются работы, в которых прослежена регрессия метапластической перестройки слизистой у некоторых больных в результате антирефлюксного хирургического вмешательства или консервативной антисекреторной терапии [1]. С другой стороны, при пересмотре биопсийного материала при наличии диспластических изменений вторым морфологом экспертного уровня, что является принятой во всем мире практикой, первичная трактовка выявленных изменений слизистой подчас существенно меняется, и нередко в сторону усугубления степени дисплазии [3, 4]. Несмотря на сдержанные подходы к эндоскопическому лечению ПББД и ПБ с ДНС, отраженные в европейских и американских клинических рекомендациях, более активная тактика имеет достаточное число сторонников. Они утверждают, что неопластические изменения в сегменте ПБ могут присутствовать, даже если они не обнаружены при гистологическом исследовании. Ввиду того что диспластические изменения не могут быть с уверенностью выявлены при эндоскопическом исследовании, при отсутствии видимых очаговых изменений биопсия носит невыборочный, так называемый слепой, характер. Зона фактически имеющейся дисплазии может быть пропущена при взятии материала для гистологического исследования, что делает эндоскопическое наблюдение сомнительной стратегией профилактики рака [7].

Альтернативное применение развивающихся в последнее время безопасных и эффективных методов деструкции эпителия, в частности радиочастотной абляции, имеет преимущества перед длительным наблюдением с необходимостью регулярного эндоскопического осмотра, с проведением достаточно агрессивной биопсии и, наконец, с тяжелым моральным бременем пациента, обусловленным необходимостью регулярного исключения онкологического заболевания. Некоторые авторы даже полагают, что стандартная практика удаления полипов, обнаруженных во время колоноскопии, интеллектуально идентична абляции ПББД. В развитии этой аналогии прослеживается мысль о том, что практикуемое ограничение радиочастотной абляции ПБ только в случае наличия диспластических изменений сродни ограничению удаления полипов только в случаях их больших размеров или явно злокачественного характера [5].

Перед внедрением каждой новой методики с ней связываются надежды и ожидания, но клиническая оценка любой технологии, безусловно, основывается на изучении отдаленных результатов, и прежде всего на определении эффективности вмешательства в долгосрочной элиминации метаплазированного эпителия и в снижении

частоты развития аденокарциномы в сравнении с группой наблюдения.

Если деструкция эпителия проведена не в полном объеме, то образующийся в процессе регенерации новый плоский (неосквамозный) эпителий может полностью покрывать остаточные метапластические железы в глубине слизистой ближе к ее собственной пластинке, делая их визуально недоступными. Так называемая скрытая метаплазия в равной степени может обладать злокачественным потенциалом и служить источником развития аденокарциномы. Истинная частота развития «скрытой метаплазии» точно не известна, как и ее роль в изменении риска развития аденокарциномы [8]. Недавние исследования показывают, что частота «замурованных желез» после АПК может достигать 19%, но это значительно меньше, чем результаты фотодинамической терапии, при которой их частота достигает 51% [8, 14]. Между тем этот вопрос имеет принципиальное значение для понимания целесообразности применения методов абляции у пациентов с ПББД, имеющих сравнительно невысокий риск онкопрогрессии. Опыт наблюдения за больными показывает, что абляция с реэпителизацией пищевода неосквамозным эпителием, к сожалению, не избавляет пациентов от необходимости динамического наблюдения и регулярного проведения расширенной биопсии.

Недавно опубликованные исследования, основанные на изучении отдаленных результатов АПК, показывают, что метаплазия дистального отдела пищевода у пациентов без дисплазии или с ДНС может быть ликвидирована в 78% случаев [14, 16]. Причем плоскоклеточная реэпителизация может сохраняться длительное время у $^{2}/_{3}$ пациентов (сроки наблюдения — до 16 лет). Эти исследования также демонстрируют, что частота развития аденокарциномы у пациентов, подвергшихся АПК по поводу ПББД и ПБ с ДНС, является такой же, как в группе пациентов, которые не подвергались абляции. В $^{2}/_{3}$ случаев опухоли развивались из желез, скрытых под неосквамозным эпителием.

Таким образом, показано, что заболеваемость раком у пациентов, перенесших абляцию, сходна с таковой у пациентов, которые не получали абляционное лечение. По заключению авторов, абляционная терапия методом АПК хоть и направлена на профилактику развития аденокарциномы, но не отменяет необходимости в динамическом наблюдении. Причем диагностика аденокарциномы после проведенной ранее абляционной терапии может быть технически более сложной.

Следует учитывать, что АПК, результаты которых мы изучаем в настоящее время, были выполнены с использованием оборудования 80–90-х годов прошлого века. По всей видимости, АПК в том виде, который использовался ранее, не может считаться предпочтительным методом абляции. Но это не означает, что следует вовсе отказаться от этого метода. Недавние исследования показали, что АПК может быть полезной в сочетании с резекции слизистой после удаления очагов ДВС [13]. Метод также претерпевает техническое развитие в сочетании с проведением подслизистой инъекции раствора [12]. В усовершенствованной методике HybridAPC предложены реализованные в рамках нового подхода технические решения по контролю глубины проникновения абляции и ее полноты, которые ранее были недоступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вплоть до настоящего времени усилия многих людей направлены на разработку универсальной медицинской технологии, которая не только была бы высокоэффективной в отношении долговременного стойкого устранения метаплазии, но и обеспечивала бы гарантированное уменьшение риска развития аденокарциномы, была бы экономически оправданна и не требовала бы динамического наблюдения за пациентами.

Среди существующих методик абляции таким принципам в наибольшей степени соответствует радиочастотная абляция (РЧА). Однако недостатком РЧА остается высокая стоимость вмешательства, к тому же эта методика не сертифицирована в России.

Мы надеемся, что методика HybridAPC может быть хорошей альтернативой РЧА. Безусловно, чтобы убедиться в этом, требуется проведение научных контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. Пищевод Баррета. В 2 тт. М.: Шико, 2011.*
2. *Bennett C., Vakil N., Bergman J., Harrison R. et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. N 2. P. 336–346.*
3. *Chennat J., Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. N 30. P. 3780–3785.*
4. *Curvers W. L., ten Kate F. J., Krishnadath K. K., Visser M. et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. N 7. P. 1523–1530.*
5. *Dunbar K. B., Spechler S. J. Controversies in Barrett esophagus // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89. N 7. P. 973–984.*
6. *Fitzgerald R. C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y. et al.; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus // Gut. 2014. Vol. 63. N 1. P. 7–42.*
7. *Fleischer D. E., Odze R., Overholt B. F., Carroll J. et al. The case for endoscopic treatment of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus // Dig. Dis. Sci. 2010. Vol. 55. N 7. P. 1918–1931.*
8. *Gray N. A., Odze R. D., Spechler S. J. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. N 11. P. 1899–1908.*
9. *Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A. M., Sørensen H. T. et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. N 15. P. 1375–1383.*
10. *Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. N 11. P. 825–831.*
11. *Lekakos L., Karidis N. P., Dimitroulis D., Tsigris C. et al. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: focus on current treatment options // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. N 37. P. 4174–4183.*
12. *Manner H., Neugebauer A., Scharpf M., Braun K. et al. The tissue effect of argon-plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study // United European Gastroenterol. J. 2014. Vol. 2. N 5. P. 383–390.*
13. *Manner H., Rabenstein T., Pech O., Braun K. et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study) // Endoscopy. 2014. Vol. 46. N 1. P. 6–12.*
14. *Milashka M., Calomme A., Van Laethem J. L., Blero D. et al. Sixteen-year follow-up of Barrett's esophagus, endoscopically treated with argon plasma coagulation // United European Gastroenterol. J. 2014. Vol. 2. N 5. P. 367–373.*
15. *Pech O., Ell C. Endoscopic therapy of Barrett's esophagus // Curr. Opin. Gastroenterol. 2009. Vol. 25. N 5. P. 405–411.*
16. *Sie C., Bright T., Schoeman M., Game P. et al. Argon plasma coagulation ablation versus endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: late outcomes from two randomized trials // Endoscopy. 2013. Vol. 45. N 11. P. 859–865.*
17. *Spechler S. J., Fitzgerald R. C., Prasad G. A., Wang K. K. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus // Gastroenterology. 2010. Vol. 138. N 3. P. 854–869.*
18. *Spechler S. J., Sharma P., Souza R. F., Inadomi J. M. et al.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. N 3. P. 1084–1091.* ■

Библиографическая ссылка:
Шишин К. В., Недолужко И. Ю., Бордин Д. С., Курушкина Н. А. и др. HybridAPC — новая технология аргоноплазменной коагуляции в лечении пищевода Барретта // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 6–10.

Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи

Л. Х. Индейкина, А. И. Парфёнов, Л. М. Крумс, Е. А. Сабельникова, С. Ю. Сильвестрова, А. В. Петраков

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучить патогенез хронической диареи у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки (СКТК) после резекции тонкой кишки, с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС), синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы. Обследованы 35 больных с СКТК после резекции тонкой кишки, с ПХЭС и СРК. У всех больных определяли суточное содержание желчных кислот (ЖК) в кале до и после лечения. В комплексную терапию включали антибактериальные препараты (Интетрикс, метронидазол) а также адсорбенты, вяжущие средства (белую глину, карбонат кальция, субгаллат висмута, гидрогель метилкремниевой кислоты).

Результаты. У всех обследованных пациентов была диарея. Наиболее высокие потери ЖК с калом за сутки отмечали у больных с СКТК, особенно после обширной резекции подвздошной кишки. В группе больных с ПХЭС содержание ЖК в кале также превышало норму. У пациентов с СРК исходные уровни ЖК в кале находились в пределах нормативных значений. В результате лечения у всех больных были достигнуты уменьшение диареи и снижение потерь ЖК с калом разной степени.

Заключение. ЖК играют важную роль в патогенезе диареи у больных с СКТК и ПХЭС. В лечении хологенной диареи эффективными являются вяжущие средства, адсорбенты.

Ключевые слова: хологенная диарея, желчные кислоты, синдром короткой тонкой кишки, холецистэктомия, синдром раздраженного кишечника.

Bile Acids: Metabolism and Role in Cholerrheic Diarrhea

L. Kh. Indeikina, A. I. Parfenov, L. M. Krums, E. A. Sabelnikova, S. Iu. Silvestrova, A. V. Petrakov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To evaluate the pathogenesis of chronic diarrhea in patients with a short small intestine who have undergone resection of the small intestine, in patients with postcholecystectomy syndrome (PCS) and in those who have irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and Methods: Overall, we examined 35 patients. They included patients with a short small intestine who have undergone resection of the small intestine and patients who had PCS or IBS. In all patients, daily fecal bile-acid (BA) excretion was measured before and after treatment. A combination treatment included antibiotics (Intetrix and metronidazole), adsorbents, and astringents (white clay, calcium carbonate, bismuth subgallate, and methylsiliconic acid hydrogel).

Study Results: All study participants suffered from diarrhea. The highest daily fecal BA excretion was seen in patients with a short small intestine, especially in those who had undergone extensive ileum resection. In patients with PCS, fecal BA excretion was also above normal levels. In patients with IBS, initial fecal BA excretion was below the upper limit of normal. In all patients, the study treatment helped improve diarrhea and reduce fecal BA excretion, but the magnitude of these changes was different.

Conclusion: In patients with a short small intestine and PCS, bile acids play an important role in the pathogenesis of diarrhea. Effective treatments are antibacterial agents and adsorbents.

Keywords: cholerrheic diarrhea, bile acids, short small intestine, cholecystectomy, irritable bowel syndrome.

Периодическая диарея является одним из постоянных симптомов хронических заболеваний кишечника. Патогенетические механизмы возникновения и развития хронических диарей при них имеют много общего. Любая диарея — это клиническое проявление нарушения транспорта воды и электролитов в пищеварительном тракте. Подобные нарушения возникают вследствие расстройства пищеварения, всасывания и секреции. При этом тонкую и толстую кишку необходимо рассматривать как единую физиологическую единицу. Согласно современным представлениям, выделяют четыре механизма патогенеза диареи: кишечную гиперсекрецию, повышение осмотического давления в полости кишечника, нарушение транзита кишечного содержимого и кишечную гиперэкссудацию [1].

Кишечная гиперсекреция обусловливается нарушением электролитного транспорта в кишечнике. В тонкой и толстой кишке вода и электролиты всасываются и секретируются эпителиальными клетками. Эпителий ворсин ответственен за всасывание ионов натрия, хлора и воды. В эпителии крипт происходит их секреция. Соотношение абсорбции и секреции определяется суммарными потоками энтероцитов. Они регулируются нейроэндокринными медиаторами, гормонами, циркулирующими в кровотоке или высвобождающимися в кишке.

Важную роль в развитии секреторной диареи играют желчные кислоты (ЖК), жирные кислоты с длинной углеродной цепью; микроорганизмы, заселяющие тонкую кишку; различные желудочно-кишечные гормоны. Все эти факторы приводят к стимуляции секреторного процесса при нали-

Индейкина Лилия Хасанбековна *— младший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: lilia07.75@mail.ru*

Крумс Лариса Матисовна *— д. м. н., старший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: Krums1932@gmail.com*

Парфёнов Асфольд Иванович *— д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: asfold@mail.ru*

Петраков Александр Васильевич *— к. х. н., заведующий лабораторией лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: a.petrakov@mknc.ru*

Сабельникова Елена Анатольевна *— д. м. н., заведующая отделением невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.sabelnikova@mknc.ru*

Сильвестрова Светлана Юрьевна *— к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: syusilvestrova@yandex.ru*

чии нарушенного всасывания или даже без изменения его. Секреторный эффект производится через передаточный медиатор — циклический $3^1 5^1$-АМФ [1, 2, 4]. ЖК, жирные кислоты, многие гормоны, бактериальные токсины повышают активность аденилциклазы в кишечной стенке с образованием циклического АМФ. В результате увеличивается объем секретируемой воды и электролитов, главным образом натрия.

ЖК, экскретируемые печенью в составе желчи в просвет ЖКТ, в проксимальных отделах тонкой кишки участвуют в переваривании и всасывании липидов, жирорастворимых витаминов, солей кальция. Важным звеном в этих процессах является образование смешанных мицелл, обеспечивающих растворимость жирных кислот и моноглицеридов, их транспорт к слизистой оболочке кишечника и всасывание. В дистальных отделах тонкой кишки происходят превращения самих ЖК. При участии кишечных бактерий — энтерококков, бактероидов, клостридий — осуществляется частичная деконъюгация, происходит 7α-дегидроксилирование с образованием вторичных производных. Метаболическая активность присуща также бифидобактериям и бактероидам, облигатным анаэробам — основным представителям флоры толстой кишки.

У здорового человека только 5% ЖК теряются с калом, остальные 95% реабсорбируются и вновь поступают в печень. Основное физиологическое место всасывания ЖК — терминальный отдел подвздошной кишки, где имеется специфическая активная транспортная система [9].

За последние годы в литературе появилось много работ, освещающих механизм всасывания ЖК и их мальабсорбцию, результатом которой становится диарея [1–3, 9, 11]. В условиях физиологической нормы в подвздошной кишке под влиянием кишечной микрофлоры происходит деконъюгация ЖК, которые с током иона натрия проникают в илеоцит. Под действием вторичной литохолевой кислоты в илеоците происходит активация рецептора FXR, который захватывает интестинальный гормон — фактор роста фибробластов 19 (Fibroblast growth factor — FGF-19) [4, 6, 7, 11]. Последний, в свою очередь, захватывает деконъюгированные ЖК и через систему портальной вены доставляет их в гепатоцит. При достаточном количестве интестинального гормона FGF-19, достигающего печени, тормозится синтез ЖК. При дефиците FGF-19 значительно меньше ЖК абсорбируется в илеоците и достигает гепатоцита. Недостаток FGF-19 через сигнальную систему активирует синтез новых ЖК. При этом количество ЖК, поступающих в тонкую кишку, возрастает, в то время как реабсорбция их в илеоците снижена [7, 9]. Возникает мальабсорбция ЖК, и бóльшая часть их, поступая в толстую кишку, вызывает диарею [1–3, 8–10, 12].

Высокочувствительным методом оценки биосинтеза ЖК является определение содержания в сыворотке крови 7α-гидрокси-4-холестена-3-1 (С4) — маркера превращения ЖК из холестерина. Данный метод обеспечивает очень надежные и легко воспроизводимые результаты количественной оценки синтеза ЖК в малых объемах крови [5, 13]. Наиболее доступный и достаточно достоверный способ оценки синтеза ЖК — определение их суточных потерь с калом.

Цель исследования: изучить патогенез хронической диареи у больных с синдромом короткой тонкой кишки (СКТК) после резекции тонкой кишки, с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) и с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 35 больных, находившихся на лечении в отделении патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с 2011 по 2013 г.: 19 (54,3%) женщин и 16 (45,7%) мужчин. Средний возраст больных составил 58 ± 10,6 года. Были обследованы 11 больных с СКТК, которых разделили на две подгруппы: с резекцией более 100 см тонкой кишки и с резекцией менее 100 см, — а также 13 больных после лапароскопической холецистэктомии и 11 пациентов с СРК.

Суточное количество ЖК в кале определяли спектрофотометрическим ферментным методом до и после лечения.

В комплексную терапию участников исследования включали антибактериальные препараты (Интетрикс, метронидазол), а также адсорбенты, вяжущие средства (белую глину, карбонат кальция, субгаллат висмута, гидрогель метилкремниевой кислоты).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Windows Statistica 6.0 StatSoft Inc. (США). Достоверность полученных результатов определяли при помощи t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных при поступлении была водянистая диарея, длившаяся свыше 14 дней. Наиболее выраженная обильная водная диарея наблюдалась при обширной резекции подвздошной кишки. Характерным признаком повышенного содержания ЖК в кале являлась его ярко-желтая или зеленоватая окраска. Патологических примесей в виде крови и слизи не отмечено. Другим характерным симптомом были боли в правом подреберье и/или в правой подвздошной области. Полифекалию фиксировали у больных с СКТК и у некоторых пациентов после холецистэктомии.

У больных с ПХЭС типичная локализация болей — правое подреберье, эпигастральная область (87,5% случаев). Боли имели четкую связь с приемом пищи, возникали через 30–40 минут после еды, сопровождались отрыжкой, тошнотой, горечью во рту.

У пациентов с СКТК болевой синдром не имел четкой локализации, боли одинаково часто встречались в правой и левой подвздошной области, в околопупочной зоне. Они чаще были связаны с актом дефекации и уменьшались после него. Участники этой группы в большинстве случаев страдали синдромом нарушенного всасывания (СНВ). СНВ I степени отмечали у 93,7% больных с объемом резекции до 100 см; у больных с обширной резекцией тонкой кишки был диагностирован СНВ II–III степени.

Часто у обследованных больных возникало чувство жжения в прямой кишке. При проведении колоноскопии в просвете толстой кишки определялось значительное количество желчи.

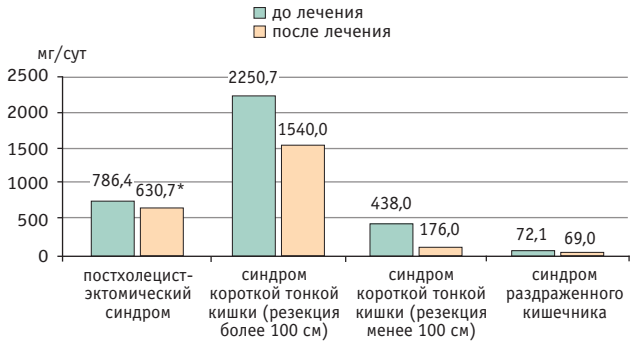
В норме ежедневная потеря ЖК с фекалиями составляет примерно 200–400 мг. Количество ЖК в кале за сутки у обследованных больных до и после лечения представлено на *рисунке*.

Наибольшее повышение содержания ЖК в кале выявлено у больных с СКТК: средний показатель в этой группе составил 2250,7 ± 685,3 мг/сут. Повышение было особенно выраженным при резекции более 100 см подвздошной кишки. Имели значение и сроки после проведенного оперативного вмешательства. Максимальное повышение уровней ЖК в кале было обнаружено у пациентов в сроки до 3 лет после операции: в среднем до 3170,7 ± 890,1 мг/сут.

У больных с ПХЭС среднее значение исследуемого маркера составило 786,4 ± 103,7 мг/сут.

В группе с СРК исходные уровни ЖК в кале не превышали норму — 72,1 ± 9,7 мг/сут.

Рис. Содержание желчных кислот в кале за сутки у обследованных больных.
** Отличие от исходного показателя статистически значимо (p < 0,05)*



К концу курса лечения у больных с обширной резекцией тонкой кишки сохранялось значительно повышенное содержание ЖК в кале, однако наблюдалась тенденция к его снижению, что говорило о необходимости проведения более длительных курсов терапии.

У пациентов с ПХЭС показатели ЖК статистически значимо снизились до значений, близких к нормальным: 630,7 ± 104,7 мг/сут против исходных 786,4 ± 103,7 мг/сут. В группе с СРК после лечения содержание ЖК в кале существенно не изменилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что наиболее выраженной причиной расстройства энтерогепатической циркуляции ЖК и развития хологенной диареи является резекция подвздошной кишки. Основное место всасывания ЖК — терминальный отдел подвздошной кишки, где имеется специфическая активная транспортная система. В активном транспорте ЖК большое значение имеет FGF-19. При его недостатке реабсорбция ЖК резко снижается. Одновременно с уменьшением содержания FGF-19 повышается продукция ЖК печенью. Синтезируемые ЖК ввиду дефицита FGF-19 не успевают абсорбироваться и поступают в толстую кишку [9]. Фекальные потери ЖК значительно возрастают и становятся причиной гиперсекреции и развития водной диареи.

Желчная, или хологенная, диарея характерна при частичной резекции подвздошной кишки (менее 100 см). В этом случае дефицит ЖК, необходимых для всасывания липидов, покрывается за счет усиленной компенсаторной выработки их в печени. При более обширных (более 100 см) резекциях подвздошной кишки постепенно развивается абсолютная недостаточность ЖК вследствие прерванной энтерогепатической циркуляции, что является причиной стеатореи.

Хологенная диарея после холецистэктомии возникает вследствие асинхронности поступления пищи и желчи в просвет тонкой кишки. Желчь поступает в просвет кишки не только в момент пищеварения, но и во внепищеварительный период. Избыток ЖК, не успевающих реабсорбироваться в подвздошной кишке, вызывает диарею. Имеет значение и ускорение моторной функции тонкой кишки под влиянием ЖК. Нередко в таких случаях возникают боли в правой подвздошной области, при колоноскопии обнаруживается наличие желчи в слепой кишке.

В литературе имеются сведения о нарушении реабсорбции ЖК у больных с СРК [10], но в нашем исследовании потери ЖК с калом у этой категории больных не превышали нормальных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наибольшие потери желчных кислот (ЖК) с калом выявлены у больных с синдромом короткой тонкой кишки после резекции тонкой кишки. Особенно высокое содержание ЖК в кале (в среднем 2250,7 ± 685,3 мг/сут) зафиксировано у пациентов после резекции более 100 см подвздошной кишки.
2. Значительные потери ЖК наблюдались у большинства (87,9%) больных после холецистэктомии (среднее значение — 786 ± 103,7 мг/сут).
3. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника исходное содержание ЖК в кале не превышало норму.
4. В лечении хологенной диареи важную роль играют адсорбенты и вяжущие препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Парфенов А. И. Боль в правой подвздошной области и нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот // Болезни илеоцекальной области / Под ред. А. И. Парфенова. М.: Анахарсис, 2003. 200 с.*
2. *Парфенов А. И., Крумс Л. М., Лычкова А. Э., Полева Н. И. Хологенная диарея // Терапевт. арх. 2007. Т. 10. № 1. С. 28–33.*
3. *Besnard P., Landrier J. F., Grober J., Niot I. Is the ileal bile acid-binding protein (I-BABP) gene involved in cholesterol homeostasis? // Med. Sci. (Paris). 2004. Vol. 20. N 1. P. 73–77.*
4. *Binder H. J. Causes of chronic diarrhea // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. N 3. P. 236–239.*
5. *Brydon W. G., Nyhlin H., Eastwood M. A., Merrick M. V. Serum 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one and selenohomocholyltaurine (SeHCAT) whole body retention in the assessment of bile acid induced diarrhea // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996. Vol. 8. N 2. P. 117–123.*
6. *Dantley T., St. Anna L. Clinical injury. Postcholecystectomy diarrhea: what relives it? // J. Fam. Pract. 2011. Vol. 60. N 10. P. 635–636.*
7. *Johnston I., Nolan J., Pattni S. S., Walters J. R. F. New insights into bile acid malabsorption // Cur. Gastroenterol. Rep. 2011. Vol. 13. N 5. P. 418–425.*
8. *Kurien M., Evans K. E., Leeds J. S., Hopper A. D. et al. Bile acid malabsorption: an under-investigated differential diagnosis in patients presenting with diarrhea predominant irritable bowel syndrome type symptoms // Scand. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. N 7–8. P. 818–822.*
9. *Pattni S. S., Walters J. R. F. Resent advances in the understanding of bile acid malabsorption // Br. Med. Bull. 2009. Vol. 92. N 1. P. 79–93.*
10. *Sauter G. H., Münzing W., von Ritter C., Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7 alpha-hydroxy 4-cholesten-3-one in serum // Dig. Dis. Sci. 1999. Vol. 44. N 1. P. 14–19.*
11. *Walters J. R. F. Deficit primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorders // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 4. N 5. P. 561–567.*
12. *Walters J. R. F., Pattni S. S. Managing bile acid diarrhea // Therap. Adv. Gastroenterol. 2010. Vol. 3. N 6. P. 349–357.*
13. *Walters J. R. F., Tasleem A. M., Omer O. S., Brydon W. G. et al. A new mexanism for bile acid diarrhea — defective feed inhibition of bile acid biosynthesis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. N 11. P. 1189–1194.*

Библиографическая ссылка:
Индейкина Л. Х., Парфёнов А. И., Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. и др. Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 11–13.

Билиарная недостаточность при различных этиологических формах хронического панкреатита

Л. В. Винокурова, М. А. Агафонов, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко, Е. А. Дубцова, С. Г. Шустова

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучение состава желчных кислот (ЖК) и гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом (ХП).
Материалы и методы. Обследованы 95 больных ХП, из них у 55 выявлен алкогольный панкреатит (АП), у 40 — билиарный панкреатит. Группу контроля составили 20 человек без признаков поражения ЖКТ.
Результаты. Функциональная недостаточность поджелудочной железы более выраженна при АП, чем при панкреатитах билиарной этиологии. При ХП наблюдается изменение секреции желчи и ее основных компонентов. Нарушение конъюгации ЖК в печени с глицином и, особенно, с таурином может приводить к изменению не только качественного состава ЖК, но и всасывания экзогенного холестерина. Данные процессы наиболее выраженны у больных с билиарнозависимыми формами панкреатита.
Заключение. Выявленные изменения в составе ЖК и нарушения секреции гастроинтестинальных гормонов усугубляют первичную внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы.
Ключевые слова: билиарная недостаточность, билиарный панкреатит.

Biliary Insufficiency in Chronic Pancreatitis of Different Etiologies

L. V. Vinokourova, M. A. Agafonov, G. G. Varvanina, E. V. Tkachenko, E. A. Dubcova, S. G. Shustova

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To study the composition of bile acids (BA) and gastrointestinal hormones in patients with chronic pancreatitis (CP).
Materials and Methods: We examined included 95 patients with CP: 55 had been diagnosed with alcoholic pancreatitis (AP), and 40 with biliary pancreatitis. The control group consisted of 20 subjects.
Results and Discussion: Functional pancreatic insufficiency was more pronounced in AP than in biliary pancreatitis. Chronic pancreatitis is associated with changes in the secretion of bile and its major components. Impaired hepatic conjugation of BA with glycine and, in particular, taurine, may not only lead to qualitative changes in the bile-acid profile but also affect the absorption of exogenous cholesterol. These changes are most pronounced in patients with biliary pancreatitis.
Conclusion: Such changes in the composition of BA and disturbances in the secretion of gastrointestinal hormones exacerbate primary exocrine pancreatic insufficiency.
Keywords: biliary insufficiency, biliary pancreatitis.

Билиарная патология является наиболее частой причиной развития острого и обострения хронического панкреатита (ХП). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и высокая литогенность желчи представляют этиологические факторы ХП. Удельный вес холелитиаза в генезе ХП в различных популяциях варьирует в пределах 23–92% [2]. Холецистэктомия не приводит к исчезновению заболевания поджелудочной железы (ПЖ) [16]. У части больных, перенесших холецистэктомию, развивается дисфункция сфинктера Одди, которая выражается в нарушении тонуса сфинктера холедоха, панкреатического протока или общего сфинктера. Мышечная дискинезия сфинктера наиболее часто проявляется его гипертонусом, особенно в первые месяцы после операции.

Гипертонус сфинктера Одди разделяют на два варианта: билиарную и панкреатическую дисфункцию [5, 8, 20, 21]. Риск билиарного панкреатита (БП) в 3 раза выше у пациентов с пигментными камнями, чем со смешанными или холестериновыми [18]. После холецистэктомии возникает качественно новая ситуация в работе органов пищеварения: нарушаются многие физиологические механизмы их взаимоотношений. На протяжении всей оставшейся жизни организм вынужден приспосабливаться к создавшимся условиям. По литературным данным, через 3 года после холецистэктомии у пациентов наблюдают выраженные изменения функционального состояния печени и билиарного тракта, характеризующиеся нарушением моторики, секреции и биохимического состава печеночной желчи [12].

В современной литературе приводятся сведения о формировании билиарной недостаточности при ХП, которая рассматривается с точки зрения уже имеющейся ЖКБ. Панкреатит в этом случае является ее следствием. Проблеме

***Агафонов Максим Александрович** — младший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: referent509@yandex.ru*
***Варванина Галина Григорьевна** — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: varvaninag@mail.ru*
***Винокурова Людмила Васильевна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: vinokurova52@mail.ru*
***Дубцова Елена Анатольевна** — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru*
***Ткаченко Елена Викторовна** — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: elenv.tkachenko@gmail.com*
***Шустова Светлана Григорьевна** — старший научный сотрудник лаборатории лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: gastroenter@rambler.ru*

ХП как ведущего звена в возникновении билиарной недостаточности и ЖКБ посвящено мало работ [13, 17]. Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) может возникать при частых обильных поносах, являющихся следствием внешнесекреторной недостаточности ПЖ [7]. При тяжелой внешнесекреторной панкреатической недостаточности снижается роль панкреатических ферментов как регуляторов микрофлоры тонкого кишечника. Происходят «пассаж» патогенных микроорганизмов в верхние отделы тонкой кишки и избыточный бактериальный рост в толстой кишке, что обусловливает нарушения деконъюгации, дегидроксилирования и реабсорбции ЖК [9, 22]. Усиленное размножение бактерий (особенно анаэробов) приводит к тому, что деконъюгация ЖК начинается уже в верхних отделах тощей кишки с образованием токсических эндогенных солей ЖК, обладающих токсическим воздействием на печень.

Для нормального функционирования ЖКТ необходимо скоординированное взаимодействие между различными клетками, составляющими его ткани и органы [1]. С помощью межклеточных взаимодействий осуществляется согласованная регуляция метаболизма, дифференциации, пролиферации и физиологических функций данной системы [16]. Основная роль в обеспечении взаимодействия клеток принадлежит гормонам. Большое значение в регуляции функций ЖКТ имеют гастроинтестинальные гормоны.

Секретин играет ключевую роль в регуляторных механизмах экзокринной секреции ПЖ. Синтез и действие секретина и секретин-релизинг-пептидов частично опосредуются через ваговагальные механизмы с рефлекторным участием афферентных сенсорных нейронов в проксимальных отделах тонкой кишки и эфферентных холинергических нейронов в ПЖ. На синтез секретина, помимо ацетилхолина, оказывают влияние многие нейромедиаторы или нейромодуляторы [19].

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) относится к инкретинам. Показано, что инкретины увеличивают количество β-клеток ПЖ и уменьшают массу α-клеток. Следовательно, они контролируют секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина, снижая уровень глюкозы [24]. Этот гормон также является ингибитором секреции соляной кислоты в желудке. Предполагают, что существует взаимосвязь между уровнем экспрессии и локализацией рецепторов к ГИП на клетках ПЖ, однако полученные данные противоречивы [23, 25].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) — гормон из семейства секретина. Секретируется преимущественно D1(H)-клетками островков Лангерганса ПЖ. Он оказывает выраженное расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов и сфинктеров, стимулирует секрецию бикарбонатов ПЖ и тормозит кислотную продукцию желудка [10].

Показано, что синтез и секреция гастроинтестинальных гормонов могут значительно нарушаться при различных заболеваниях ПЖ, и особенно при их осложненном течении [3, 4, 15].

Цель исследования: изучение состава ЖК и гастроинтестинальных гормонов у больных ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 95 больных ХП в возрасте от 33 до 60 лет (43 женщины, 52 мужчины), из них у 40 человек выявлен БП, у 55 — алкогольный панкреатит (АП). Группу контроля составили 20 человек без признаков поражения ЖКТ.

Из 55 больных АП у 32 отмечали осложненное течение заболевания, приводившее к значительным морфологическим изменениям в ткани ПЖ. У 10 из этих пациентов выявили вторичный сахарный диабет (СД) и кальциноз ПЖ, у 12 — кальциноз без СД, у 10 — кисты ПЖ.

У всех больных БП проведена холецистэктомия, у двух в анамнезе отмечен панкреонекроз.

Содержание гормонов и пептидов определяли иммуноферментным методом; секретина, ВИП и ГИП — с помощью реактивов фирмы Peninsula Laboratories (США); С-пептида — с применением реактивов фирмы AccuBind (США). Для оценки уровня панкреатической эластазы 1 (Э-1) в кале использовали набор реактивов фирмы Bioserv Diagnostic (Германия).

Исследование желчевыделительной функции печени проводили многомоментным зондированием у 20 больных АП, 17 больных БП и 15 человек группы контроля. Желчь собиралась по пятиминутным фракциям в течение 30 минут после введения раздражителя (30,0 мл 33%-ного раствора магния сульфата). Определяли отдельные фракции ЖК фотометрически после их предварительного разделения методом тонкослойной хроматографии на силикагеле. Проводили исследование конъюгированных желчных кислот (КЖК) — таурохолевой, объединенной фракции таурохенодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, гликохолевой и объединенной фракции гликохенодезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот, — свободных ЖК: холевой, объединенной фракции дезоксихолевой, хенодезоксихолевой кислот и литохолевой кислоты.

Для статистической обработки данных применяли пакет прикладных программ Statistica 5.0 — Nonparametric Statistics — Wilcoxon matched pairs test и инженерный калькулятор. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных БП наблюдали умеренное нарушение экзокринной функции ПЖ: содержание Э-1 в кале было ниже, чем в контрольной группе, — 170,0 ± 28,9 и 365,3 ± 24,8 мкг/г соответственно. В группе с АП уровень Э-1 был 78,4 ± 6,3 мкг/г, что соответствовало тяжелой степени экзокринной недостаточности ПЖ — ниже 100,0 мкг/г.

Концентрация С-пептида у больных АП составила 0,93 ± 0,16 нг/мл, из них у 10 обследованных с развернутой картиной СД уровень С-пептида был снижен до 0,11 ± 0,02 нг/мл. У больных БП содержание С-пептида в крови было 1,40 ± 0,38 нг/мл, в контрольной группе — 1,50 ± 0,31 нг/мл.

В группах больных АП и БП отмечали статистически значимое снижение базального уровня секретина и ГИП по сравнению с группой контроля: секретин — 0,26 ± 0,032 нг/мл, 0,27 ± 0,021 нг/мл и 0,96 ± 0,09 нг/мл соответственно ($p < 0,05$); ГИП — 0,59 ± 0,13 нг/мл, 0,70 ± 0,21 нг/мл и 1,10 ± 0,18 нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Уровень ВИП у больных с билиарной патологией был снижен, однако из-за большого разброса значений различия с контролем не были статистически значимыми: 0,12 ± 0,09 и 0,31 ± 0,026 нг/мл соответственно ($p > 0,05$). В группе АП содержание ВИП (0,37 ± 0,029 нг/мл) статистически значимо не отличалось от контрольных значений.

Таким образом, при АП наблюдались более выраженные нарушения функционального состояния ПЖ, чем при панкреатитах билиарной этиологии, что согласуется с гистологическими изменениями в ПЖ. Морфология БП представлена

преимущественно липидно-жировой дистрофией ацинарной клетки при сохранении способности к синтезу ферментов. При АП преобладают процессы атрофии ацинарной паренхимы и заместительного фиброза, что приводит к снижению синтеза ферментов в ацинарной клетке [14].

В дуоденальной желчи больных АП и БП наблюдали повышение абсолютного и процентного (% от суммы ЖК) содержания суммарной фракции тауродиоксихолановых (тауродезоксихолевой + таурохенодезоксихолевой) кислот. В частности, их процентное содержание увеличилось до 10,2 ± 1,6 и 15,0 ± 2,3 соответственно; в контрольной группе — 9,5 ± 1,2%. По данным литературы, тауродезоксихолат натрия влияет на концентрации холецистокинина и секретина в крови, объем и концентрацию бикарбонатов, экзокринную панкреатическую секрецию и на уровень панкреатического полипептида [26].

Уменьшение процентного содержания конъюгатов холевой кислоты выявлено нами у всех больных ХП. Процентное содержание гликохолевой кислоты в группах больных АП и БП находилось приблизительно на одном уровне — 24,1 ± 1,6 и 23,7 ± 3,7 соответственно; в группе контроля — 36,4 ± 2,4% ($p < 0,05$). При этом у больных АП отмечено более значительное, чем у пациентов с БП, снижение содержания таурохолевой кислоты (до 4,5 ± 0,7%), в контроле — 9,2 ± 0,7% ($p < 0,05$). Описанные изменения в составе конъюгатов холевой и тауродиоксихолановых ЖК, по-видимому, могут опосредованно приводить к изменению концентраций в крови холецистокинина и секретина, экзокринной панкреатической секреции, объема и концентрации бикарбонатов, pH в двенадцатиперстной кишке, абсорбции в кишечнике не только холестерина, но и самих ЖК. Медиаторами этих изменений являются гормоны или нервные механизмы.

Амплитуда колебаний объема получасовой секреции желчи у больных ХП в нашем исследовании значительно изменялась: от 0,025 до 0,124 л. При этом средние показатели у больных АП и БП были снижены (*табл. 1*).

В желчи больных АП (см. *табл. 1*) отмечали существенное увеличение суммарного содержания ЖК: до 14,86 ± 2,61 мг/мл ($p < 0,001$) за 30-минутный период секреции. Это в значительной степени было связано с ростом содержания КЖК до 11,36 ± 2,62 мг/мл ($p < 0,01$). Амплитуда индивидуальных колебаний содержания КЖК у больных АП изменялась от 1,66 до 17,74 мг/мл, у больных БП — от 0,41 до 7,92 мг/мл; в контрольной группе данный показатель составлял в среднем 3,83 ± 0,47 мг/мл. При этом в группе больных ХП в зависимости от характера секреции желчи и содержания в ней КЖК и холестерина можно было выделить подгруппы с высоким и низким содержанием основных компонентов желчи. У $^2/_3$ больных АП с длительностью заболевания до 7 лет практически не измененная секреция желчи сочеталась с высоким содержанием КЖК (в 2,8 раза превышавшим показатели контроля). С увеличением длительности заболевания в желчи больных АП снижение секреции желчи до 35% сочеталось с уменьшением содержания в ней холестерина с 0,59 ± 0,23 до 0,37 ± 0,07 мг/мл и КЖК с 10,32 ± 2,17 до 2,80 ± 1,14 мг/мл ($p < 0,05$). При этом нормальное соотношение фракций КЖК изменялось в крови и желчи (*табл. 2*): снижалось содержание (% от суммы ЖК) фракций, конъюгированных с глицином и таурином.

Среди свободных ЖК в дуоденальной желчи больных ХП преобладала холевая кислота (см. *табл. 2*). С одной стороны, увеличение содержания литохолевой кислоты могло быть связано с изменением в печени процессов конъюгации ЖК не только с глицином, но и с таурином (о чем свидетельствует, например, сниженное в 2 раза содержание таурохолевой кислоты в желчи больных АП). С другой стороны, резкое увеличение абсолютного и процентного содержания свободной холевой кислоты могло являться следствием ускорения процессов преждевременной деконъюгации ЖК при патологическом росте бактериальной микрофлоры в тощей кишке, что наиболее характерно для больных БП [11]. С увеличением длительности заболевания (более 10 лет) в желчи больных АП также отмечалось значительное возрастание процентного содержания литохолевой кислоты: с 3,1 ± 0,6% до 6,7 ± 1,8% ($p < 0,01$). У больных БП в желчи содержание литохолевой кислоты увеличилось более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

В отличие от больных АП, у пациентов с БП отмечали снижение секреции желчи, уменьшение содержания в ней КЖК до 2,35 ± 0,33 мг/мл. При этом выявляли значительное уменьшение содержания в желчи холестерина: от 0,293 до 0,016 мг/мл, что в среднем для группы составило 25% от уровня контроля.

Своеобразие индивидуального состава КЖК в дуоденальной желчи больных АП заключалось в снижении уровней таурохолевой, гликохолевой и гликодиоксихолановых кислот соответственно в 2, 1,5 и 1,4 раза. Следует отметить, что абсолютное и процентное содержание тауродиоксихолановых кислот было повышено у всех больных ХП. В целом для группы больных АП эти изменения являлись причиной несу-

Таблица 1

Секреция и содержание компонентов желчи у больных хроническим панкреатитом (M ± m)

Компоненты желчи	Контроль (n = 15)	Алкогольный панкреатит (n = 20)	Билиарный панкреатит (n = 17)
Объем желчи, л	0,078 ± 0,008	0,067 ± 0,010	0,056 ± 0,005*
Суммарное содержание желчных кислот, мг/мл	4,20 ± 0,52	14,86 ± 2,61****	4,07 ± 0,62
Сумма конъюгированных желчных кислот, мг/мл	3,83 ± 0,47	11,36 ± 2,62***	2,35 ± 0,33**
Сумма свободных желчных кислот, мг/мл	0,35 ± 0,07	4,59 ± 1,18****	1,09 ± 0,15****
Холестерин, мг/мл	0,50 ± 0,06	0,77 ± 0,13*	0,26 ± 0,03****
Соотношение конъюгированных желчных кислот и холестерина	9,9 ± 2,4	15,1 ± 2,3	12,1 ± 1,5**

Примечание. При сравнении с контролем: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,02$; (***) — $p < 0,01$; (****) — $p < 0,001$.

Таблица 2

Процентное содержание фракций желчных кислот (% от суммы желчных кислот) в желчи больных хроническим панкреатитом (M ± m)

Фракции желчных кислот	Контроль (n = 15)	Алкогольный панкреатит (n = 20)	Билиарный панкреатит (n = 17)
Таурохолевая	9,9 ± 1,2	4,5 ± 0,7***	6,7 ± 0,6*
Тауродиоксихолановые	10,0 ± 1,0	10,1 ± 1,3	18,3 ± 2,7***
Гликохолевая	31,4 ± 2,1	24,1 ± 1,4**	21,7 ± 2,9**
Гликодиоксихолановые	41,8 ± 2,3	29,7 ± 1,8**	21,5 ± 2,1****
Холевая	3,3 ± 0,6	23,1 ± 3,9****	17,5 ± 2,4****
Диоксихолановые	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4
Литохолевая	3,5 ± 0,8	3,8 ± 1,0	11,6 ± 2,0***

Примечание. При сравнении с контролем: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,02$; (***) — $p < 0,01$; (****) — $p < 0,001$.

щественного снижения глицин/тауринового коэффициента. Однако с увеличением длительности заболевания наблюдалось более значительное снижение данного показателя — от 5,0 ± 0,99 до 3,0 ± 0,7 (или до 65% от уровня контроля), — что указывало на нарушение процесса конъюгации ЖК с глицином в клетках печени.

Следует отметить, что синтез ЖК в печени является сложно регулируемым процессом, который контролируется, по крайней мере, двумя механизмами обратной связи: количеством ЖК, поступающих в печень из кишечника по системе воротной вены, и количеством поступающего в печень эндо- и экзогенного холестерина. У больных ХП снижается способность к усвоению экзогенного холестерина и ЖК, что наряду с установленными значительными потерями ЖК с фекалиями, в 3 раза превышающими соответствующий показатель у здоровых лиц, может являться причиной компенсаторного усиления в печени синтеза ЖК. По данным литературы, в условиях эксперимента с полным выведением желчи наружу значительно увеличивается синтез ЖК, повышается содержание свободных ЖК с преобладанием холевой кислоты [6].

К возможным причинам уменьшения содержания холестерина в желчи больных ХП следует отнести снижение всасывания в кишечнике экзогенного холестерина, не только подтвержденное у больных ХП, но и выявленное у $^{2}/_{3}$ больных после операций на желчных путях. При этом необходимым условием нормального всасывания холестерина является не только достаточное общее содержание ЖК в просвете кишечника, но и их нормальное соотношение: конъюгаты триоксихолановых кислот (таурохолевая и гликохолевая кислоты) образуют мицеллы меньшего размера, которые быстрее диффундируют через неперемешиваемый водный слой, прилегающий к щеточной каемке [6, 7].

Как показало проведенное нами исследование, в дуоденальной желчи пациентов всех обследованных групп уменьшилось содержание таурохолевой и гликохолевой кислот. Снижение глицин/тауринового коэффициента было обусловлено более низким содержанием гликодиоксихолановых кислот. У 85% больных после операций на желчных путях имеются нарушения состава и соотношения физиологической микрофлоры кишечника, что, вероятно, влияет на рост содержания свободных ЖК и может являться причиной значительного и статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения процентного содержания в желчи литохолевой кислоты (в 3,5 раза у обследованных нами больных) [7]. При этом известно, что рост содержания вторичных ЖК, и особенно литохолевой кислоты, может являться одной из причин снижения в печени синтеза ЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хроническом панкреатите (ХП) изменяется секреция желчи и ее основных компонентов. Нарушение конъюгации желчных кислот (ЖК) в печени с глицином и, особенно, таурином может приводить к изменениям качественного состава ЖК и всасывания экзогенного холестерина, наиболее выраженным у больных с билиарнозависимыми формами панкреатита.

В желчи 75% больных алкогольным панкреатитом содержание конъюгированных желчных кислот (КЖК) повышено. С увеличением длительности заболевания снижаются секреция желчи, содержание в ней КЖК и холестерина, уменьшается конъюгация с глицином. Своеобразие индивидуального состава ЖК в желчи больных ХП в нашем исследовании заключалось в снижении содержания конъюгатов холевой кислоты (таурохолевой и гликохолевой), в значительном уменьшении содержания гликоконъюгатов, и особенно гликодиоксихолановых кислот, в существенном росте уровней свободной холевой кислоты и тауродиоксихолановых кислот; доля литохолевой кислоты увеличивалась с ростом длительности и тяжести заболевания поджелудочной железы (ПЖ).

Таким образом, секреция ПЖ контролируется комплексом паракринных и эндокринных путей, поэтому столь важно понимание механизмов контроля путей в норме и при патологии. Выявленные изменения в составе ЖК и нарушения секреции гастроинтестинальных гормонов усугубляют первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акмаев И. Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клин. медицина. 1997. № 2. С. 28–30.*
2. *Верткин А. Л., Вовк Е. И. Эффективность и безопасность препарата «Пензитал» при комплексном нарушении пищеварения у больных хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. Т. 14. № 2. С. 68–73.*
3. *Винокурова Л. В., Дроздов В. Н., Ткаченко Е. В., Трубицына И. Е. и др. Этиология и патогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хрони-*

ческом панкреатите // Терапевт. арх. 2009. Т. 81. № 2. С. 65–67.
4. Гольцев В. П., Назаров В. Е., Дымников Д. А. Оценка роли алкогольного фактора в развитии острого панкреатита. Ученые заметки // Материалы 2-го междисциплинарного российского конгресса «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции». СПб., 2008. С. 9–15.
5. Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль. Как помочь больному. М.: Медпрактика, 2005. 175 с.
6. Евтихов Р. М., Журавлев В. А., Шулутко А. М., Грошев Н. Н. и др. Механическая желтуха. Хронический панкреатит. М. — Иваново — Киров, 1999. 256 с.
7. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. С. 200.
8. Калинин А. В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 3. С. 25–34.
9. Коровина Н. А., Захарова И. Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения. М.: Анахарсис. 2001. С. 47.
10. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар, 2009. 608 с.
11. Максимов В. А., Чернышёв А. Л., Тарасов К. М., Неронов В. А. Билиарная недостаточность. М.: АдамантЪ, 2008. 294 с.
12. Максимов В. А. Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность. М.: АдамантЪ, 2013. 496 с.
13. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Сергеев А. В., Шапошникова О. Ф. Хронический панкреатит как фактор риска желчнокаменной болезни. Тезисы статей III съезда НОГР // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 147.
14. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит. М.: изд-во Мокеева, 2000. 182 с.
15. Петухов В. А., Куливов В. М., Туркин П. Ю. Диагностика и результаты лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при желчнокаменной болезни // Рос. мед. журн. 2002. Т. 10. № 8–9. С. 34–39.
16. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин. медицина. 2001. № 10. С. 54–59.
17. Чернышев А. Л. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени при заболеваниях органов пищеварения: Дис. … докт. мед. наук. М., 1993. 440 с.
18. Andren-Sandberg A., Hardt P. D. Giessen international workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-University, Giessen, Germany. March 18–19, 2005 // JOP. 2005. Vol. 6. N 4. P. 382–405.
19. Chey W. Y., Chang T. M. Secretin: historical perspective and current status // Pancreas. 2014. Vol. 43. N 2. P. 162–182.
20. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction // Dig. Liver Dis. 2003. Vol. 35. Suppl. 3. P. S26–29.
21. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process // Gut. 1999. Vol. 45. Suppl. 2. P. S1–5.
22. Freedman S. D., Sakamoto K., Venu R. P. GP2, the homologue to the renal cast protein uromodulin, is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. N 1. P. 83–90.
23. Kamoi K., Shinozaki Y., Furukawa K., Sasaki H. Potential correlation between plasma total GIP levels and body mass index in Japanese patients with types 1 or 2 diabetes mellitus // Endocr. J. 2012. Vol. 59. N 4. P. 353–363.
24. Lee Y. S., Jun H. S. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells // Metabolism. 2014. Vol. 63. N 1. P. 9–19.
25. Postorino A., Serio R., Mulè F., Adamo E. B. et al. Modulation of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory transmission in rat duodenum: role of opiates and 5-hydroxytryptamine // Arch. Ital. Biol. 1993. Vol. 131. N 2–3. P. 235–243.
26. Riepl R. L., Lehnert P. The role of bile in the regulation of exocrine pancreatic secretion // Scand. J. Gastroenterol. 1992. Vol. 27. P. 625–631.

Библиографическая ссылка:
Винокурова Л. В., Агафонов М. А., Варванина Г. Г., Ткаченко Е. В. и др. Билиарная недостаточность при различных этиологических формах хронического панкреатита // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 14–18.

Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита

О. Н. Минушкин[1], Л. В. Масловский[1], А. Е. Евсиков[1], О. Ф. Шапошникова[2], М. С. Макарова[3]

[1] *Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, г. Москва*

[2] *Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы*

[3] *Поликлиника № 1 Управления делами Президента РФ, г. Москва*

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы пантопразола у больных панкреатитом.
Дизайн: открытое проспективное исследование.
Материалы и методы. Представлены результаты курсового лечения 30 больных острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита. Из них 15 больных получали препарат в дозе 40 мг 2 раза в сутки внутривенно медленно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40 мг 2 раза в день в течение 20 дней в составе комплексной терапии (дезинтоксикационная терапия, ферментные препараты, анальгетики по требованию). Группой сравнения были 15 больных, которые в составе комплексной терапии получали только таблетированную форму пантопразола в аналогичных дозах в течение 25 дней.
Результаты. Исследование показало, что использование инъекционной формы пантопразола позволяет достичь более быстрого купирования болевого и диспептического синдромов, оказывает более выраженное положительное влияние на воспаление поджелудочной железы по данным УЗИ, а также способствует статистически значимому улучшению качества жизни пациентов по данным визуальной аналоговой шкалы в более ранние сроки по сравнению с лечением таблетированой формой.
Заключение. Использование нового ингибитора протонной помпы в двух вариантах лекарственных форм открывает новые возможности лечения пациентов с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита.
Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

Efficacy of Injectable and Oral Formulations of Proton-Pump Inhibitor in Patients with Pancreatitis

O. N. Minushkin[1], L. V. Maslovsky[1], A. E. Evsikov[1], O. F. Shaposhnikova[2], M. S. Makarova[3]

[1] *Academic and Research Medical Center at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow*

[2] *City Clinical Hospital No. 51, Moscow Department of Healthcare*

[3] *Outpatient Clinic No. 1, Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow*

Study Objective: To compare the efficacy of injectable and oral formulations of pantoprazole, a proton-pump inhibitor, in patients with pancreatitis.
Study Design: This was an open-label, prospective study.
Materials and Methods: This paper describes the results of treatment given in courses to 30 patients with acute pancreatitis or an acute exacerbation of chronic pancreatitis. Of these, 15 patients received pantoprazole 40 mg twice a day as a slow intravenous injection for 5 days followed by oral treatment with the same drug at a dose of 40 mg twice a day for 20 days as part of combination therapy (detoxification, enzyme therapy, and painkillers if needed). The 15-person comparator group received pantoprazole only in tablets at the same dose for 25 days as part of their combination therapy.
Study Results: The study showed that the use of pantoprazole injections resulted in faster pain relief and the disappearance of dyspepsia and provided a greater improvement in pancreatic inflammation (based on ultrasound findings). Moreover, in patients who received injections of pantoprazole, a statistically significant improvement in quality of life, based on VAS assessment, was achieved earlier than in those who received only its tablet formulation.
Conclusion: The use of a new proton-pump inhibitor in two formulations provides new treatment options for patients with acute pancreatitis or an acute exacerbation of chronic pancreatitis.
Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, treatment, proton-pump inhibitors, pantoprazole.

Острый панкреатит и обострение хронического панкреатита характеризуются некрозом ацинарных клеток поджелудочной железы в результате их самопереваривания с развитием воспаления и, впоследствии, фиброза. Таким образом, повреждающее действие собственных ферментов поджелудочной железы выступает в качестве одного из основных и начальных факторов патогенеза заболевания. Снижение секреции поджелудочной железы (создание

Евсиков Александр Евгеньевич *— клинический ординатор кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21. E-mail: Lemas3@yandex.ru*
Макарова Марина Станиславовна *— врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ. г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. E-mail: Lemas3@yandex.ru*
Масловский Леонид Витальевич *— д. м. н., доцент кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21. E-mail: Lemas3@yandex.ru*
Минушкин Олег Николаевич *— д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21. E-mail: Lemas3@yandex.ru*
Шапошникова Ольга Федоровна *— врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ. 121309, г. Москва, ул. Алябьева, д. 7/33. E-mail: Lemas3@yandex.ru*

«функционального покоя») является одним из принципов консервативного лечения острого панкреатита и обострения хронического панкреатита [4].

Для реализации данного принципа могут быть использованы разные способы: голод, эвакуация желудочного сока тонким зондом, зондовое энтеральное питание, парентеральное питание, медикаментозное лечение — октреотид, холинолитики, блокаторы желудочной секреции, в том числе ингибиторы протонной помпы (ИПП). Блокада синтеза соляной кислоты приводит к повышению pH в двенадцатиперстной кишке, что обеспечивает уменьшение выработки естественных стимуляторов активности поджелудочной железы — секретина и холецистокинина. Происходит снижение секреции поджелудочной железы с уменьшением протокового и тканевого давления, что приводит к редукции отека и болевых ощущений [2, 4].

Скорость наступления кислотоблокирующего эффекта может быть одним из факторов, определяющих эффективность лечения: эффект действия ИПП при пероральном применении далеко не всегда развивается в первый день терапии, нередко максимальное снижение секреции соляной кислоты достигается лишь к 3–5-му дню лечения, когда сроки возможного эффективного воздействия упущены. Будет логичным предположение, что инъекционное введение ИПП более эффективно, чем пероральное.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности инъекционного и перорального применения ИПП пантопразола (Панум®) при курсовом лечении больных острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ГКБ № 51 (на клинической базе Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ). В него было включено 30 пациентов с острым или обострением хронического панкреатита.

Критерии включения

1. Возраст старше 18 лет.
2. Клинические и ультразвуковые критерии острого панкреатита или обострения хронического панкреатита.

Критерии исключения

1. Злокачественные заболевания ЖКТ.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени; психические заболевания; злокачественные заболевания или ВИЧ-инфекция.
3. Беременность, в том числе беременность, планируемая во время данного исследования.
4. ЖКБ, билиарнозависимый панкреатит.
5. В исследование не включались пациенты, применявшие изучаемый препарат за 30 или менее дней до начала исследования, а также пациенты, которые, как ожидалось, должны были применять изучаемый препарат в рамках другого исследования.

В основной группе и в группе сравнения было по 15 пациентов, распределенных случайным образом (*табл. 1*). Представленные в *таблице 1* данные свидетельствуют о том, что группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания.

Пациентам, включенным в исследование, назначали препарат Панум® в инъекционной или таблетированной форме. Препарат Панум® (пантопразол, производство «Юник Фармасьютикал Лабораториз» — отделения фирмы «Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд») представлен в двух лекарственных формах: лиофилизата для приготовления раствора для внутривенных инъекций и таблеток.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 15)	Группа сравнения (n = 15)
Пол (ж/м)	5/10	7/8
Индекс массы тела	30,8 ± 5,7	30,7 ± 5,2
Возраст, годы	56,4 ± 15,8	56,8 ± 10,7
Длительность заболевания, годы	6,5 ± 10,6	6,9 ± 11,4

Основная группа (15 больных) 5 дней получала препарат Панум® в дозе 40 мг 2 раза в сутки внутривенно медленно с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40 мг 2 раза в день в течение 20 дней в составе комплексной терапии. Последняя предусматривала дезинтоксикационную терапию, ферментные препараты и анальгетики по требованию. *Группа сравнения* включала 15 больных острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита, которые в составе комплексной терапии получали только таблетированную форму препарата Панум® в аналогичных дозах в течение 25 дней.

В задачи исследования входили:

- оценка клинической эффективности препарата (по динамике симптомов);
- изучение изменения ультразвуковой картины к окончанию терапии;
- исследование качества жизни (по данным визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- определение переносимости и побочных эффектов препарата Панум®.

Контроль клинических, ультразвуковых показателей и оценку качества жизни по данным ВАШ проводили до лечения, на 5-й и 25-й дни терапии. Изучение результатов клинического и биохимического анализов крови осуществляли до и после лечения.

Динамика симптомов в баллах отражалась пациентами в индивидуальных дневниках по следующей градации:

- 1 балл — симптом отсутствует;
- 2 балла — выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать);
- 3 балла — выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);
- 4 балла — выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон);
- 5 баллов — выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

При оценке эффективности терапии учитывали субъективные жалобы пациента (болевой синдром, диспептический синдром, частота стула) и сроки наступления эффекта (скорость купирования симптомов) на фоне терапии препаратом Панум® по данным индивидуального дневника пациента. Для

определения срока наступления эффекта на фоне терапии препаратом Панум® регистрировали день приема препарата, когда было отмечено уменьшение интенсивности симптома на 1 балл и более.

Общую эффективность терапии оценивали по следующим параметрам:

- 1 — отличная эффективность, лечение приводит к полному разрешению болей и/или нормализации УЗИ-данных, не вызывая осложнений или побочных реакций;
- 2 — хорошая эффективность, лечение приводит к уменьшению болей на 1 балл и более и к положительной динамике ультразвуковой картины;
- 3 — удовлетворительная эффективность, лечение приводит к уменьшению болей на 1 балл и более при отсутствии положительной динамики ультразвуковой картины.

Зарегистрированные в рамках исследования данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СО, σ) для количественных переменных, а также в виде процентов по частотным показателям для качественных переменных. Результаты исследования проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона) в зависимости от вида переменной. При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка клинической эффективности

Клиническую эффективность оценивали по динамике симптомов, сравнивали средние значения симптома по пятибалльной шкале исходно, к 5-му и 25-му дням лечения (*табл. 2*).

Как видно из *таблицы 2*, исходные показатели интенсивности симптомов в группах были сопоставимы. К 5-му дню лечения в отношении практически всех симптомов отмечалась положительная динамика. Статистически значимое уменьшение интенсивности боли наблюдалось к 5-му дню терапии. Степень уменьшения была одинаковой в основной и контрольной группах, однако сроки наступления эффекта в основной группе составили 3,2 ± 1,7 дня, в то время как в группе сравнения — 5,5 ± 2,2 дня (различия статистически значимы: $t = 2,7$; $p = 0,01$).

Более выраженный эффект инъекционной формы препарата наблюдали и в отношении изжоги и чувства быстрого насыщения: статистически значимое уменьшение интенсивности этих симптомов в основной группе отметили к 5-му дню лечения. В группе сравнения аналогичные результаты были получены только к 25-му дню лечения.

Сходный положительный эффект терапии в обеих группах отметили при изучении динамики выраженности тошноты и чувства тяжести в эпигастрии после еды. В отношении метеоризма более выраженная положительная динамика была получена в группе сравнения.

Таким образом, применение препарата Панум® в терапии больных острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита сопровождалось достоверным уменьшением/исчезновением болевого и диспептического синдромов. Динамика симптомов в группах была сходной, однако более быстрый эффект был получен при использовании инъекционной формы препарата в первые 5 дней лечения.

Динамика ультразвуковой картины

Результаты УЗИ, отражающие динамику размеров поджелудочной железы в исследуемых группах, представлены в *таблице 3*.

Приведенные данные свидетельствуют о положительной динамике размеров поджелудочной железы к окончанию лечения. При этом в основной группе средние размеры поджелудочной железы к концу терапии практически нормализуются (размеры в норме: головка — 30 мм, тело — 20 мм, хвост — 25 мм). Уменьшение размеров головки, тела и хвоста железы является статистически значимым. В группе сравнения отличия средних размеров поджелудочной железы к 25-му дню терапии от исходных показателей статистически значимыми не являются, несмотря на явную тенденцию к уменьшению.

Таким образом, применение инъекционной формы препарата Панум® в первые 5 дней лечения оказало более выраженное положительное влияние на отек и воспаление поджелудочной железы, о чем свидетельствует достоверное уменьшение ее размеров к концу терапии.

Таблица 2

Оценка клинической эффективности лечения (M ± σ), баллы

Симптомы	Основная группа (n = 14)			Группа сравнения (n = 15)		
	исходно	5-й день	25-й день	исходно	5-й день	25-й день
Боль	2,9 ± 1,0	1,3 ± 0,6*	1,1 ± 0,4*	2,4 ± 1,1	1,6 ± 0,6*	1,1 ± 0,4*
Изжога	1,6 ± 0,8	1,1 ± 0,4*	1,0 ± 0*	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,7	1,0 ± 0*
Тошнота	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0*	1,3 ± 0,7	1,1 ± 0,4	0*
Отрыжка	1,9 ± 1,0	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,8 ± 0,9	1,4 ± 0,6
Тяжесть в эпигастрии	1,7 ± 0,8	1,2 ± 0,4*	1,2 ± 0,5*	1,8 ± 0,9	1,1 ± 0,4*	1,1 ± 0,3*
Чувство быстрого насыщения	2,1 ± 1,0	1,6 ± 0,6*	1,4 ± 0,8*	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,2 ± 0,4*
Метеоризм	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,5 ± 0,5*	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,7*	1,3 ± 0,5*

Примечания.
1. Один пациент основной группы выбыл из исследования.
2. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с исходным показателем в группе ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика размеров поджелудочной железы на фоне лечения (M ± σ), мм

Отделы поджелудочной железы	Основная группа (n = 14)			Группа сравнения (n = 15)		
	исходно	5-й день	25-й день	исходно	5-й день	25-й день
Головка	34,5 ± 3,9	32,5 ± 4,0	30,7 ± 2,9*	35,1 ± 6,7	34,3 ± 7,9	33,6 ± 5,8
Тело	20,7 ± 3,5	18,6 ± 2,1	18,6 ± 2,8*	21,1 ± 3,7	21,5 ± 4,3	18,6 ± 3,9
Хвост	25,4 ± 3,4	24,2 ± 4,1	22,7 ± 3,0*	24,8 ± 3,2	24,2 ± 3,2	23,4 ± 1,9

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с исходным показателем в группе ($p < 0,05$).

Динамика качества жизни

Результаты изучения качества жизни по данным ВАШ представлены на *рисунке 1*.

Статистически значимых различий между группами в исходных показателях ВАШ не выявлено. Достоверное улучшение показателей ВАШ в основной группе наблюдали уже к 5-му дню лечения, в эти же сроки в группе сравнения отчетливой положительной динамики не отмечено. К 25-му дню лечения достоверное улучшение было достигнуто в обеих группах.

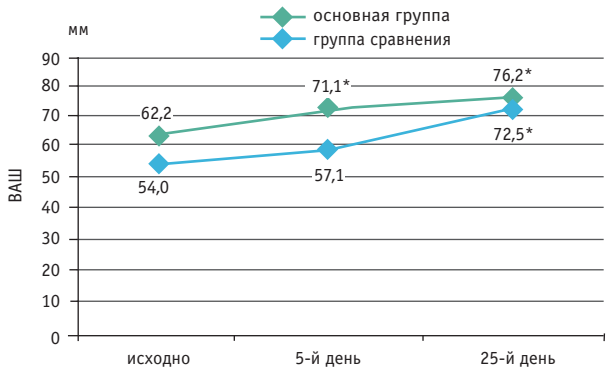
Переносимость и побочные эффекты препарата Панум®

У 3 пациентов (1 пациента из основной группы и двоих — из группы сравнения) в ходе лечения отмечались явления диспепсии (горечь во рту, тошнота), которые могли иметь связь с исследуемым препаратом или быть проявлением основного заболевания. У данных больных переносимость оценена как хорошая, так как симптомы прошли самостоятельно, без использования вспомогательного лечения.

В одном случае инъекции препарата были отменены в связи с развитием болей средней интенсивности в эпигастрии, которые возникали вскоре после начала введения препарата и прекращались через 20 минут после окончания введения. Боли возникали при каждом введении, были выполнены 3 инъекции, после чего от введения препарата отказались. В данном случае переносимость препарата расценена как плохая.

У остальных пациентов переносимость препарата была отличной.

Рис. 1. Динамика качества жизни по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), мм.
** Различия с исходным показателем в группе статистически значимы*



В рамках исследования безопасности использованного препарата проводилось изучение показателей клинического (количества гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) и биохимического анализов крови. Каких-либо изменений в изучаемых показателях крови не наблюдали. Динамика биохимических показателей крови представлена в *таблице 4*.

Исходное повышение средних значений трансаминаз и гамма-глютамилтранспептидазы объясняется сопутствующей патологией печени (у 9 больных имел место алкогольный стеатогепатит, у 3 — компенсированный цирроз печени). После курса лечения уровни АСТ, щелочной фосфатазы

Таблица 4

Динамика биохимических показателей исследуемых больных, n = 29

Показатели (норма)	До лечения	После лечения	Критерий Стьюдента; p
Амилаза (28–100 ед/л)	53,9 ± 23,5	49,9 ± 18,3	1,3; p = 0,2
Общий белок (66–83 г/л)	70,8 ± 15,5	74,9 ± 6,5	1,4; p = 0,15
Холестерин (2,0–5,2 ммоль/л)	5,7 ± 1,5	5,6 ± 1,4	1,9; p = 0,07
Триглицериды (0,5–1,7 ммоль/л)	1,7 ± 1,0	1,8 ± 1,1	0,7; p = 0,48
Аланинаминотрансфераза (7–53 ед)	91,9 ± 158,8	36,2 ± 22,2	1,8; p = 0,08
Аспартатаминотрансфераза (11–37 ед)	71,5 ± 86,7	35,0 ± 20,5*	2,2; p = 0,03
Гамма-глютамилтранспептидаза (11–50 ед)	237,6 ± 475,7	118,9 ± 178,6	1,7; p = 0,1
Щелочная фосфатаза (100–290 ед)	90,4 ± 62,5	72,1 ± 35,7*	2,6; p = 0,02
Билирубин (0–22 ммоль/л)	18,1 ± 10,9	13,2 ± 4,1*	2,4; p = 0,02
Мочевина (2,8–7,2 ммоль/л)	10,8 ± 17,8	5,2 ± 1,7	1,6; p = 0,12
Креатинин (58–110 мкмоль/л)	84,1 ± 16,9	82,8 ± 19,3	0,3; p = 0,7

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с исходными показателями ($p < 0,05$).

и билирубина статистически значимо снизились, что было связано с улучшением состояния печени, при этом негативного влияния препарата на биохимические показатели не наблюдалось.

Оценка эффективности лечения

Данные по оценке эффективности лечения согласно приведенным выше критериям представлены в *таблице 5*.

Как показано, отличная и хорошая эффективность в основной группе и группе сравнения составила 93,3% и 100% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование было выполнено для сравнительной оценки эффективности инъекционного и перорального применения препарата Панум® при курсовом лечении больных острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита.

Наиболее эффективно подавляют секрецию соляной кислоты ИПП. Пероральное применение препаратов этой группы характеризуется относительно медленным началом действия. Стабильный кислотосупрессивный эффект развивается к 3–5-му дню лечения [8]. Конечный эффект определяется абсорбцией препарата и зависит от приема пищи (прием препарата за 30–60 минут до еды является оптимальным, так как ИПП действуют на функционирующие обкладочные клетки) [10].

Больные острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита нередко имеют нарушения переваривания и всасывания, а основной диетической рекомендацией при ведении таких пациентов в первые несколько дней является голодание. В этих условиях эффект ИПП при пероральном приеме может быть существенно снижен. Внутривенное введение приводит к более быстрому и полному подавлению желудочной секреции по сравнению с пероральным применением препарата, так как не зависит от всасывания и состояния моторики верхних отделов ЖКТ. После внутривенного введения пантопразол начинает действовать через 15 минут, причем введение 80 мг подавляет секрецию на 86% уже через 60 минут [1].

Еще одним из основных принципов консервативного лечения является купирование прогрессирования отечно-интерстициальной стадии панкреатита с целью предотвращения развития «хирургических» осложнений [3]. Этот принцип может быть реализован при максимально быстром воздействии на основные патогенетические факторы заболевания, в том числе и на подавление желудочной секреции. Поэтому скорость наступления кислотосупрессивного эффекта может

Таблица 5

Эффективность лечения в основной группе и группе сравнения, n (%)

Эффективность	Основная группа (n = 14)	Группа сравнения (n = 15)
Отличная	8 (53,3)	6 (40,0)
Хорошая	6 (40,0)	9 (60,0)
Итого	**14 (93,3)**	**15 (100,0)**

Примечание. Один пациент основной группы выбыл из исследования.

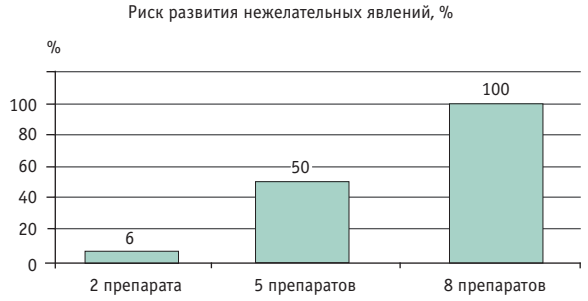
определять эффективность терапии больных острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита, влиять как на темпы купирования болевого синдрома, так и на прогноз.

Разные группы ИПП различаются между собой по скорости и продолжительности кислотоблокирующего эффекта, а также по влиянию на метаболизм других препаратов, расщепляющихся с участием системы цитохрома P450. Под действием ИПП протонная помпа инактивируется, однако затем ее активность вновь возвращается к прежнему уровню [5]. После приема лансопразола полупериод восстановления выработки кислоты составляет 12,9 часа; омепразола и рабепразола — 27,5 часа, а пантопразола — 45,9 часа [7]. Эти различия обусловлены продолжительностью сохранения связей ИПП с остатками цистеина АТФазы. Омепразол и остальные препараты взаимодействуют с остатками цистеина в положении 813, лансопразол — с цистеином 321, пантопразол — с цистеином 822. Цистеин 822 обеспечивает устойчивость связывания, поэтому продолжительность действия пантопразола больше по сравнению с другими ИПП [9].

Метаболизм всех ИПП происходит в печени при участии цитохрома P450. Большинство ИПП влияют на метаболизм многих лекарственных средств, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β-адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, кларитромицин, клопидогрел и др. [1]. При необходимости сочетанного приема нескольких препаратов целесообразно использовать пантопразол, который оказывает минимальное влияние на микросомальные ферменты гепатоцитов. Полипрагмазия достаточно часто встречается у больных хроническим панкреатитом, в лечении которых могут быть востребованы самые разные группы препаратов. С ростом числа принимаемых лекарств риск нежелательных последствий межлекарственного взаимодействия увеличивается (*рис. 2*) [6]. Для уменьшения этого риска предпочтение следует отдавать препарату с максимально низким потенциалом лекарственного взаимодействия — пантопразолу.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что применение инъекционной формы препарата Панум® в течение первых 5 дней лечения больных острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита сопровождается более быстрым купированием

Рис. 2. Риск развития нежелательных явлений при одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов, %



болей, изжоги и чувства быстрого насыщения по сравнению с пероральным приемом препарата. Кроме того, использование инъекционной формы препарата оказывало статистически значимо более выраженное положительное влияние на отек и воспаление поджелудочной железы и на качество жизни по данным ВАШ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Панум® (как в инъекционной, так и в таблетированной форме) эффективен в лечении острого и обострения хронического панкреатита.

Использование инъекционной формы препарата Панум® в течение первых 5 дней лечения позволяет быстрее достичь блокирования секреции поджелудочной железы, уменьшения ее отека и воспаления и, соответственно, купирования болевого и диспептического синдромов по сравнению с пероральным приемом.

Включение в консервативную терапию больных острым панкреатитом и с обострением хронического панкреатита инъекционной формы препарата Панум® способствует статистически значимому улучшению качества жизни пациентов по данным ВАШ в более ранние сроки по сравнению с лечением таблетированной формой.

Препарат Панум® (как в инъекционной, так и в таблетированной форме) характеризуется преимущественно отличной и хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Логинов А. Ф. Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2009. № 13. С. 29–33.*
2. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь? // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 3. С. 4–14.*
3. *Минушкин О. Н., Максимов В. А. Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2007. № 4. С. 25–32.*
4. *Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю., Захарова Н.В. Антисекреторная терапия обострений хронических панкреатитов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. 9. № 5. С. 76.*
5. *Gedda K., Scott D., Besanson M., Lorentzon P. et al. Turnover of the gastric H+, K(+)-adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of gastric acid secretion // Gastroenterology. 1995. Vol. 109. N 4. P. 1134–1141.*
6. *Johnson A. G., Seidemann P., Pay R. O. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994. Vol. 32. N 10. P. 509–532.*
7. *Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y., Hata T. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet. 1998. Vol. 23. N 1. P. 19–26.*
8. *Katz P. Review article: putting immediate-release proton-pump inhibitors into clinical practice — improving nocturnal acid control and avoiding the possible complications of excessive acid exposure // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. Suppl. 3. P. S31–38.*
9. *Sachs G. et al. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // Drugs Today. 2003. Vol. 39. Suppl. A. P. S11–14.*
10. *Simon B., Müller P., Bliesath H., Lühmann R. et al. Single intravenous administration of the H+, K(+)-ATPase inhibitor BY 1023/SK&F 96022 — inhibition of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man // Aliment. Pharmacol. Ther. 1990. Vol. 4. N 3. P. 239–245.* ■

Библиографическая ссылка:
Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Евсиков А. Е., Шапошникова О. Ф. и др. Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 19–24.

Трудности диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазии поджелудочной железы. Клинический случай

Е. В. Быстровская[1], В. А. Ким[1], Ю. Н. Орлова[1], К. К. Носкова[1], О. В. Паклина[1, 2], М. А. Кошкин[1]

[1] *Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы*

[2] *Федеральный медико-биологический центр имени А. И. Бурназяна, г. Москва*

Цель статьи: анализ литературных данных по изучению солидной псевдопапиллярной неоплазии (СПН) поджелудочной железы (ПЖ) и собственных наблюдений.
Основные положения. СПН ПЖ является крайне редкой патологией, которая встречается менее чем в 0,1–2,7% случаев всех опухолей ПЖ. Клиническая симптоматика заболевания отсутствует приблизительно у 30% пациентов, в связи с чем диагностировать СПН ПЖ затруднительно.
Заключение. Среди всех методов диагностики большей чувствительностью при выявлении опухолей ПЖ обладает эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) (94%) по сравнению с КТ (69%) и МРТ (83%). В статье продемонстрированы возможности диагностики СПН с помощью ЭУС и тонкоигольной пункции с последующей морфологической верификацией.
Ключевые слова: солидная псевдопапиллярная неоплазия, эндоскопическая ультрасонография, тонкоигольная пункция.

Clinical Case: Challenges in Diagnosing Solid Pseudopapillary Pancreatic Neoplasia

E. V. Bystrovskaya[1], V. A. Kim[1], Yu. N. Orlova[1], K. K. Noskova[1], O. V. Paklina[1, 2], M. A. Koshkin[1]

[1] *Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare*

[2] *A. I. Burnazyan Federal Medical Biological Center, Moscow*

Objective of the Paper: To analyze literature data on solid pseudopapillary neoplasia of the pancreas and also to analyze our experience with this condition.
Key Points: Solid pseudopapillary neoplasia of the pancreas is a very rare disorder, accounting for less than 0.1-2.7% of all pancreatic tumors. About 30% of patients do not have any clinical symptoms, making it difficult to detect this tumor.
Conclusion: Among all diagnostic tools, endoscopic ultrasound (EUS) is more sensitive (94%) in detecting pancreatic tumors than computed tomography (CT) (69%) or magnetic resonance imaging (MRI) (83%). This paper shows the diagnostic value of EUS and fine-needle puncture with subsequent morphology as a confirmation step in detecting solid pseudopapillary neoplasia.
Keywords: solid pseudopapillary neoplasia, endoscopic ultrasound, fine-needle puncture.

Солидная псевдопапиллярная неоплазия (СПН) поджелудочной железы (ПЖ) (опухоль Gruber — Frantz) представляет собой крайне редкую патологию, которая встречается менее чем в 0,1–2,7% случаев всех опухолей ПЖ и составляет 1–5% опухолей ее экзокринной части и 10% кистозных неоплазий [4].

Цель статьи: анализ литературных данных по изучению СПН ПЖ и собственных наблюдений.

Данный вид опухоли обладает низким потенциалом злокачественности и в 85–90% случаев имеет доброкачественный характер. Однако в 10–15% случаев малигнизации отмечают метастазирование в печень, регионарные лимфатические узлы, брыжейку кишки, сальник, брюшину. Кроме того, возможно прорастание опухоли в желудок, двенадцатиперстную кишку, селезенку и кровеносные сосуды [9].

Наиболее часто опухоль локализуется в хвосте или теле ПЖ. В литературе описано десять случаев внепанкреатической локализации СПН, чаще всего в брыжейке толстой кишки с эктопированной частью ПЖ и яичниках.

Этиология и патогенез данного заболевания в настоящее время не изучены. Известно, что клетки опухоли имеют эозинофильную цитоплазму и смешанные иммуногистохимические черты эндокринной, эпителиальной и мезенхимальной дифференцировки. Предположительно гистогенез опухоли происходит из дериватов ацинарных эндокринных клеток или колониеобразующих зародышевых клеток. Они содержат дикий тип гена *k-ras*, не экспрессируют p53, и, в отличие от протоковых аденокарцином, в них нет *k-ras*-мутаций. Вовлечение сигнальных путей Wnt/β-catenin и Notch

Быстровская Елена Владимировна *— д. м. н., заведующая лабораторией визуальных методов исследования ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.bystrovskaya@mknc.ru*
Ким Виктория Анатольевна *— к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории визуальных методов исследования ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: v.kim@mknc.ru*
Кошкин Михаил Анатольевич *— врач-хирург консультативно-диагностического отделения ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: medbrat8@gmail.com*
Носкова Карина Кадиевна *— к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: karnoskova@mail.ru*
Орлова Юлия Николаевна *— к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории визуальных методов исследования ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: yu.orlova@mknc.ru*
Паклина Оксана Владимировна *— д. м. н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru*

в канцерогенез принципиально отличает СПН от протоковых аденокарцином и нейроэндокринных опухолей ПЖ.

По данным иммуногистохимических исследований клетки опухоли экспрессируют рецепторы к прогестерону, виментин, нейронспецифическую энолазу, ядерный β-катенин, α_1-антитрипсин, α_1-антихимотрипсин, CD10 и синаптофизин (в 20–30% случаев). В 80–100% случаев обнаруживают мутацию гена β-катенина, в результате которой в опухолевых клетках выявляется цитоплазматическая и ядерная экспрессия этого протеина [1].

И хотя наиболее часто заболевание встречается у лиц женского пола и в его патогенезе предполагается участие гормональной регуляции, иммунологические исследования не выявили различий в экспрессии рецепторов к половым гормонам и патологических характеристиках СПН у мужчин и женщин [10].

На начальных этапах развития опухоль имеет солидное строение, но в последующем в ее структуре появляются участки некроза и кровоизлияния, переходящие во вторичные кистозные полости. Причины некроза до конца не изучены. Опухоль имеет хорошо выраженную капсулу, хорошо васкуляризирована. На разрезе солидная ткань чередуется с участками некроза, кровоизлияний и кистозными полостями, по внешнему виду солидная ткань напоминает папиллярные разрастания. Микроскопически опухоль двухкомпонентная, состоит из папиллярных разрастаний и солидных полей из мелких мономорфных эпителиальных клеток с эозинофильной цитоплазмой. Встречаются пенистые макрофаги, гранулемы холестерина, кальцификаты. В строме опухоли отмечают многоядерные клетки инородных тел, кристаллы холестерина, кальцификаты и даже оссификаты. Однако в настоящее время четкие критерии злокачественности для данного типа опухолей еще не определены. Единственным значимым доказательством наличия солидной псевдопапиллярной карциномы являются метастазы.

Примерно в 89% случаев СПН встречается у женщин молодого возраста, средний возраст начала заболевания составляет 28 лет [3]. По данным ряда авторов, существуют различия в протекании заболевания у мужчин и женщин: у мужчин преобладает солидный компонент без дегенеративных изменений, в то время как у женщин при таких же размерах опухоли встречаются толстая фиброзная капсула и выраженные дегенеративные изменения, что свидетельствует о прогрессии опухоли. По результатам анализа историй болезней, проведенного с участием 1014 больных, у 137 (13,5%) лиц мужского пола частота метастазирования была в 2 раза выше и смертность в 3 раза превышала таковую у женщин. Так было продемонстрировано более агрессивное течение заболевания у мужчин [8].

Клиническая симптоматика заболевания приблизительно в 30% случаев отсутствует, клиническая картина зависит как от размера (средний размер — 5,5 см), так и от локализации опухоли. В большинстве случаев отмечают боль или дискомфорт в верхних отделах живота, пальпируемое образование в брюшной полости, а в случае разрыва капсулы и внутрибрюшного кровотечения — картину «острого живота».

Диагностировать СПН затруднительно. Как правило, опухоль случайно выявляют при проведении лучевых исследований. Данные УЗИ органов брюшной полости не являются существенными при постановке диагноза, большинство авторов основываются лишь на результатах КТ и МРТ. СПН при УЗИ визуализируется как неоднородное образование с наличием кистозных полостей и иногда кальцинатов по периферии [7]. Дополнительную информацию для постановки диагноза исследователи получают только при эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) [2]. Этот метод диагностики, по данным M. Müller и соавт., обладает большей чувствительностью при выявлении опухолей ПЖ, особенно при их диаметре менее 3 см (94%), по сравнению с КТ (69%) и МРТ (83%) [5].

Сонографическими признаками образования являются четкая граница с окружающей тканью, солидный или смешанный солидно-кистозный компонент с наличием или отсутствием перегородок; возможно формирование кальцифицированной псевдокапсулы. Содержимое геморрагическое или некротическое. Окончательная постановка диагноза возможна при взятии и дальнейшей цитологической оценке материала, полученного во время тонкоигольной пункции под контролем ЭУС (ЭУС-ТИП).

На КТ эта опухоль имеет вид четко очерченного округлого гиподенсного образования, представленного солидным и кистозным компонентами в различных соотношениях без внутренних перегородок. Солидная часть располагается преимущественно по периферии. При контрастном усилении отмечают повышение эхогенности солидного компонента [5]. Плотность жидкостного компонента примерно соответствует плотности старых гематом. При МРТ повышается вероятность визуализации «папиллярных» структур в центре опухоли. Повышенная интенсивность сигнала на Т1-взвешенных изображениях и пониженная на Т2-взвешенных изображениях указывает на геморрагический характер содержимого.

В настоящее время радикальное лечение СПН осуществляют хирургическим путем даже при больших размерах опухоли и наличии метастазов. При ее малых размерах проводят локальную резекцию, при поражении тела и/или хвоста ПЖ — дистальную резекцию в сочетании со спленэктомией или без нее, при локализации опухоли в головке ПЖ — панкреатодуоденальую резекцию. Прогноз заболевания после оперативного лечения благоприятный [6].

Ниже приведено **клиническое наблюдение**, демонстрирующее трудности дифференциальной диагностики данного заболевания ПЖ.

Больная К. 49 лет поступила в отделение хирургии Московского клинического научно-практического центра с жалобами на боли в эпигастральной области. Из анамнеза известно, что боли беспокоили пациентку в течение 6 месяцев, предшествовавших моменту госпитализации.

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. При аускультации дыхание везикулярное, проводилось во все отделы. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 76 уд/мин, АД — 130/90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот не вздут, симметричный, участвовал в акте дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась.

В общем анализе крови отмечали снижение гемоглобина до 110 г/л, остальные показатели лабораторных методов исследования в пределах нормальных значений.

По данным УЗИ органов брюшной полости ПЖ увеличена за счет головки, где определялось гипоэхогенное образование с неровным нечетким контуром и размерами 30 × 40 ×

29 мм. Объемное образование не было связано с сосудами. Парапанкреатические лимфатические узлы не визуализировались. *Заключение:* солидное образование головки поджелудочной железы.

КТ выявила в проекции головки ПЖ объемное гиподенсное образование размерами 29 × 38 × 30 мм, прилежавшее к двенадцатиперстной кишке. Контрастный препарат не накапливает. *Заключение:* объемное образование головки поджелудочной железы (*рис. 1*).

ЭУС: в проекции головки с распространением на перешеек ПЖ определялось кистозное образование овально-шаровидной формы, состоявшее из множества мелких кист 1–3 мм. Общий размер образования 34 × 40 мм. Контуры неровные, нечеткие. Главный панкреатический проток не расширен, составлял 2 мм в диаметре. Образование не связано с сосудами (*рис. 2*).

Учитывая неоднозначные данные инструментальных методов исследования, для верификации диагноза было решено провести ЭУС-ТИП с последующей цитологической оценкой. Цитологическое исследование материала позволило диагностировать солидную псевдопапиллярную неоплазию (*рис. 3*).

Учитывая характер и локализацию образования, больной провели панкреатодуоденальную резекцию (*рис. 4*). При гистологическом исследовании удаленной опухоли обнаружено, что она состояла из мелких мономорфных клеток, образовывавших солидные и папиллярные (сосочковые) структуры (*рис. 5*).

В течение 12 месяцев после оперативного вмешательства состояние больной удовлетворительное, при повторной КТ органов брюшной полости признаков рецидива и метастазирования не выявлено.

Рис. 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости. *Фото авторов*

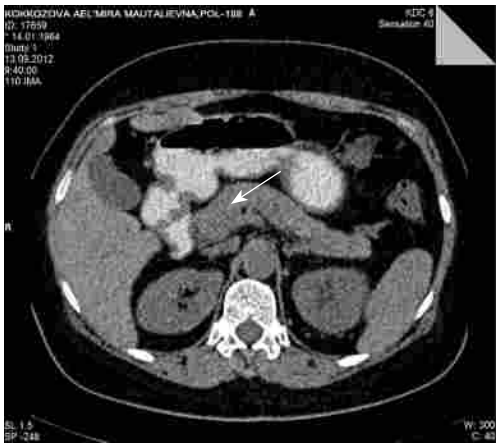


Рис. 2 (А, Б). Эндоскопическая ультрасонограмма. *Фото авторов*

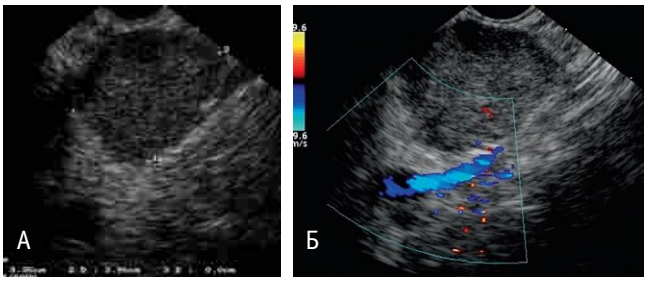


Рис. 3. Цитологическая картина. *Фото авторов. Примечание. А, Б — ветвящиеся псевдопапиллярные структуры (листовидные) с фиброваскулярными стержнями, выстланные несколькими слоями однотипных эпителиальных клеток с ядрами, ориентированными от стержня; В — клетки с ядрами округлой и слегка вытянутой формы с равномерной зернистой структурой хроматина, расположенные вокруг тонкого оксифильного стержня; Г — характерные борозды в ядрах по типу «кофейных зерен»*

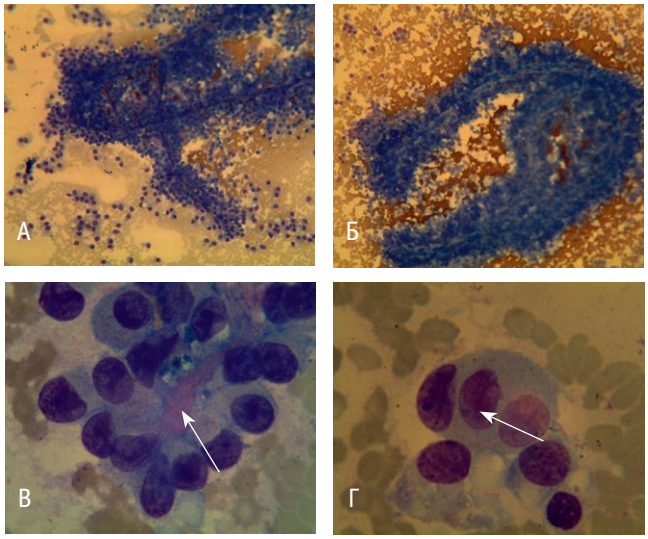


Рис. 4. Макропрепарат. *Фото авторов*

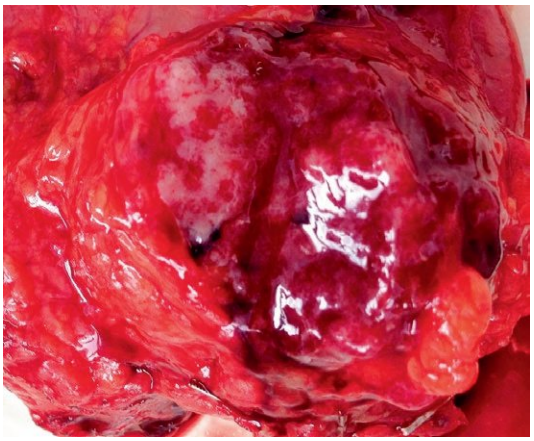
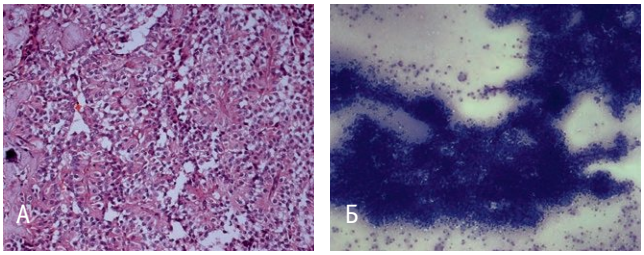


Рис. 5 (А, Б). Морфологическая картина (увеличение × 200, окраска гематоксилином и эозином). *Фото авторов. Примечание. Участок солидного строения*



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Солидная псевдопапиллярная неоплазия является редким и загадочным заболеванием, диагностика которого крайне затруднительна даже при сопоставлении данных таких высокоинформативных методов, как КТ, МРТ и УЗИ.

Собственный клинический опыт позволяет продемонстрировать возможности применения тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии в дифференциальной диагностике объемных образований поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кубышкин В. А., Кармазановский Г. Г., Гришанков С. А. Кистозные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение. М.: Видар-М, 2013. С. 109.*
2. *Deest G., Causse X., Kerdraon R., Piquard A. et al. Impact of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas // Gastroenterol. Clin. Biol. 2008. Vol. 32. N 10. P. 813–815.*
3. *Llatas J., Palomino A., Frisancho O. Frantz tumor: pancreatic pseudopapillary solid neoplasia // Rev. Gastroenterol. Peru. 2011. Vol. 31. N 1. P. 56–60.*
4. *Martin R. C., Klimstra D. S., Brennan M. F., Conlon K. C. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9. N 1. P. 35–40.*
5. *Müller M. F., Meyenberger C., Bertschinger P., Schaer R. et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging // Radiology. 1994. Vol. 190. N 3. P. 745–751.*
6. *Rebhandl W., Felberbauer F. X., Puig S., Paya K. et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature // J. Surg. Oncol. 2001. Vol. 76. N 4. P. 289–296.*
7. *Sidden C. R., Mortele K. J. Cystic tumors of the pancreas: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features // Semin. Ultrasound CT MR. 2007. Vol. 28. N 5. P. 339–356.*
8. *Takahashi Y., Hiraoka N., Onozato K., Shibata T. et al. Solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in men and women: do they differ? // Virchows Arch. 2006. Vol. 448. N 5. P. 561–569.*
9. *Tang L. H., Aydin H., Brennan M. F., Klimstra D. S. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases // Am. J. Surg. Pathol. 2005. Vol. 29. N 4. P. 512–519.*
10. *Tien Y. W., Ser K. H., Hu R. H., Lee C. Y. et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: is there a pathologic basis for the observed gender differences in incidence? // Surgery. 2005. Vol. 137. N 6. P. 591–596.*

Библиографическая ссылка:
Быстровская Е. В., Ким В. А., Орлова Ю. Н., Носкова К. К. и др. Трудности диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазии поджелудочной железы. Клинический случай // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 25–28.

Костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани и абсолютный риск костных переломов при аутоиммунных заболеваниях печени

М. К. Прашнова[1], К. Л. Райхельсон[1], А. А. Борисов[2], Н. В. Марченко[1], А. Ю. Барановский[1]

[1] *Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург*

[2] *Городская клиническая больница № 31, г. Санкт-Петербург*

Цель исследования: определение отдельных показателей костного обмена и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и оценка риска развития переломов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени.

Материалы и методы. У 83 пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным билиарным циррозом (ПБЦ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и их перекрестными синдромами исследовали биохимические маркеры костного обмена, МПКТ поясничных позвонков и оценивали 10-летние риски костных переломов (Fracture Risk Assessment). Группу контроля представляли 14 женщин без хронических заболеваний печени, находившихся в периоде менопаузы.

Результаты. Наиболее тяжелые нарушения МПКТ были обнаружены при АИГ (остеопороз различной степени тяжести выявляли в половине случаев), при ПБЦ преобладала остеопения (51% случаев). При ПСХ наблюдалось статистически значимое снижение уровня сывороточного остеокальцина в сравнении с группами ПБЦ и контроля. Статистически значимых различий между исследуемыми группами в содержании β-кросслапса не выявлено.

Заключение. Для аутоиммунных заболеваний печени, в особенности АИГ при терапии глюкокортикостероидами, характерно повышение риска развития остеопении и остеопороза, а также абсолютного риска костных переломов.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, печеночная остеодистрофия, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдром перекреста.

Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Absolute Risk of Bone Fractures in Patients With Autoimmune Liver Diseases

M. K. Prashnova[1], K. L. Raikhelson[1], A. A. Borisov[2], N. V. Marchenko[1], A. Yu. Baranovskiy[1]

[1] *I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg*

[2] *City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg*

Study Objective: To determine certain parameters of bone metabolism and bone mineral density (BMD) in the lumbar spine and to assess the risk of fractures in patients with autoimmune liver diseases.

Materials and Methods: Biochemical markers of bone metabolism, BMD of lumbar vertebrae and the 10-year risk of bone fractures (Fracture Risk Assessment) were assessed in 83 patients with autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) or their overlap-syndromes.

Study Results: The most severe changes in BMD were found in patients with AIH (half had osteoporosis of varying severity). In PBC, the most common abnormality was osteopenia (51% of cases). In patients with PSC, serum osteocalcin levels were significantly lower than in patients with PBC and in the control group. No significant differences were seen between the groups in beta-crosslap levels.

Conclusion: Patients with autoimmune liver diseases, especially those who have AIH and receive glucocorticoid therapy, are at a higher risk for osteopenia and osteoporosis. The absolute risk of bone fractures is also increased in this patient population.

Keywords: osteoporosis, osteopenia, hepatic osteodystrophy, autoimmune liver diseases, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome.

В настоящее время более 200 млн человек во всем мире страдают остеопорозом. Распространенность этого заболевания и переломов, например, позвоночника у женщин старше 50 лет в Европе составляет 30 и 12% соответственно [18], в Российской Федерации (единичные исследования) — 30,5–33 и 7–16% соответственно [2].

Одной из причин нарушений в костной системе могут быть хронические заболевания печени, приводящие к развитию остеодистрофии. По данным различных исследований, печеночная остеодистрофия (ПОД) наблюдается у 20–60% пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени [5, 12, 17]. Происхождение ПОД — многофакторное, выраженность нарушений костного обмена варьирует в зависимости от этиологии болезни печени [16]. Согласно общепринятому мнению, у пациентов в терминальной стадии заболеваний печени и/или с выраженным холестазом повышен риск развития остеопороза.

Особенностью гепатогенного остеопороза является то, что нарушение цикла ремоделирования кости может приводить

Барановский Андрей Юрьевич *— д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: gastrodietmaps@mail.ru*

Борисов Александр Альбертович *— врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии СПб ГУЗ ГКБ № 31. 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: gastrodietmaps@mail.ru*

Марченко Наталья Валерьевна *— ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: gastrodietmaps@mail.ru*

Прашнова Мария Константиновна *— врач-гастроэнтеролог кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: prashnova@mail.ru*

Райхельсон Карина Леонидовна *— к. м. н., доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: gastrodietmaps@mail.ru*

как к ускоренной резорбции, так и к замедленному формированию костной ткани, создавая идеальные условия для прогрессирования остеопороза [7, 10]. Изучению ПОД при аутоиммунных холестатических заболеваниях печени — первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и первичном склерозирующем холангите (ПСХ) — посвящено множество работ, однако риск развития нарушений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациентов с этими болезнями остается неизученным. Терапия ГКС, используемая при аутоиммунном гепатите (АИГ), а иногда при хронических холестатических заболеваниях печени [1], несомненно, ускоряет потерю костной массы, хотя оценить вклад данного фактора трудно из-за влияния патологии печени как таковой на костный обмен [16, 20].

В 2008 г. экспертная группа по изучению метаболических заболеваний костей ВОЗ (World Health Organization Metabolic Bone Disease Group) на основании возраста, ИМТ и клинических факторов, с использованием показателей МПКТ шейки бедра или без них разработала электронный метод оценки 10-летнего риска переломов (отдельно переломов шейки бедра и основных остеопоротических переломов) Fracture Risk Assessment (FRAX), позволяющий в каждом случае индивидуально принимать решение о необходимости терапевтического вмешательства в процессы костного обмена [15].

В последние годы широко обсуждается роль сывороточных маркеров, в том числе β-изомера С-телопептида коллагена 1-го типа, именуемого также β-кросслапсом, в качестве предикторов риска костных переломов. β-кросслапс — это продукт деградации коллагена 1-го типа, попадающий в кровоток из зоны резорбции органического матрикса. Другим сывороточным маркером костного обмена является остеокальцин — основной неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами при формировании кости.

Цель исследования: изучение отдельных показателей костного обмена и МПКТ поясничного отдела позвоночника и оценка риска развития переломов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе городской клинической больницы № 31 Санкт-Петербурга обследованы 76 женщин и 7 мужчин с АИЗП: с АИГ — 17 женщин; с ПБЦ — 33 женщины и 1 мужчина; с ПБЦ с признаками АИГ (ПБЦ/АИГ) — 22 женщины; с ПСХ — 4 женщины (в том числе три с признаками АИГ) и 6 мужчин. Диагноз устанавливали согласно рекомендациям ведущих гепатологических ассоциаций — Европейской ассоциации по изучению печени и Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита [6, 8, 13]. Выраженные стадии фиброза (F3–4 по METAVIR) выявляли у 82,4% пациентов с АИГ, 40,1% с ПБЦ, 66,7% с ПБЦ/АИГ и у 30% с ПСХ. Учитывали дополнительные факторы риска развития остеопороза: менопаузу у женщин и возраст старше 50 лет у мужчин, курение, терапию ГКС (*табл. 1*).

При холестатических АИЗП все больные получали базисную терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты, а также препараты кальция Д3 с момента установления диагноза.

В контрольную группу вошли 14 женщин без хронических заболеваний печени старше 45 лет, находившихся в периоде менопаузы.

Таблица 1

Клиническая характеристика и сывороточные лабораторные показатели у обследованных больных (n = 83)

Показатели	Аутоиммунный гепатит (n = 17)	Первичный билиарный цирроз (n = 34)	Первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит (n = 22)	Первичный склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит/аутоиммунный гепатит (n = 10)
Средний возраст, лет (M ± SD)	50,47 ± 17,20*	61,18 ± 9,54	55,05 ± 9,91*	44,40 ± 17,98*
Длительность болезни, лет (M ± SD)	7,64 ± 6,43	5,33 ± 4,24	6,05 ± 3,58	5,35 ± 3,33
Факторы риска развития остеопороза, %				
Менопауза	58,8	85,7**	81,0**	40,0
Терапия ГКС (из них более 12 месяцев)	88,2 (53,3)	5,9 (100,0)	72,7 (56,3)	50,0 (60,0)
Курение	6,1	13,6	0	12,7
Сывороточные лабораторные показатели (M ± SD)				
Общий билирубин, мкмоль/л	20,56 ± 14,75	21,43 ± 19,58	31,19 ± 24,06	19,59 ± 9,96
Аланинаминотрансфераза (ВПН)	1,16 ± 0,59	1,31 ± 0,78	2,14 ± 1,49	1,46 ± 0,98
Аспартатаминотрансфераза (ВПН)	1,16 ± 0,64	1,44 ± 0,81	2,39 ± 2,12	1,06 ± 0,47
Общая щелочная фосфатаза (ВПН)	0,86 ± 0,33	2,17 ± 1,06	3,26 ± 2,32	1,44 ± 0,82
γ-глютамилтранспептидаза (ВПН)	1,63 ± 0,64	5,34 ± 5,08	6,11 ± 5,85	3,88 ± 3,23
Альбумин, г/л	38,06 ± 4,95	37,35 ± 4,01	38,22 ± 4,77	40,98 ± 3,97
МНО	1,11 ± 0,14	1,04 ± 0,18	1,07 ± 0,10	1,06 ± 0,11

* Отличие от группы первичного билиарного цирроза статистически значимо ($p < 0,05$).

** Отличие от группы первичного склерозирующего холангита статистически значимо ($p < 0,05$).

Примечание. ВПН — кратность верхнему пределу нормы, МНО — международное нормализованное отношение.

В сыворотке крови иммунохимическими методами определяли маркер формирования кости остеокальцин и маркер активности резорбции костной ткани β-кросслапс с использованием наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd (Великобритания) на планшетном иммуноферментном анализаторе Sunrise фирмы Tecan (Австрия). МПКТ поясничного отдела позвоночника (L1–L4) измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской адсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы Hologic Discovery W (Канада). В соответствии с рекомендациями ВОЗ МПКТ оценивали по критериям T и Z, основанным на сравнении полученных значений МПКТ с референтными данными. Десятилетний риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра рассчитывали с помощью электронного калькулятора FRAX без учета МПКТ [9].

Статистическую обработку данных производили с помощью программы StatSoft Statistica 10. Описание распределений признаков в выборках представлено в виде медианы (M) и стандартного отклонения (SD). Использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики: χ^2-критерий Пирсона, t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические маркеры активности костного метаболизма, показатели МПКТ и абсолютный риск переломов по FRAX приведены в *таблице 2*.

В группе АИГ остеопороз и тяжелый остеопороз (согласно критериям ВОЗ: T < –2,5 в сочетании с низкотравматичными переломами позвоночника) выявляли в 25,0% случаев каждый, а остеопению — в 16,7% случаев. При ПБЦ и ПБЦ/АИГ тяжелый остеопороз обнаружен у 3 и 15%, остеопороз — у 17 и 10%, а остеопения — у 51 и 36% пациентов соответственно. При ПСХ и ПСХ/АИГ остеопороз и тяжелый остеопороз были у 14% больных в каждой из групп, а остеопения — в 42% случаев. В группе ПБЦ/АИГ различные стадии нарушения МПКТ выявлены у 70% пациентов с повышенным уровнем АСТ против 30% больных с нормальными показателями АСТ на фоне лечения ($p < 0,05$). Парадоксально, что при ПБЦ у больных с расчетным низким риском переломов шейки бедра (FRAX без учета МПКТ) в 78,9% наблюдений отмечены нарушения МПКТ в поясничном отделе позвоночника различной степени тяжести против 21,1% у пациентов с расчетным высоким риском таких переломов ($p < 0,05$).

Оценка биохимических маркеров костного обмена показала статистически значимо более низкие уровни сывороточного остеокальцина при АИГ в сравнении с больными ПСХ и пациентами с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ. При этом содержание остеокальцина в группах ПСХ и ПСХ/АИГ было статистически значимо ниже, чем при ПБЦ и в группе контроля. Отметим, что у всех больных АИГ со сниженным уровнем остеокальцина показатели аминотрансфераз были в норме, в то время как при нормальных значениях остеокальцина у всех пациентов наблюдался цитолитический синдром. У пациенток с ПБЦ/АИГ обнаружена статистически значимая связь более низких показателей T-критерия L1–L4 с более высокими значениями сывороточного уровня остеокальцина ($r = –0,78$, $p < 0,05$).

Таблица 2

Биохимические маркеры активности костного метаболизма, показатели минеральной плотности костной ткани и абсолютный риск переломов при аутоиммунных заболеваниях печени (M ± SD)

Показатели	Аутоиммунный гепатит (n = 17)	Первичный билиарный цирроз (n = 34)	Первичный билиарный цирроз/ аутоиммунный гепатит (n = 22)	Первичный склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит/аутоиммунный гепатит (n = 10)	Контрольная группа (n = 14)
β-кросслапс, нг/мл	0,30 ± 0,14	0,38 ± 0,18	0,29 ± 0,25	0,31 ± 0,24	0,48 ± 0,34
Остеокальцин, нг/мл	14,90 ± 9,30*,**	18,53 ± 11,22	11,63 ± 6,91	15,30 ± 6,70**,***	15,50 ± 8,80
МПКТ L1–L4, T-критерий (для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет)	–2,00 ± 1,00	–1,62 ± 1,15	–1,58 ± 1,42	–0,93 ± 1,59	–
МПКТ L1–L4, Z-критерий (для мужчин моложе 50 лет и женщин до менопаузы)	–1,30 ± 1,30	–1,35 ± 0,35	–0,80 ± 1,87	–2,57 ± 1,82	
Абсолютный 10-летний риск костных переломов, %					
Основные остеопоротические переломы	18,12 ± 6,55*,**	13,52 ± 4,27	14,77 ± 4,60*,**	11,54 ± 3,24	
Переломы шейки бедра	3,61 ± 2,67*	2,50 ± 2,57*	2,32 ± 1,93*	1,34 ± 0,81	

* Отличие от группы первичного склерозирующего холангита, первичного склерозирующего холангита/аутоиммунного гепатита статистически значимо ($p < 0,05$).

** Отличие от группы первичного билиарного цирроза статистически значимо ($p < 0,05$).

*** Отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий в содержании β-кросслапса между группами не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные подтверждают наличие высокого риска развития костных нарушений при АИЗП. Частота их сопоставима с данными американских ученых K. V. Menon и соавт. [17], P. Angulo и соавт. [5], но расходится с результатами M. M. Guichelaare и соавт. [12], которые показали более высокую частоту ПОД у таких пациентов.

Более тяжелые нарушения МПКТ были обнаружены при АИГ: остеопороз различной степени тяжести зафиксировали в половине случаев. При ПБЦ преобладала остеопения (51%). Отметим, что пациенты с ПБЦ были старше других участников исследования ($p < 0,05$). У больных ПБЦ/АИГ с лабораторными признаками активности основного заболевания статистически значимо чаще наблюдались нарушения МПКТ различной степени тяжести, что, возможно, объясняется более агрессивным течением основного заболевания либо повышенной потребностью в терапии ГКС.

В ходе оценки абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов в группах исследования статистически значимо более высокие риски выявлены при заболеваниях, в лечении которых применяют ГКС (АИГ и ПБЦ/АИГ). Риски переломов шейки бедра имели прямую связь с возрастом и были статистически значимо ниже при ПСХ, т. е. в группе более молодых людей и с отрицательным менопаузальным статусом. В то же время у пациентов с ПБЦ с низким риском переломов шейки бедра по FRAX (без учета МПКТ) статистически значимо чаще отмечены нарушения МПКТ поясничного отдела позвоночника различной степени тяжести. Мы объясняем данное наблюдение тем, что, как показано шведскими учеными, при ПОД происходит поражение в первую очередь губчатых, а не трубчатых костей [19]. Это следует учитывать при скрининге остеопении и остеопороза.

Для хронического холестаза характерен синдром мальабсорбции кальция и витамина Д [1]. Развитие гипокальциемии способствует повышению секреции паратгормона, который оказывает ингибирующее действие на зрелые остеобласты. Активный метаболит витамина Д кальцитриол влияет на дифференциацию остеобластов, модулируя экспрессию генов, отвечающих за синтез коллагена 1-го типа и остеокальцина.

ГКС также оказывают прямое подавляющее действие на остеобласты и дополнительно угнетают кишечную абсорбцию кальция [4]. Кроме того, *in vitro* показано ингибирующее действие билирубина на пролиферацию остеобластов [14]. Вероятно, именно снижение активности остеобластов объясняет обнаруженные нами более низкие уровни сывороточного остеокальцина у пациентов с неактивным АИГ вследствие длительного использования ГКС.

Наши данные показывают, что холестаз и возраст являются факторами риска развития остеопении, а терапия ГКС оказывает негативное влияние и приводит к клинически значимому остеопорозу.

Нами не выявлено какой-либо связи между нарушениями МПКТ и такими признаками печеночно-клеточной недостаточности, как нарушение белкового синтеза, повышение уровня сывороточного билирубина и МНО.

Известно, что одна из функций остеобластов — синтез белков органического матрикса кости, в основном коллагена 1-го типа и остеокальцина. В нашем исследовании зафиксированы статистически значимо более низкие уровни остеокальцина у пациентов с ПСХ (ПСХ/АИГ) в сравнении с таковыми у больных ПБЦ, несмотря на то что в группе ПСХ (ПСХ/АИГ) выраженный фиброз наблюдался наиболее редко, а менопаузальный статус был отрицательным. Полученные результаты, вероятнее всего, объясняются выраженностью холестаза при данной патологии.

Нами показано статистически значимое снижение содержания сывороточного остеокальцина у пациенток с АИГ в сравнении с больными ПБЦ, что может быть обусловлено длительной терапией ГКС и выраженностью фиброза у большинства женщин с АИГ. В то же время при нарастании тяжести остеопороза при ПБЦ/АИГ отмечено повышение уровня остеокальцина в крови, что, вероятно, отражает усиленную активность остеобластов. Наши данные позволяют предположить, что для биохимического мониторинга процессов развития гепатогенного остеопороза следует использовать именно оценку содержания остеокальцина в сыворотке крови.

В ряде исследований описан рост уровня β-кросслапса при циррозе печени (в том числе при ПБЦ) [3, 21]. По мнению других авторов, повышенные значения β-кросслапса в сыворотке крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени отражают не состояние костного обмена, а ускоренный метаболизм коллагена и тяжесть печеночного фиброза [11]. В нашем исследовании из всех участников только у одного мужчины с ПСХ имелось повышенное содержание β-кросслапса в сыворотке крови, при этом не было обнаружено статистически значимых различий по данному показателю между группами. Таким образом, мы не видим значимости данного показателя в оценке процессов костной резорбции у пациентов с АИЗП.

На основании полученных результатов можно предположить, что нарушение костного метаболизма при АИЗП характеризуется преимущественно снижением активности остеобластов, отвечающих за формирование кости, и обусловлено в основном тяжестью холестатического синдрома и проводимой терапией ГКС. При этом группу наибольшего риска при АИЗП составляют больные АИГ, ПСХ и пациенты с их сочетанием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП), в особенности с аутоиммунным гепатитом (АИГ) при терапии ГКС, повышаются риски развития остеопении, остеопороза и абсолютные риски костных переломов. Для АИЗП характерно также снижение уровня лабораторного маркера формирования кости остеокальцина, выраженное при первичном склерозирующем холангите, АИГ и их сочетании, при отсутствии изменений сывороточного уровня продукта деградации костного коллагена 1-го типа β-кросслапса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Семенов Н. В., Солоницин Е. Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // Лечащий врач. 2012. № 7. С. 43–49.*
2. *Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Мылов Н. М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 1997. № 3. С. 20–27.*
3. *Пронченко И. А., Ермакова И. П., Мойсюк Я. Г., Бузулина В. П. и др. Костный обмен и минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков у женщин с первичным билиарным циррозом до и после ортотопической трансплантации печени //*

Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. XV. № 1. С. 21–30.
4. *Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство. М.: изд-во Мокеева, 2000. 195 с.*
5. *Angulo P., Grandison G. A., Fong D. G., Keach J. C. et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. N 1. P. 180–188.*
6. *Boberg K. M., Chapman R. W., Hirschfield G. M., Lohse A. W. et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. N 2. P. 374–385.*
7. *Crosbie O. M., Freaney R., Mckenna M. J., Hegarty J. E. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease // Calcif. Tissue. Int. 1999. Vol. 64. N 4. P. 295–300.*
8. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatoly. 2009. Vol. 51. N 2.P. 237–267.*
9. *FRAX. Инструмент оценки риска перелома ВОЗ. URL: www.shef.ac.uk/FRAX (дата обращения — 23.02.2015).*
10. *Gallego-Rojo F. J., Gonzalez-Calvin J. L., Munoz-Torres M., Mindi J. L. et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis // Hepatology. 1998. Vol. 28. N 3. P. 695–699.*
11. *Guanabens N., Pares A., Alvarez L., Martinez de Osaba M. J. et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis // J. Bone Miner. Res. 1998. Vol. 13. N. 4. P. 731–738.*
12. *Guichelaar M. M., Kendall R., Malinchoc M., Hay J. E. Bone mineral density before and after OLT: long term follow-up and predictive factors // Liver Transpl. 2006. Vol. 12. N 9. P. 195–200.*
13. *Hennes E. M., Zeniya M., Czaja A. J., Pares A. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // Hepatol. 2008. Vol. 48. N. 1. P. 169–176.*
14. *Janes C. H., Dickson E. R., Okazaki R., Bonde S. et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95. N. 6. P. 2581–2586.*
15. *Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H., Strom O. et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. N 10. P. 1395–1408.*
16. *Lypez-Larramona G., Lucendo A. J., Gonzalez-Castillo S., Tenias J. M. Hepatic osteodystrophy: an important matter for consideration in chronic liver disease // W. J. Hepatol. 2011. Vol. 3. N 12. P. 300–307.*
17. *Menon K. V., Angulo P., Weston S., Dickson E. R. et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression // J. Hepatol. 2001. Vol. 35. N 3. P. 316–323.*
18. *O'Neill T. W., Felsenberg D., Varlow J., Cooper C. et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11. N 7. P. 1010–1018.*
19. *Ormarsdóttir S. Osteoporosis in chronic liver disease // Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1037. Uppsala, 2001. P. 60.*
20. *Prince M., Christensen E., Gluud C. Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. N 2: CD003778.*
21. *Woitge H. W., Pecherstorfer M., Li Y., Keck A. V., Horn E. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with establisbed urinary indices // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. N 5. P. 792–801.*

Библиографическая ссылка:
Прашнова М. К., Райхельсон К. Л., Борисов А. А., Марченко Н. В. и др. Костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани и абсолютный риск костных переломов при аутоиммунных заболеваниях печени // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 29–33.

Гепатопротективная терапия в оптимизации лечебной тактики у больных микозами

Г. Р. Рустамханова, Н. А. Власова, З. Р. Хисматуллина, Л. П. Фаизова

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Цель исследования: изучение динамики биохимических показателей печени, данных УЗИ органов брюшной полости, а также частоты и характера нарушений микрофлоры кишечника у больных микозами стоп и онихомикозом в процессе комбинированной (системной и местной) антимикотической терапии на фоне гепатопротекции.

Материалы и методы. Обследованы 42 пациента (средний возраст — 49,9 ± 18,3 года) с подтвержденными лабораторно (микроскопически и культурально) интертригинозной и сквамозно-гиперкератотической формами микоза стоп с онихомикозом. Больные получали противогрибковую пульс-терапию итраконазолом: по 400 мг/сут в течение недели с последующим 3-недельным перерывом на протяжении 3–5 туров терапии. Наружно применялись противогрибковые кремы и мази. В качестве гепатопротектора назначали Прогепар.

Результаты. Показана высокая эффективность комплексного лечения с применением препарата Прогепар у больных микозами стоп благодаря возможности осуществления непрерывных курсов терапии и соответствующему улучшению качества жизни пациентов.

Заключение. Необходимая пациентам с онихомикозом длительная системная противогрибковая терапия небезразлична организму, особенно при наличии сопутствующей патологии и/или признаков поражения печени. Включение гепатопротекторов, например препарата Прогепар, в стандартный лечебный алгоритм является целесообразной и эффективной альтернативой монотерапии у больных микозами стоп с онихомикозом.

Ключевые слова: онихомикозы, системные антимикотики, побочные эффекты, гепатопротекция.

Hepatoprotective Therapy in Optimizing Treatment Strategies for Mycoses

G. R. Rustamkhanova, N. A. Vlasova, Z. R. Khismatullina, L. P. Faizova

Bashkir State Medical University, Ufa

Study Objective: To investigate changes in hepatic biochemical parameters and in abdominal ultrasounds and to assess the frequency and nature of intestinal flora imbalance in patients with different types of foot mycosis and onychomycosis who are receiving a combination (topical and systemic) antifungal therapy and hepatoprotective treatment (Prohepar).

Materials and Methods: We examined 42 patients (mean age, 49.9 ± 18.3) with foot mycosis and onychomycosis manifested as intertriginous variety or squamous hyperkeratosis. These types were laboratory confirmed (by microscopy and culture). All patients received antifungal pulse therapy with itraconazole: 400 mg/day for one week followed by a 3-week interval (3–5 treatment courses). In addition, antifungal creams and ointments were used as external therapies. Prohepar was used as a hepatoprotective agent.

Study Results: The study showed that a combination treatment, including Prohepar, is highly effective in patients with foot mycosis. This approach allows for treatment courses to go on without interruption and improves patients' quality of life.

Conclusion: Long-term systemic antifungal treatment, required for onychomycosis, is associated with certain negative effects, especially in patients who have concomitant diseases and/or hepatic disorders. For patients with foot mycosis and onychomycosis, including hepatoprotective agents, such as Prohepar, in standard treatment regimens is a feasible and effective alternative to monotherapy.

Keywords: onychomycosis, systemic antifungals, side effects, hepatoprotection.

Одной из наиболее важных проблем дерматологии остается поражение кожи и ее придатков микотической инфекцией. Показатель инфицированности патогенными грибами населения России составляет 30–40%, а по данным ВОЗ, каждый четвертый житель Земли поражен грибковыми инфекциями [1]. Известно, что 18–40% всех заболеваний ногтевых пластинок, приводящих к разрушению последних и, соответственно, к снижению качества жизни и работоспособности составляют онихомикозы [4]. Среди патогенных и условно-патогенных грибов, вызывающих поражение ногтевых пластин, доминирующее положение занимают дерматомицеты [7]. Это подтверждено известным международным исследованием «Ахиллес», проведенным в РФ в 1997–2002 гг. [8], проектами «Горячая линия» и «Онихоиндекс» [10]. Показано, что на долю онихомикозов и микозов стоп приходится три четверти всех регистрируемых форм дерматофитий. Дерматофиты, являясь основными возбудителями онихомикозов (68,3–90,7% случаев), большей частью представлены *Trichophyton rubrum* [6].

Классификация микозов и онихомикозов. При верификации диагноза выделяются:

1) четыре формы микозов стоп:
   - сквамозная;
   - сквамозно-гиперкератотическая;
   - интертригинозная;
   - дисгидротическая;
2) три типа онихомикозов в зависимости от толщины пораженного ногтя (Ариевич А. М., 1976) [9]:

***Власова Наталья Александровна** — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: Natalya.vlasova.2012@mail.ru*

***Рустамханова Гульназ Радиковна** — аспирант кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: gulnaz20@rambler.ru*

***Фаизова Лариса Петровна** — д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3 . E-mail: doctor@rusmg.ru*

***Хисматуллина Зарема Римовна** — заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: hzr07@mail.ru*

- нормотрофический (толщина и конфигурация ногтевой пластинки сохраняются, изменяются лишь ее цвет и прозрачность);
- гипертрофический (ногтевая пластинка существенно утолщается за счет подногтевого гиперкератоза);
- атрофический (истончение ногтевой пластинки).

Для успешной диагностики грибковых поражений ногтей необходимо подробно изучать анамнез и проводить лабораторные исследования: микроскопическое и культуральное.

В целях объективной оценки тяжести грибкового поражения ногтей, учитывая его клинико-патогенетические особенности и физиологические характеристики ногтя, А. Ю. Сергеевым и Ю. В. Сергеевым предложен индекс КИОТОС, в основу которого положены наиболее значимые клинические характеристики онихомикозов (клиническая форма, выраженность подногтевого гиперкератоза при дистальной форме, степень вовлечения ногтя, т. е. длина пораженной дистальной части ногтя от свободного края) и факторы поражения, определяющие скорость роста ногтя: локализация (кисти, стопы), возраст пациента [8–10]. Индекс является универсальной основой принятия терапевтических решений при онихомикозах; он позволяет определить подход к лечению, основываясь на объективных клинических характеристиках заболевания, и установить приблизительную продолжительность системной терапии.

Лечение. Лечение микозов и онихомикозов предполагает этиотропную терапию, включающую использование системной, местной терапии и ряда немедикаментозных методов лечения. Результативность лечения определяется достаточной концентрацией препарата в структурах ногтевого аппарата, в том числе после окончания лечения.

Применение системной терапии в составе комбинированного лечения позволяет уменьшить дозы и сократить сроки назначения системного препарата, что снижает вероятность развития побочных эффектов. Показания к системной терапии определяются клинической формой онихомикоза, ее эффективность — противогрибковой активностью, спектром действия, фармакокинетикой и профилем безопасности препарата.

В связи с риском побочных или токсических явлений применение системной терапии не рекомендуется в случаях:

- многомесячного приема препаратов, высокая концентрация которых снижает активность цитохрома CYP3A4, с помощью которого они метаболизируются, являясь не только субстратом, но и ингибитором этого печеночного фермента (с чем связан более выраженный гепатотоксический эффект) [5];
- беременности и лактации;
- наличия коморбидной патологии (заболеваний ЖКТ или билиарной системы) и лекарственной аллергии.

По данным исследований, побочные эффекты антимикотиков реализуются разнородными клинико-морфологическими лекарственными повреждениями, обусловливая развитие острой и фатальной печеночной недостаточности не только на фоне имеющейся коморбидной патологии (заболевания печени, системные заболевания, состояния при приеме статинов или других гепатотоксических препаратов), но и в ее отсутствие [13, 14].

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (выполненных на Тайване и в США), результаты которых были опубликованы в номере Antimicrobial Agents and Chemotherapy (март, 2010), показали, что частота прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций и возникновения поражений печени у больных с онихомикозом варьировала от 2,2 до 18,8%, повышение сывороточного уровня печеночных ферментов в первые три месяца лечения в 17,4% случаев составило до 9,3% [15]. Причем случаи гепатотоксичности при применении антимикотиков наблюдаются в первые недели лечения. В связи с этим встает вопрос о проведении противогрибковой терапии под прикрытием лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием, т. е. повышающих устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающих антитоксическую функцию печеночных клеток, способствующих восстановлению их функционального состояния, гомеостаза, устойчивости к воздействию патогенных факторов, стимуляции репаративно-регенерационных процессов (нормализации синтеза и тока желчи).

Одним из перспективных препаратов этой группы является Прогепар — натуральный гепатопротектор для комплексной терапии хронических, токсических гепатитов, жировой дистрофии печени, цирроза печени, гепатопатий разного генеза, содержащий пять основных компонентов: гидролизат печени, цианокобаламин, цистеин, холин и миоинозитол [11].

Самым важным компонентом препарата Прогепар признан *гидролизат печени*, в состав которого входят незаменимые микроэлементы, аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды. *Холин* и *миоинозитол* являются донаторами, а *цианокобаламин* — переносчиком метильных групп, необходимых для синтеза фосфолипидов, *цистеин* выступает донатором сульфгидрильных групп, необходимых для осуществления обезвреживающей функции и работы системы антиоксидантной защиты. Микроэлементы могут оказывать гепатопротекторное воздействие: к элементам, поддерживающим функцию печени, относятся Al, Cr, Fe, Mg, Se, Zn, Mn, V, Cu, Co; к элементам, способствующим восстановлению кроветворения, — Ni, Zn, Cu, Mn, Mo, Co, Fe; к элементам, поддерживающим обмен углеводов, — V, Mg, Br, Cr, Zn, Mn, Se. Особо следует отметить, что Прогепар — источник хорошо усвояемого «органического» хрома, что позволяет покрывать более 50% суточной потребности в этом микроэлементе. В целом микроэлементный состав Прогепара — важная составляющая терапевтического действия лекарственного препарата [8].

Активные компоненты в составе препарата оказывают поддерживающее и защитное терапевтическое действие при лекарственных интоксикациях, лучевой болезни, терапии цитостатиками. Опыт применения Прогепара у больных жировой болезнью печени, хроническим персистирующим гепатитом, токсическим гепатитом алкогольной этиологии показал, что прием препарата приводит к уменьшению цитолитического воспалительного синдрома [2], к интенсификации репаративных способностей печеночной ткани и процессов I и II стадий детоксикации. Результаты применения Прогепара в клинике подтверждают наличие у препарата гепатопротекторных эффектов и расширяют возможности его клинического применения, в том числе в дерматологии.

В связи с тем, что на сегодняшний день нет единого мнения о том, когда (до или после противогрибковых курсов) следует назначать гепатопротекторы для уменьшения и профилактики побочных эффектов антимикотической терапии, не разработаны четкие критерии использования (возможность и целесообразность) противогрибковых средств у лиц с исходной патологией ЖКТ, нами было проведено исследование применения препарата Прогепар у больных с грибковыми поражениями кожи и ее придатков (онихомикозом). Исследование соответствовало этическим стандартам локального этического комитета, разработанным на основе «Правил клинической

практики в Российской Федерации» согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики биохимических показателей печени, данных УЗИ органов брюшной полости, а также частоты и характера нарушений микрофлоры кишечника у больных микозами стоп и онихомикозом в процессе комбинированной (системной и местной) антимикотической терапии на фоне гепатопротекции (препарат Прогепар).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 42 пациента, средний возраст которых составил 49,9 ± 18,3 года. Мужчин было 12 (28,6%), женщин 30 (71,4%). Срок заболевания варьировал от 5 до 10 лет.

Критериями включения в исследование были: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированных интертригинозной и сквамозно-гиперкератотической форм микоза стоп с онихомикозом (подтвержденных лабораторно: микроскопически и культурально).

Согласно дизайну исследования в зависимости от варианта лекарственной терапии и активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) больные были разделены на три группы:

- 1-я группа (n = 12) — больные микозом стоп с онихомикозом, получавшие только противогрибковую терапию;
- 2-я группа (n = 16) — больные с уровнем трансаминаз в пределах референтных значений, получавшие Прогепар в комбинации с противогрибковой терапией;
- 3-я группа (n = 14) — больные с уровнем трансаминаз, превышавшим нормальные значения, которые получали Прогепар в комбинации с противогрибковой терапией.

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам.

В качестве антимикотика пациенты получали итраконазол методом пульс-терапии: по 400 мг/сут в течение недели с последующим 3-недельным перерывом в течение 3–5 туров терапии. Наружно применялись противогрибковые кремы и мази. В качестве гепатопротектора назначали Прогепар: по 2 таблетки 3 раза в день во время еды в течение 3 туров лечения.

Оценку безопасности и эффективности лечения онихомикоза проводили на основании осмотров пациентов, еженедельных для онихомикозов и ежемесячных для микозов стоп, и оценки динамики физикальных данных, клинических и лабораторных показателей крови с учетом:

- состояния кожи (уменьшение глубины поражения, степени гиперкератоза, шелушения, зуда, трещин, жжения, сухости, гиперемии);
- оценки скорости роста ногтя (усиление роста);
- результатов лабораторной диагностики онихомикозов, включавшей микроскопию патологического материала и получение культуры при его посеве (получение отрицательных результатов исследования после проведенного курса лечения антимикотиками).

Положительными эффектами фармакотерапии считались отрастание от проксимального края неизмененного ногтя бледно-розового цвета; уменьшение глубины поражения, степени гиперкератоза, шелушения, зуда, трещин, жжения, сухости, гиперемии; отрицательные результаты микроскопического и бактериологического методов исследования.

Оценку динамики биохимических показателей функции печени выполняли до начала терапии и после окончания каждого тура лечения. В динамике изучали показатели: АСТ (N = 0–40 Ед/л), АЛТ (N = 0–40 Ед/л), общего белка (N = 65–85 г/л), альбумина (N = 35–53 г/л), общего билирубина (N = 3,4–20,5 мкмоль/л) в сыворотке крови методом SPOT-фотометрии на автоматическом анализаторе Olympus AU640, щелочной фосфатазы (ЩФ) (N = 0–115 Ед/л), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП) (N = 0–38 Ед/л). В качестве биохимического признака цитолитического синдрома рассматривали повышение в плазме крови уровней аминотрансфераз в 1,5–3 раза; признаками холестатического синдрома считали повышение уровня ЩФ более трех норм, рост уровня ГГТП — более пяти.

Бактериологическое исследование содержимого толстой кишки, при котором степень выраженности дисбактериоза кишечника определялась по классификации Р. В. Эпштейн-Литвак, Ф. Л. Вильшанской (1977), проводили до начала и после окончания медикаментозной терапии, как и УЗИ органов брюшной полости.

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью программы WinPepi. Использовалось парное сравнение по медиане непараметрическим методом по критерию Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинически среди больных микозами стоп с онихомикозом поражение кожных покровов было представлено интертригинозной и сквамозно-гиперкератотической формами (*табл. 1*).

Интертригинозная форма микоза стоп была констатирована у 12 человек, из них у 8 (66,7%) мужчин, 4 (33,3%)

Таблица 1

Распределение больных микозами стоп с онихомикозом по полу, возрасту, продолжительности и форме заболевания

Группы больных и формы онихомикоза	Мужчины (n = 12)	Женщины (n = 30)	Всего (n = 42)	Средний возраст, лет	Продолжительность заболевания, лет
Группа 1	**4**	**8**	**12**	**44,4 ± 16,2**	**6,3 ± 4,5**
• интертригинозная	2	1	3	47,1 ± 9,5	5,1 ± 3,0
• сквамозно-гиперкератотическая	2	7	9	40,9 ± 5,8	6,1 ± 3,4
Группа 2	**5**	**11**	**16**	**46,8 ± 15,6**	**6,7 ± 3,4**
• интертригинозная	4	1	5	43,1 ± 9,5	7,1 ± 3,2
• сквамозно-гиперкератотическая	1	10	11	55,6 ± 8,6	8,1 ± 3,5
Группа 3	**3**	**11**	**14**	**49,8 ± 14,6**	**8,7 ± 3,4**
• интертригинозная	2	2	4	41,1 ± 9,5	7,1 ± 3,2
• сквамозно-гиперкератотическая	1	9	10	54,6 ± 9,6	8,1 ± 3,5

женщин. Субъективно больных беспокоили зуд, жжение, болезненность пораженных участков кожи.

Сквамозно-гиперкератотическая форма выявлена у 30 человек, из них у 4 (13,3%) мужчин, 26 (86,7%) женщин. При этом индекс КИОТОС составлял от 9 до 30 баллов, что предполагает назначение системной терапии по схемам для онихомикоза стоп.

Сопутствующая патология ЖКТ и гепатобилиарной системы была выявлена у 76,2% (n = 32) больных (*табл. 2*).

Бóльшая частота таких нозологических форм, как жировой гепатоз, сахарный диабет, хронический панкреатит, абдоминальное ожирение, синдром раздраженного кишечника, отмечена в 3-й группе по сравнению со второй. Кроме того, большинство больных ИБС, продолжительное время принимавших статины, также входили в 3-ю группу (5 человек против двух во 2-й группе), что, наряду с остальной коморбидной патологией, безусловно, вносило свою лепту в исходно «неблагополучный», повышенный фон печеночных трансаминаз и маркеров холестаза. Стаж микотической патологии в 3-й группе превышал 6–7 лет, возраст был выше 49 лет. Пациенты данной группы входили в зону максимального риска в отношении возможности безопасно приступить и полноценно провести системную антимикотическую терапию, не прерывая ее из-за побочных эффектов.

У пациентов с микозом стоп с онихомикозом независимо от наличия жалоб на кишечную диспепсию в 94,3% случаев выявлялись нарушения количественного и качественного состава кишечной микробиоты, что отражалось в результатах исследований кала на дисбактериоз. Они демонстрировали наличие I, II и III степеней отклонения (*рис. 1*).

Средний уровень общего холестерина крови в 3-й группе оказался выше нормативных показателей, что свидетельствовало о нарушении холестеринового гомеостаза у этих пациентов. У больных 1-й и 2-й групп значимых отклонений указанных параметров от нормы отмечено не было (*табл. 3*).

УЗИ органов гепатобилиарной зоны позволило выявить у больных 3-й группы метаболическую трансформацию печени с признаками жирового гепатоза в 35,7% случаев, увеличением размеров печени с различной степенью гиперэхогенности паренхимы, часто с эффектами «дистального затухания звука» и затруднением визуализации диафрагмального контура. В меньшей степени явления жирового перерождения печени, характеризовавшиеся сглаженным сосудистым рисунком, присутствовали у больных 1-й и 2-й групп.

В процессе проведения системной терапии итраконазолом у большинства больных (у 38 человек, четверо выбыли по неизвестной причине) был получен положительный антимикотический ответ.

Включение Прогепара в состав комплексной терапии приводило к снижению частоты расстройств со стороны органов пищеварения, способствовало нормализации кишечного микробного гомеостаза и показателей функционального состояния печени. Так, в результате проведенного лечения во 2-й группе дисбиоз II степени у 25% больных перешел в категорию I степени, в 3-й группе число пациентов с III степенью дисбиоза уменьшилось в 2 раза, составив 15,5%, а группа больных с I степенью дисбиоза увеличилась до 31% за счет восстановительных процессов в кишечной микробиоте у больных, изначально имевших II степень тяжести. Динамика дисбактериоза в группе больных без гепатопротекции отличалась: увеличилось число больных со II и III степенью до 65 и 11% соответственно (*рис. 2*).

При биохимическом исследовании крови была зафиксирована различная динамика маркеров цитолиза и холестаза

Рис. 1. Распределение больных микозами стоп с онихомикозом по степени выраженности дисбактериоза толстой кишки (по классификации Р. В. Эпштейн-Литвак, Ф. Л. Вильшанской, 1977) до лечения, %

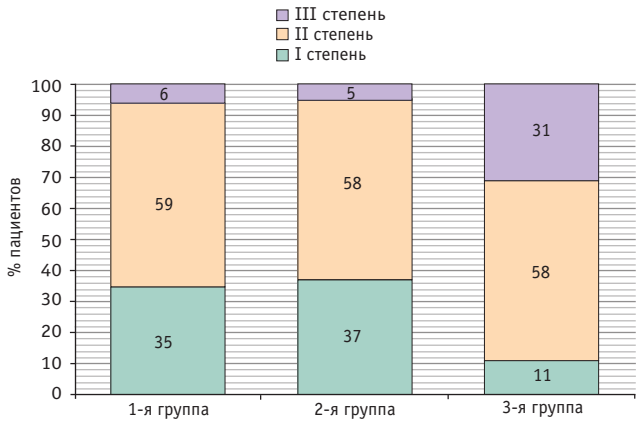


Таблица 2

Сопутствующие и сочетанные заболевания у больных микозами стоп с онихомикозом

Заболевания	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 16)		Группа 3 (n = 14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сахарный диабет	1	8,3	1	6,3	2	14,3
Жировой гепатоз	2	16,7	2	12,5	5	35,7
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка	2	16,7	2	12,5	1	7,1
Хронический панкреатит	4	33,3	4	25,0	7	50,0
Синдром раздраженного кишечника	3	25,0	2	12,5	4	28,6
Хронический гастрит с наличием хронических эрозий	2	16,7	4	25,0	3	21,4
Дискинезия желчевыводящих путей	4	33,3	3	18,8	4	28,6
Хронический холецистит	3	25,0	3	18,8	4	28,6
Желчнокаменная болезнь	2	16,7	2	12,5	4	28,6
Абдоминальное ожирение	2	16,7	3	18,8	6	42,9

Таблица 3

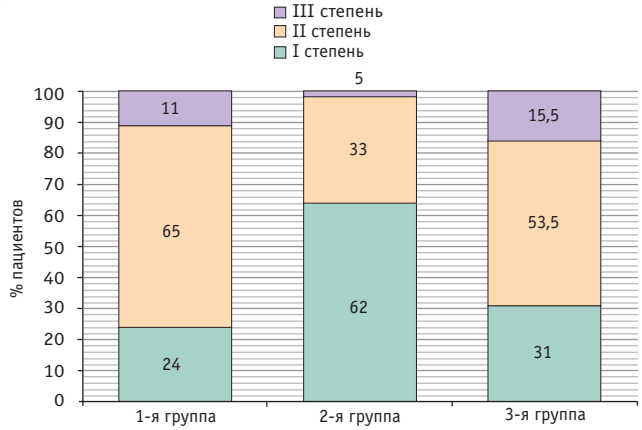
Динамика биохимических показателей крови у пациентов с микозами стоп с онихомикозом в процессе лечения

Показатели	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 16)		Группа 3 (n = 14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий белок, г/л	72,8 ± 3,3	71,5 ± 3,2	69,2 ± 3,4	74,4 ± 4,5	71,5 ± 4,5	74,2 ± 4,5
АЛТ, Ед/л	18,6 ± 5,4	43,6 ± 5,3*	19,2 ± 8,1	24,6 ± 7,3	59,6 ± 4,5	28,6 ± 4,5*
АСТ, Ед/л	18,6 ± 6,1	45,1 ± 4,9*	21,2 ± 8,7	26,6 ± 9,6	57,3 ± 4,5	30,1 ± 4,5*
Билирубин, мкмоль/л	9,2 ± 6,2	21,5 ± 5,1*	11,8 ± 5,3	14,5 ± 4,3	26,2 ± 4,5	20,3 ± 4,5*
Глюкоза, ммоль/л	3,1 ± 2,1	3,3 ± 2,4	3,2 ± 2,2	3,6 ± 2,2	3,4 ± 2,2	3,6 ± 2,4
ГГТП, Ед/л	29,6 ± 4,3	65,8 ± 3,8*	31,5 ± 2,3	34,2 ± 4,1	59,1 ± 4,5	30,8 ± 4,5*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	62,6 ± 11,2	128,6 ± 10,2*	71,4 ± 12,2	79,6 ± 8,9	148,2 ± 4,5	94,6 ± 4,5*
Холестерин, ммоль/л	4,80 ± 0,32	5,78 ± 0,31	4,80 ± 0,32	4,78 ± 0,31	6,39 ± 0,32	6,08 ± 0,31*

* Статистически значимые различия с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глютамилтранспептидаза.

Рис. 2. Распределение больных микозами стоп с онихомикозом по степени выраженности дисбактериоза толстой кишки (по классификации Р. В. Эпштейн-Литвак, Ф. Л. Вильшанской, 1977) после лечения, %



в разных группах. Так, в 1-й группе на фоне терапии только итраконазолом в 64% случаев было выявлено статистически значимое повышение уровней ЩФ, АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина в сыворотке крови, что соответствовало I степени гепатотоксичности по Международным критериям токсичности антимикотиков (повышение трансаминаз в 1,25–2,5 раза; повышение уровня билирубина в 1,1–1,5 раза), причем у большинства больных (39,8%) это повышение носило бессимптомный характер, а у остальных регистрировалась клиническая картина синдрома правого подреберья.

Комбинированная терапия (антимикотик + Прогепар) у пациентов 2-й группы позволила предотвратить подъем уровней печеночных трансаминаз и холестатических маркеров в 86,4% случаев по сравнению со статистически значимым повышением уровней маркеров цитолиза и холестаза у больных без гепатопротекции.

В 3-й группе с исходно измененной гепатограммой на фоне пульс-терапии итраконазолом в сочетании с Прогепаром у 60% больных было обнаружено статистически значимое понижение уровней ЩФ ($p < 0,005$), АЛТ ($p < 0,05$), АСТ ($p < 0,05$), ГГТП ($p < 0,05$), общего билирубина ($p < 0,05$), т. е. имело место обратное развитие признаков холестаза и цитолиза. У 40% больных выявлена стабилизация указанных лабораторных показателей.

Динамика биохимических показателей крови у всех находившихся под наблюдением пациентов и результаты статистического анализа представлены в *таблице 3*, на *рисунках 3–6*.

Проведение контрольного УЗИ показало, что в разных клинических группах наблюдалась различная эхографическая динамика, характеризующая состояние печени. Так, в группах больных с комбинированной терапией отмечалась положительная динамика. Отличительными особенностями приема препарата Прогепар, обладающего гепатопротек-

Рис. 3. Уровни аланинаминотрансферазы в крови у пациентов до и после проведенной трехмесячной терапии, Ед/л. ** P < 0,05*

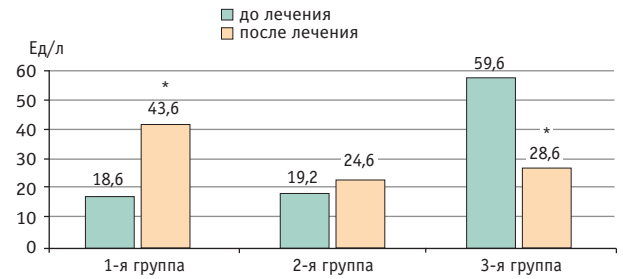


Рис. 4. Уровни аспартатаминотрансферазы в крови у пациентов до и после проведенной трехмесячной терапии, Ед/л. ** P < 0,05*

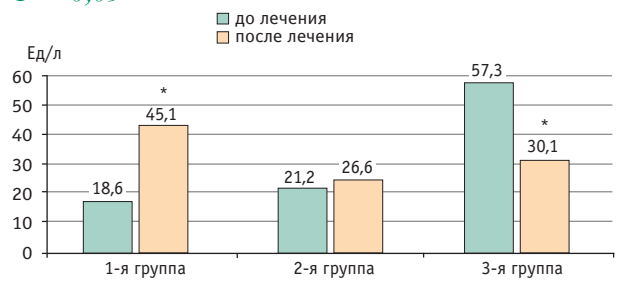


Рис. 5. Уровни гамма-глютамилтранспептидазы в крови у пациентов до и после проведенной трехмесячной терапии, Ед/л.
*$P < 0,05$

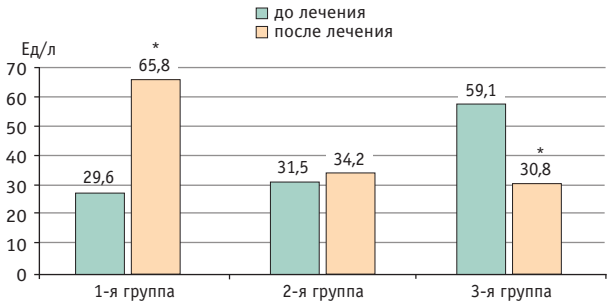
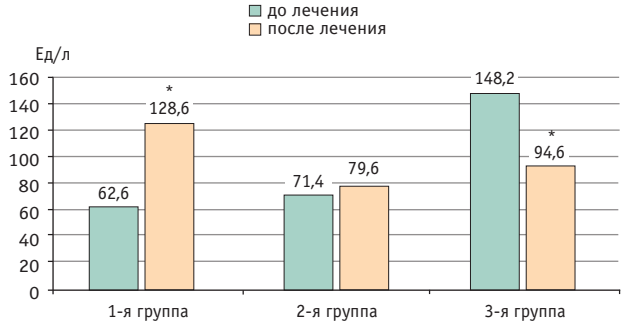


Рис. 6. Уровни щелочной фосфатазы в крови у пациентов до и после проведенной трехмесячной терапии, Ед/л.
*$P < 0,05$



тивным эффектом за счет мембраностабилизирующей, антиоксидантной активности, явились нормализация размеров печени (уменьшение на 18,2%) у 68,6 и 28,6% больных с жировым гепатозом во 2-й и 3-й группах соответственно и изменение акустического импеданса ее ткани в сторону понижения гиперэхогенности, что свидетельствовало об улучшении метаболических и холерических процессов. У больных 1-й группы по окончании курса терапии была отмечена отрицательная эхографическая динамика, что выражалось в повышении эхогенности органа (49,2% случаев) и увеличении его размеров (32,3% случаев).

Выводы

Таким образом, включение препарата Прогепар в стандартный лечебный алгоритм является целесообразной и эффективной альтернативой монотерапии у больных микозами стоп с онихомикозом. Прогепар позволяет значительно улучшить лабораторные показатели функционального и морфологического состояния печени, обладает нормализующим действием на качественный состав кишечной микробиоты, что способствует уменьшению токсического влияния антимикотиков на гепатобилиарную систему, их более эффективному лечебному воздействию благодаря возможности осуществления непрерывных курсов терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При исходно повышенных маркерах цитолиза и холестаза рекомендуется проведение антимикотической терапии в комбинации с гепатопротектором.
2. Своевременное назначение гепатопротектора позволяет предотвратить дальнейший рост уровней печеночных трансаминаз или обеспечивает их нормализацию.
3. У пациентов, входящих в группу риска (возраст старше 50 лет, патология ЖКТ, прием гепатотоксичных препаратов в связи с исходной коморбидной патологией), даже в отсутствие активации маркеров гепатопатии проведение антимикотической системной терапии целесообразно сопровождать гепатопротекцией в виде назначения препарата Прогепар.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васенова В. Ю., Бутов Ю. С. Некоторые аспекты эпидемиологии, патогенеза и терапии онихомикозов // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2005. № 3. С. 42–44.*
2. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Юргель И. С., Назаренко О. А. и др. Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар // Трудный пациент. 2009. № 12. С. 42–47.*
3. *Курдина М. И., Иваников И. О., Сюткин В. Е. Системные антимикотики при дерматомикозах и патологии гепатобилиарной системы. Пособие для врачей. М., 2004. 156 с.*
4. *Лещенко В. М. Современные антимикотики в дерматологии // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 3. С. 186–191.*
5. *Минушкин О. Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащ. врач. 2002. № 6. С. 55–58.*
6. *Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов (пособие для врачей). М., 2000. 28 с.*
7. *Сергеев А. Ю., Бучинский О. И., Мокина Е. В., Жарикова Н. Е. Проект «Ахиллес»: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2002. № 5. С. 47–50.*
8. *Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев Ю. В. и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза // Вестн. дерматологии и венерологии. 2002. № 3. С. 31–35.*
9. *Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. 126 с.*
10. *Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю., Мокина Е. В., Бучинский О. И. Горячая линия: первая массовая кампания по выявлению и лечению больных с онихомикозом // В кн.: Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. А. В. Караулова. М., 2002. С. 355–363.*
11. *Тогузов Р. Т., Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р. и др. Содержание фолатов и липоевой кислоты в гепатопротекторе Прогепар // Фарматека. 2010. № 11. С. 77–82.*
12. *Тогузов Р. Т., Назаренко О. А., Волков А. Ю., Торшин И. Ю. и др. Элементный состав как одна из основ гепатопротекторного действия препарата «Прогепар» // Практ. медицина. 2011. № 1. С. 176–182.*
13. *Шевяков М. А. Гепатотоксичность антифунгальных препаратов // Пробл. мед. микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 121–122.*
14. *Brown S. J., Desmond P. V. Hepatotoxicity of antimicrobial agents // Semin. Liver Dis. 2002 . Vol. 22. N 2. P. 157–167.*
15. *Wang J. L., Chang C. H., Young-Xu Y., Chan K. A. Tolerability and hepatotoxicity of antifungal use in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection: a systematic review and meta-analysis // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 43. N 4. P. 120–129.* ■

Библиографическая ссылка:
Рустамханова Г. Р., Власова Н. А., Хисматуллина З. Р., Фаизова Л. П. Гепатопротективная терапия в оптимизации лечебной тактики у больных микозами // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 34–40.

Энтеропатия, ассоциированная с общей вариабельной гипогаммаглобулинемией

Л. М. Крумс

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения общей вариабельной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ).

Материалы и методы. Обследованы 25 больных с нарушением функции кишечника, из них 17 женщин и 8 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет. У пациентов определяли содержание Ig классов A, M, G в сыворотке крови, им проводили эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки с биопсией из залуковичного отдела и последующим морфологическим исследованием биоптата и рентгенологическое исследование тонкой кишки.

Результаты. У всех больных обнаружены хронические воспалительные заболевания, чаще всего встречались бронхиты, отиты, гаймориты. У большинства развивались диарея, синдром нарушенного всасывания, в большинстве случаев III степени тяжести. Основной диагностический признак — снижение уровней Ig всех классов. В биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки отмечено отсутствие или резкое снижение плазматических клеток, продуцирующих Ig. При эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях выявлена диффузная узловая гиперплазия. Лечение воспалительных заболеваний осуществляли антибиотиками; Ig или γ-глобулин назначали пожизненно для коррекции иммунитета.

Заключение. ОВГГ — тяжелое заболевание, обусловленное дефицитом иммунной системы, характеризующееся повторными инфекционными и вирусными заболеваниями, снижением количества плазматических клеток в слизистой оболочке тонкой кишки, диффузной узловой гиперплазией слизистой и требующее пожизненного применения Ig или γ-глобулина.

Ключевые слова: иммуноглобулины, плазматические клетки, узловая лимфоидная гиперплазия.

Enteropathy Associated with Common Variable Immunoglobulin Deficiency

L. M. Krums

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To investigate the specific features of the clinical course, diagnosis and treatment of common variable immunoglobulin deficiency (CVID).

Materials and Methods: We examined 25 patients with intestinal dysfunction, aged 17 to 60 (17 women and 8 men). The study examinations included measuring serum immunoglobulin (Ig) A, M, and G levels, duodenal endoscopy with biopsy of the duodenal retrobulbar segment followed by morphology of biopsy specimens, and X-ray examination of the small intestine.

Results: All patients had chronic inflammatory disorders, with bronchitis, otitis, and maxillary sinusitis being the most common. Most patients had diarrhea and malabsorption (grade III in most cases). The main diagnostic marker is reduced levels of all types of Ig. The examination of biopsy samples obtained from the small-intestine mucosa showed extremely low numbers or absence of plasmatic cells producing Ig. Endoscopy and X-ray revealed diffuse nodular hyperplasia. Antibiotics were used to treat the inflammatory disorders, and immunoglobulin or γ-globulin agents were used as life-long treatment to correct the immune deficiency.

Conclusion: Common variable immunoglobulin deficiency is a severe disorder caused by a defect in the immune system. It is characterized by recurrences of infectious and viral diseases, low counts of plasmatic cells in the small-intestine mucosa, and diffuse nodular hyperplasia in the intestinal mucosa. It requires life-long treatment with immunoglobulin or γ-globulin agents.

Keywords: immunoglobulins, plasmatic cells, nodular lymphoid hyperplasia.

В основе общей вариабельной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ) лежит дефицит иммунной системы, при котором отмечают низкие уровни Ig всех классов, дефекты антителообразования и функций Т-лимфоцитов, в некоторых случаях — несколько сниженный уровень В-лимфоцитов. Заболевание может возникать в любом возрасте: как у детей после 2 лет, так и у взрослых, чаще в третьем десятилетии жизни. ОВГГ относится к редким заболеваниям: его частота в общей популяции составляет 4 : 10^6 у мужчин и 15 : 10^6 у женщин [3, 5, 6].

Около 60% больных ОВГГ имеют нарушения со стороны органов пищеварения: дисахаридазную недостаточность, недостаточность функции поджелудочной железы, болезни печени, злокачественные новообразования. Наибольший интерес представляют патологические нарушения функций кишечника, который играет важную роль в иммунной защите организма от пищевых антигенов, вирусов, бактерий, токсинов и лекарственных препаратов.

Для изучения особенностей клинического течения, диагностики и лечения ОВГГ мы обследовали 25 больных с нарушением функции кишечника, среди которых было 17 женщин и 8 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет. У 9 больных заболевание началось в детском возрасте, у остальных после 20 лет. У всех участников определяли содержание IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, им проводили эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки (ДПК) с биопсией из залуковичного отдела и последующим морфологическим исследованием биоптата и рентгенологическое исследование тонкой кишки.

На первый план в *клинической картине* выступали рецидивирующие инфекции дыхательных путей: хронические бронхиты, пневмонии. В младшем детском возрасте часты были инфекции верхних дыхательных путей (6–10 раз в год).

Постоянными симптомами при ОВГГ являлись хроническая диарея, тяжелый синдром нарушенного всасывания (СНВ) [4, 7].

***Крумс Лариса Матисовна** — д. м. н., старший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: Krums1932@gmail.com*

У больных отмечали приступообразные боли, обусловленные выраженным увеличением лимфатических узлов в просвете кишки, в некоторых случаях сопровождавшиеся явлениями инвагинации и симптомами кишечной непроходимости (*табл.*).

Основным методом *диагностики* ОВГГ является определение содержания Ig в сыворотке крови. У больных ОВГГ отмечается снижение концентрации сывороточного IgG. У большинства больных снижаются концентрации IgA, IgM [4] (*рис. 1*).

Наряду со снижением уровней Ig крови нарушается выработка в слизистой оболочке тонкой кишки секреторного IgA — основного барьера для развития условно-патогенной флоры и паразитарной инвазии в проксимальных отделах тонкой кишки (см. *рис. 1*). В результате развиваются бактериальное обсеменение тонкой кишки (*Helicobacter pylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli* или вирусами, например ротавирусами или цитомегаловирусом), паразитарные инвазии (чаще всего лямблиоз), являющиеся причиной хронической диареи [2, 3].

При эндоскопическом исследовании в ДПК обнаруживали диффузную узловую лимфоидную гиперплазию — лимфоидные узелки в виде мелких полиповидных образований (1–3 см в диаметре), покрытых неизмененным эпителием (*рис. 2*).

При рентгенологическом исследовании на слизистой оболочке тонкой кишки определялось множество мелких полиповидных сливающихся образований (*рис. 3*).

В ходе морфологического исследования тонкой кишки было выявлено, что высота ворсинок нормальная или незначительно снижена. Характерным признаком являлось отсутствие или резкое уменьшение в строме количества плазматических клеток, ответственных за выработку Ig. В собственной пластине слизистой располагались скопления лимфоцитов в виде фолликулов, создававших узловую лимфоидную гиперплазию (*рис. 4*), что объясняется накоплением плазматических клеток из-за врожденного дефекта их созревания [1].

Таблица

Частота клинических симптомов, синдромов и сопутствующих заболеваний у обследованных больных (n = 25), n (%)

Клинические симптомы, синдромы и заболевания	Частота выявления
Хронические очаговые инфекции	25 (100,0)
Хроническая диарея, полифекалия, стеаторея	20 (80,0)
Лямблиоз	15 (60,0)
Дефицит массы тела	19 (76,0)
Симптомы гиповитаминозов	25 (100,0)
Гипопротеинемия	16 (64,0)
Отеки	10 (40,0)
Анемия	16 (64,0)
Симптомы дефицита калия	16 (64,0)
Симптомы дефицита кальция	16 (64,0)
Синдром нарушенного всасывания: • I степени тяжести • II степени тяжести • III степени тяжести	 3 (12,0) 4 (16,0) 18 (72,0)

Таким образом, причиной диареи, паразитарных инвазий (лямблиоза) является дефицит секреторного IgA вследствие нарушения его образования при отсутствии плазматических клеток. Патогенез СНВ обусловлен повреждением слизистой тонкой кишки метаболитами желчных кислот, образующимися под влиянием анаэробов при микробной контаминации тощей кишки, а также повреждением слизистой тонкой кишки лямблиями и продуктами жизнедеятельности микрофлоры.

В диагностике первичных иммунодефицитов важную роль играют подробные сведения о перенесенных заболеваниях и проводившемся ранее лечении. Аллергические заболевания, муковисцидоз у членов семьи свидетельствуют о том,

Рис. 1. Показатели иммуноглобулинов сыворотки крови и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) у больных общей вариабельной гипогаммаглобулинемией, г/л

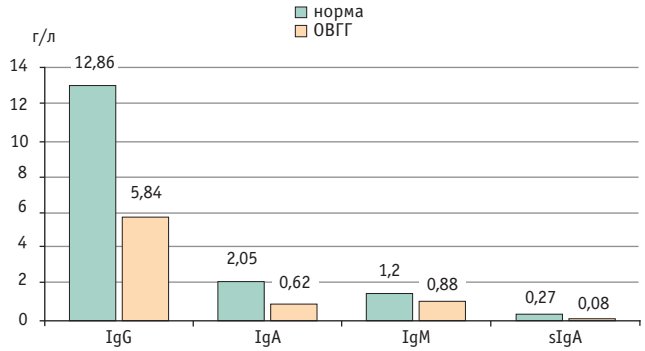


Рис. 2. Эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки: диффузная узловая лимфоидная гиперплазия. *Фото автора*

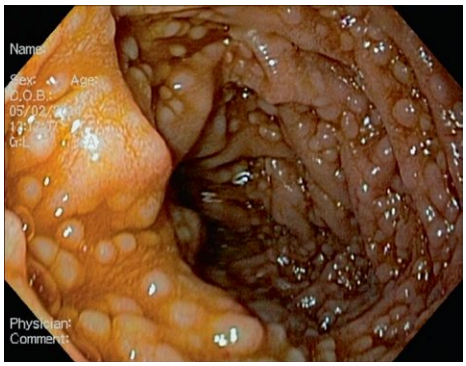
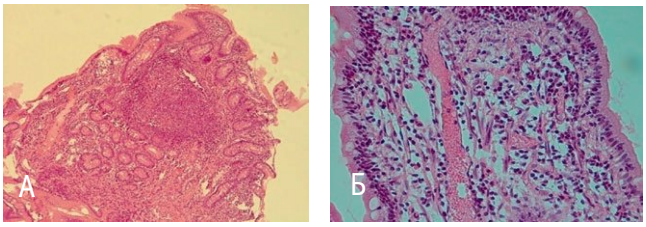


Рис. 3. Диффузная узловая лимфоидная гиперплазия при рентгенологическом исследовании тонкой кишки. *Фото автора*

Рис. 4. Морфологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки у больных общей вариабельной гипогаммаглобулинемией (увеличение × 200, окраска гематоксилином и эозином). *Фото автора.*
Примечание. А — лимфоидный фолликул; Б — отсутствие плазматических клеток



что рецидивирующие инфекции у ребенка, скорее всего, связаны с первичным иммунодефицитом. Перенесенная во время беременности краснуха также приводит к недостаточности гуморального иммунитета.

Значение имеют возраст и вес ребенка при рождении. У недоношенных детей, возраст которых составляет менее 30–32 недель, из-за недостатка материнских IgG, поступающих через плаценту, отмечают гипогаммаглобулинемию, поэтому грудные дети с малым весом при рождении более восприимчивы к инфекциям.

Дифференциальную диагностику проводят с другими причинами желудочно-кишечных нарушений — лактазной недостаточностью, целиакией.

Основными диагностическими критериями ОВГГ являются:

- снижение уровней сывороточных Ig;
- повторные бактериальные и вирусные инфекции, а также хронические инфекционные заболевания;
- упорная диарея, чаще водная, реже с полифекалией и стеатореей;
- развитие СНВ II и III степени тяжести;
- отставание в физическом развитии больных с началом заболевания в детском возрасте;
- выявление узловой лимфоидной гиперплазии в тонкой кишке с преимущественно лимфоидно-клеточной инфильтрацией слизистой тонкой кишки и значительным уменьшением или даже отсутствием плазматических клеток.

Лечение. Диета механически и химически щадящая; антибактериальные препараты: нифуроксазид, метронидазол, бактисубтил — для восстановления эубиоза кишечника; коррекция метаболических расстройств, водно-электролитных нарушений, витаминного, белкового обменов: внутривенное капельное вливание препаратов калия, кальция, витаминов С (5%-ного), B_1 (1%-ного), B_6 (1%-ного) на физиологическом растворе или 5%-ном растворе глюкозы; для лечения сопутствующих воспалительных заболеваний антибиотики широкого спектра действия: цефалоспорины внутримышечно; заместительная терапия Ig или γ-глобулином по схеме: 5 доз ежедневно в течение 5 дней каждый месяц пожизненно [4, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническая картина общей вариабельной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ) с поражением кишечника характеризуется сочетанием очаговых инфекций с рецидивирующей диареей, синдромом нарушенного всасывания.
2. Наиболее достоверным диагностическим признаком является нарушение гуморального иммунитета, выражающееся уменьшением содержания IgA, IgG, IgM в сыворотке крови и снижением выработки антител.
3. Морфологические признаки — уменьшение или полное отсутствие плазматических клеток, наличие лимфоидных фолликулов, образующих узловую лимфоидную гиперплазию.
4. Особенности терапии ОВГГ заключаются в проведении повторных курсов антибиотиков, пожизненной заместительной терапии Ig или γ-глобулином.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.*
2. *Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. № 2. С. 8–16.*
3. *Кондратенко И. В., Бологов А. А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005. 231 с.*
4. *Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. Хронические болезни тонкой кишки. М.: Буки Веди, 2014. 94 с.*
5. *Парфенов А. И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009. 880 с.*
6. *Aspalter R. M., Eibl M. M., Wolf H. M. Defective. T-cell activation due to impairment of the TNF-R2 co stimulatory pathway in common variable immunodeficiency // 12th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Budapest, 2006. P. 100.*
7. *Schejbel L., Marquart H., Permin H., Svejgard A. Low frequency of TNFRSFB — mutations among 43 unrelated Danish Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID) // 12th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Budapest, 2006. P. 139.*

Библиографическая ссылка:
Крумс Л. М. Энтеропатия, ассоциированная с общей вариабельной гипогаммаглобулинемией // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 41–43.

Вторичная лактазная недостаточность и влияние микрофлоры тонкой кишки на электромоторную активность гладких мышц кишечника

И. Н. Ручкина, А. Э. Лычкова, Н. А. Фадеева, П. Л. Щербаков, О. В. Князев

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучить электромоторную активность гладких мышц тонкой и толстой кишки при вторичной лактазной недостаточности (ВЛН) и влияние микрофлоры тонкой кишки на пропульсивную активность кишечника.
Материалы и методы. Обследованы 93 пациента с ВЛН, оценены состояние микробиоценоза тонкой кишки (водородный тест) и активность гладких мышц кишечника.
Результаты. Для клинической картины при ВЛН средней тяжести характерен упорный метеоризм, развитие которого связано с гипомоторной дискинезией тонкой кишки, усугубляемой избыточным бактериальным ростом: при ВЛН средней тяжести показатели водородного теста достигали 86,9 ± 20,9 ppm, а при тяжелой ВЛН — 105,3 ± 28,3 ppm. При тяжелой ВЛН в клинической картине преобладала диарея, обусловленная гипермоторной дискинезией кишечника. После 14-дневного курса пробиотика у большинства больных ВЛН средней тяжести достигнута ремиссия заболевания, восстановлены моторная функция и эубиоз кишечника.
Ключевые слова: вторичная лактазная недостаточность, микрофлора, пробиотик, синдром избыточного бактериального роста.

Secondary Lactase Deficiency and Impact of Small-Intestinal Microflora on Electrical and Motor Activity of Intestinal Smooth Muscles

I. N. Ruchkina, A. E. Lychkova, N. A. Fadeeva, P. L. Shcherbakov, O. V. Knyazev

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objectives: To investigate 1) the electrical and motor activity of small-intestine and colonic smooth muscles in patients with secondary lactase deficiency (SLD) and 2) the impact of small-intestinal microflora on intestinal-propulsive activity.
Materials and Methods: We examined 93 patients with SLD and evaluated their small-intestine microbiota (hydrogen breath test) and the activity of intestinal smooth muscles.
Study Results: Clinically, moderate SLD is manifested as persistent flatulence. It is caused by small-intestinal hypomotility, which is worsened by bacterial overgrowth. Breath hydrogen was 86.9 ± 20.9 ppm in patients with moderate SLD and 105.3 ± 28.3 ppm in patients with severe SLD. The clinical picture of severe SLD was dominated by diarrhea caused by intestinal hypermotility. In most patients with moderate SLD, a 14-day treatment course of probiotic led to a disease's remission and helped restore intestinal motility and eubiotic microflora.
Keywords: secondary lactase deficiency, microflora, probiotic, small-intestinal bacterial overgrowth.

Лактазная недостаточность (ЛН) — патология тонкой кишки, связанная с отсутствием или недостаточной активностью фермента лактазы. Ее крайним проявлением является возникновение синдромов мальабсорбции и мальдигестии. По этиологии ЛН подразделяют на первичную и вторичную (ВЛН). Первичная ЛН связана с врожденным дефицитом фермента лактазы и имеет большое значение в педиатрии [1, 4]. ВЛН обусловлена снижением активности фермента лактазы в тонкой кишке за счет повреждения энтероцитов вследствие кишечных инфекций, при заболеваниях тонкой кишки (болезни Крона, целиакии и др.), при обширных резекциях тонкой кишки. В пожилом и старческом возрасте ВЛН — это проявление инволютивного угасания ферментативной активности лактазы. Во всем мире отмечается рост распространенности ВЛН у лиц в возрасте от 25 до 45 лет. По данным различных авторов, ВЛН встречается в среднем у 30–40% взрослых людей [1, 4].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется симбионтной микрофлоре и ее роли в развитии различных хронических заболеваний кишечника. Наибольшее количество бактерий находится в толстой кишке, где их концентрация составляет 10^{10}–10^{11} КОЕ/мл и более. Микроорганизмы в просвете тонкой кишки в норме могут иметь концентрацию до 10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого и в основном представлены грамположительными кокками, молочнокислыми палочками, бифидобактериями, грибами. Содержание микроорганизмов более 10^4 КОЕ/мл в просвете тонкой кишки определяют как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [2, 3].

Для оценки состояния двигательной активности ЖКТ исследуют электромоторную активность (ЭМА) гладких мышц. Электромиография (ЭМГ) широко применяется для изучения моторной функции при заболеваниях ЖКТ, она позволяет определить и пропульсивную, и спайковую активность. Определение медленноволновой и спайковой активности

Князев Олег Владимирович *— д. м. н., заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: o.knyazev@mknc.ru*
Лычкова Алла Эдуардовна *— д. м. н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: lychkova@mail.ru*
Ручкина Ирина Николаевна *— д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: ruchkinai@mail.ru*
Фадеева Нина Александровна *— младший научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: chuevana@mail.ru*
Щербаков Петр Леонидович *— д. м. н., профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: p.sherbakov@mknc.ru*

дает возможность интегрально оценить пропульсивную и спастическую активность гладких мышц ЖКТ [6]. Нормативные показатели медленноволновой и спайковой активности тонкой и толстой кишки представлены в *таблице 1*. Несмотря на распространенность ЛН среди взрослого населения, мало изучены ЭМА кишечника при ВЛН и влияние микрофлоры тонкой кишки на двигательную функцию кишечника.

Цель исследования: изучить ЭМА гладких мышц тонкой и толстой кишки при ВЛН и влияние микрофлоры тонкой кишки на пропульсивную активность кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра были обследованы 93 пациента с ВЛН: 66 (71,0%) женщин и 27 (29,0%) мужчин. Средний возраст больных — 29,4 ± 5,6 года.

Клинические проявления ВЛН (частоту стула, степень выраженности метеоризма, дискомфорт/боли в животе) оценивали в баллах (*табл. 2*).

Диагностику ВЛН проводили с помощью экспресс-теста фирмы Biohit (Финляндия) (по цветной шкале тест-системы), тест основан на определении активности фермента лактазы в биоптатах из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Биоптат слизистой забирали из ее дистального отдела и исследовали немедленно.

Методика проведения цветного лактазного теста: на первом этапе лактаза, содержащаяся в биоптате, расщепляет лактозу субстрата (реактив 1) до моносахаридов; на втором этапе содержание глюкозы устанавливается с помощью хромогена (реактив 2), в результате чего образуется окрашенное соединение; на третьем этапе результаты окрашивания сравнивают с приложенной цветной шкалой. При отсутствии ЛН биоптат окрашивается в синий цвет, при гиполактазии средней тяжести — в голубой, при гиполактазии тяжелой степени окрашивания не происходит (*рис. 1*).

Уровень бактериальной обсемененности тонкой кишки оценивали по концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в течение 2 часов после нагрузки лактулозой (20 мл) на газовом анализаторе H2 MICRO (Micro, Великобритания). Уровень водорода, превышающий 20 parts per million (ppm), является диагностическим критерием избыточного бактериального роста в тонкой кишке [3].

ЭМА кишечника регистрировали в зоне проекции тонкой и толстой кишки; серебряные электроды для регистрации ЭМА имели контактную поверхность площадью 0,5–0,6 мм^2. Регистрацию производили в течение 15–20 мин в условиях предусиления и с использованием аппаратно-программного комплекса CONAN-m (Россия) с полосой пропускания от 0,01 Гц до 10 кГц и уровнем шумов менее 1–5 мкВ. На кривой ЭМГ измеряли амплитудно-частотные характеристики медленноволновой и спайковой активности в тонкой кишке и левых отделах ободочной кишки [6].

При выявлении избыточного бактериального роста всем больным ВЛН назначали комбинированный пробиотик, в состав которого входят *Bifidobacterium longum* 10^7 и *Enterococcus faecium* 10^7, по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 недель. После завершения курса лечения повторно оценивали клинические симптомы ВЛН и степень ее выраженности, показатели ЭМГ тонкой и толстой кишки, уровень бактериального роста в просвете тонкой кишки.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы BioStat (2006). Различия данных считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных 93 больных у 71 (76,3%) человека диагностировали ВЛН средней тяжести, а у 22 (23,7%) — тяжелой степени. У 66 (92,9%) больных ВЛН средней тяжести

Рис. 1. Степени выраженности лактазной недостаточности: А — нормолактазия; Б — гиполактазия средней тяжести; В — гиполактазия тяжелой степени

Таблица 1

Показатели медленноволновой и спайковой активности тонкой и толстой кишки в норме

Показатели	Тонкая кишка	Толстая кишка
Частота медленных волн, в мин	20,1 ± 1,9	5,5 ± 0,5
Амплитуда медленных волн, мВ	0,12 ± 0,030	0,11 ± 0,013
Частота спайков, в минуту	2,2 ± 0,30	2,5 ± 0,33
Амплитуда спайков, мВ	0,02 ± 0,004	0,04 ± 0,001

Таблица 2

Оценка клинических симптомов лактазной недостаточности

Баллы	Симптомы	
	метеоризм и дискомфорт/боли в животе	частота стула
0	нет	запор до 3 дней
1	возникают раз в неделю или реже	стул раз в сутки, оформленный
2	ежедневно возникают и требуют медикаментозной коррекции	стул 2–3 раза в сутки, кашицеобразный
3	постоянно беспокоят и не полностью купируются медикаментозной терапией	стул 4 раза в сутки и более, жидкий/кашицеобразный

показатели водородного теста были повышенными, в среднем до 86,9 ± 20,9 ppm. У всех этих пациентов в клинической картине преобладал упорный метеоризм (2,5 ± 0,52 балла) в сочетании с дискомфортом в животе (2,7 ± 0,5 балла). Частота стула у 95,2% больных ВЛН средней тяжести оставалась в норме и составляла 1–2 раза в сутки (1,5 ± 0,17 балла).

При проведении ЭМГ тонкой кишки при ВЛН средней тяжести частота медленных волн составила 15,6 ± 1,3 в мин (снижена на 22,4% по сравнению с нормой, $p < 0,05$), амплитуда — 0,07 ± 0,01 мВ (снижена на 41,7%, $p < 0,05$). При этом спайковая активность также была снижена: частота спайков — 1,5 ± 0,2 в мин при средней амплитуде 0,025 ± 0,005 мВ. Частота медленных волн нисходящего отдела толстой кишки при ВЛН средней тяжести — 8,9 ± 0,9 в мин (повышена на 61,8%, $p < 0,05$), амплитуда — 0,09 ± 0,01 мВ (снижена на 18,2%, $p < 0,05$). Частота спайков составила 2,9 ± 0,3 в мин при амплитуде 0,03 ± 0,0012 мВ. На ЭМГ при гиполактазии средней тяжести преимущественно отмечали снижение моторной функции тонкой кишки (*рис. 2*).

У 5 (7,0%) больных ВЛН средней тяжести избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки не обнаружен. Метеоризм и дискомфорт в животе у них возникали только после нагрузки рациона молочными продуктами. Больные соблюдали безлактозную диету, и клинических проявлений ВЛН у них не было. При изучении ЭМА частота медленных волн тонкой кишки составила 19,8 ± 1,3 в мин, амплитуда — 0,2 ± 0,015 мВ, частота спайков — 1,8 ± 0,15 в мин с амплитудой 0,2 ± 0,015 мВ. Показатели, характеризующие медленные волны нисходящего отдела толстой кишки, оставались в пределах нормы: частота — 6,0 ± 0,5 в мин, амплитуда — 0,19 ± 0,01 мВ. Частота спайков составила 2,8 ± 0,3 в мин, их амплитуда — 0,04 ± 0,001 мВ. Таким образом, изменения моторной функции тонкой и толстой кишки отсутствовали.

У пациентов с тяжелой ВЛН отмечали более высокие, чем при ВЛН средней тяжести, показатели водородного теста, достигавшие 105,3 ± 28,3 ppm. У 21 человека из 22 среди клинических симптомов преобладали диарея — стул более 4 раз в сутки (3,1 ± 0,1 балла) — и метеоризм (2,9 ± 0,1 балла) в сочетании с болями/дискомфортом в животе (3,1 ± 0,1 балла); 17 больных отмечали снижение массы тела на 1–2 кг за последние полгода. Частота медленных волн на ЭМГ тонкой кишки при тяжелой ВЛН составила 24,1 ± 1,7 в мин (повышена на 19,9% по сравнению с нормой, $p < 0,05$), амплитуда — 0,13 ± 0,02 мВ (повышена на 8,3%, $p < 0,05$). Частота спайков была 2,6 ± 0,3 в мин (увеличена на 18,2%), амплитуда — 0,03 ± 0,001 мВ (увеличена на 50%).

При изучении ЭМА у больных с тяжелой ВЛН частота медленных волн нисходящего отдела толстой кишки была 10,5 ± 0,9 в мин (выше нормы на 90,9%, $p < 0,05$), амплитуда — 0,1 ± 0,02 мВ (снижена на 9,1%, $p < 0,05$); частота спайков — 3,0 ± 0,4 в мин (увеличена на 20%), их амплитуда — 0,03 ± 0,001 мВ. При тяжелой гиполактазии выявлена гипермоторная дискинезия тонкой и толстой кишки (*рис. 3*).

В группе больных ВЛН средней тяжести после 14-дневного курса лечения у 65 (91,5%) человек наблюдался положительный эффект в виде регресса клинических симптомов. Выраженность метеоризма уменьшилась с 3,0 ± 0,52 до 1,2 ± 0,21 балла ($p < 0,01$), дискомфорта/болей в животе — с 2,7 ± 0,92 до 0,9 ± 0,37 балла ($p < 0,01$), стул оставался 1 раз в сутки (снижение показателя с 1,5 ± 0,17 до 1,0 ± 0,1 балла, $p < 0,01$) (*рис. 4*).

В биоптатах тонкой кишки у 91,5% пациентов этой группы после лечения гиполактазия не определялась. Статистически значимо снизилось содержание водорода в выдыхаемом воздухе — с 86,9 ± 20,9 до 17,4 ± 6,6 ppm ($p < 0,01$).

У них улучшились и показатели моторной функции кишечника: частота медленных волн на ЭМГ тонкой кишки составила 19,3 ± 1,5 в мин, амплитуда — 0,13 ± 0,02 мВ. При этом спайковая активность восстановилась: частота спайков стала 1,8 ± 0,22 в мин при средней амплитуде 0,03 ± 0,005 мВ (*рис. 5*).

У остальных 8,5% больных ВЛН средней тяжести в биоптатах тонкой кишки снова определяли ВЛН средней тяжести в сочетании с СИБР, но меньшей степени: показатель водородного теста — 59,4 ± 12,4 ppm. Больные отмечали уменьшение метеоризма и дискомфорта в животе, стул был 1–2 раза в сутки. При измерении ЭМА тонкой кишки сохранялись признаки гипомоторной дискинезии, но менее выраженные: частота медленных волн тонкой кишки составила 18,1 ± 1,1 в мин, амплитуда — 0,1 ± 0,05 мВ. При этом частота спайков составила до 1,6 ± 0,18 в мин при средней амплитуде 0,03 ± 0,005 мВ.

В группе с тяжелой ВЛН у 18 (81,8%) из 22 больных она сохранялась в той же степени и с клиническими проявлениями. Только у 4 пациентов наблюдалась положительная

Рис. 2. Электромиограмма тонкой кишки (1) и нисходящего отдела толстой кишки (2) при вторичной лактазной недостаточности средней тяжести до лечения

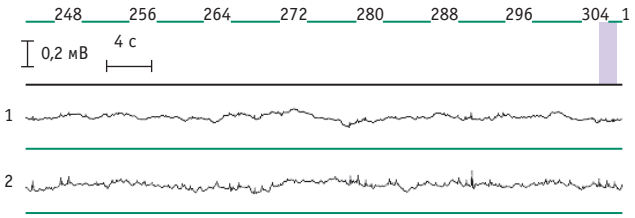


Рис. 3. Электромиограмма тонкой кишки (1) и нисходящего отдела толстой кишки (2) при тяжелой вторичной лактазной недостаточности до лечения

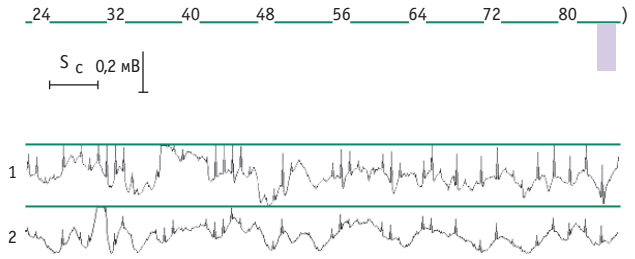
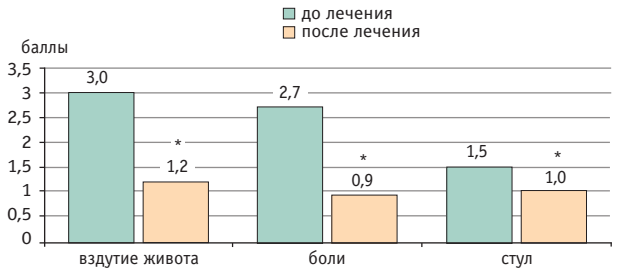


Рис. 4. Динамика клинических симптомов при вторичной лактазной недостаточности средней тяжести после 14-дневного курса пробиотика, баллы.
** P < 0,01*



динамика в виде уменьшения диарейного синдрома, метеоризма и дискомфорта в животе. Не отмечено значимого снижения содержания водорода в выдыхаемом воздухе: 105,3 ± 28,3 ppm исходно и 89,7 ± 21,2 ppm после лечения (p > 0,05).

При повторном исследовании ЭМА больных тяжелой ВЛН по-прежнему имела место гипермоторная дискинезия тонкой кишки: частота медленных волн тонкой кишки до лечения — 24,1 ± 1,7 в мин и после лечения — 24,8 ± 1,8 в мин; амплитуда до лечения — 0,13 ± 0,02 мВ, после лечения — 0,14 ± 0,03 мВ (для обоих показателей p > 0,05).

После 14-дневной терапии у них почти не изменилась и частота медленных волн на ЭМГ нисходящего отдела толстой кишки: 10,5 ± 0,9 в мин исходно и 7,9 ± 0,7 в мин после лечения (p > 0,05); амплитуда до лечения — 0,1 ± 0,02 мВ, после лечения — 0,1 ± 0,012 мВ (p > 0,1). Таким образом, у большинства больных тяжелой ВЛН сохранялась гипермоторная дискинезия тонкой и нисходящего отдела толстой кишки.

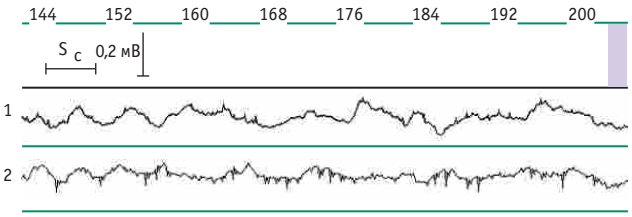
Упорный метеоризм у пациентов с ВЛН средней тяжести связан с выраженными изменениями медленноволновой активности тонкой кишки, развившимися в результате избыточного роста условно-патогенной микрофлоры в ее просвете. Избыточный бактериальный рост сопровождается выработкой водорода, биологически активных веществ, таких как серотонин, ацетилхолин, эндотоксин, и бактериальных протеаз, влияющих на межмышечное сплетение (ауербаховское) энтеральной нервной системы и нарушающих функцию энтероцитов (синтез лактазы). В результате назначения комбинированного пробиотика у большинства больных ВЛН средней тяжести восстанавливается эубиоз в тонкой кишке, что приводит к нормализации моторной функции кишечника и процессов гидролиза дисахарида (молочного сахара) [2, 3].

У большинства участников нашего исследования с тяжелой ВЛН, несмотря на 14-дневный курс пробиотика, сохранялся избыточный бактериальный рост и имела место ЛН в биоптатах тонкой кишки. В этой группе наблюдались выраженные изменения амплитудно-частотных характеристик ЭМГ по гипермоторному типу, что клинически проявлялось диарейным синдромом в сочетании с метеоризмом, дискомфортом/болями в животе. В свою очередь, нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника приводят к изменению времени кишечного транзита и ухудшают процессы пищеварения [6, 8].

Полученные результаты дают основание считать, что в патогенезе ВЛН ведущую роль играет избыточный рост внутрипросветной микрофлоры тонкой кишки [2, 9].

Нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника прямо пропорциональны показателю СИБР: чем выше значения избыточного бактериального роста в тонкой кишке, тем тяжелее протекает ВЛН и тем глубже изменения пропульсивной активности кишечника. Положительный эффект от назначения комбинированного пробиотика у больных ВЛН связан прежде всего с восстановлением состава внутрипросветной микрофлоры тонкой кишки. Нормофлора тонкой кишки восстанавливает баланс синтеза нейрорегуляторных аминов, пептидов и оптимизирует сократительную способность продольного и циркулярного мышечных слоев кишечника. Внутрипросветная микрофлора тонкой кишки способна вырабатывать фермент лактазу, обеспечивая гидролиз молочного сахара [5, 7, 9].

Рис. 5. Электромиограмма тонкой кишки (1) и нисходящего отдела толстой кишки (2) при лактазной недостаточности средней тяжести после лечения



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди обследованных больных у 76,3% выявлена вторичная лактазная недостаточность (ВЛН) средней тяжести. У большинства пациентов ВЛН сопровождалась синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке. При гиполактазии тяжелой степени отмечали более высокие показатели избыточного бактериального роста (концентрации водорода в выдыхаемом воздухе), чем при гиполактазии средней тяжести.

Изучение моторной функции кишечника при ВЛН средней тяжести выявило преимущественно гипомоторную дискинезию тонкой кишки.

Современная терапия лактазной недостаточности (ЛН), ассоциированной с избыточным бактериальным ростом, у взрослых должна включать курс комбинированного пробиотика, состоящего из *Bifidobacterium longum* 10^7 и *Enterococcus faecium* 10^7, по 3 капсулы в сутки длительностью не менее 2 недель, с последующим назначением пребиотика для предотвращения рецидива заболевания. Больные тяжелой ЛН нуждаются в более интенсивной терапии с назначением кишечных антисептиков для подавления роста условно-патогенной микрофлоры и с более длительным курсом пробиотиков в сочетании с пребиотиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Чубарова А. И., Гераськина В. П. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Вопр. дет. диетологии. 2004. Т. 2. № 1. С. 101–103.*
2. *Бондаренко В. М. Метаболические пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микроэкологических нарушениях // Consilium Medicum. 2005. № 7. С. 437–443.*
3. *Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М. — Тверь: Триада, 2007. 62 с.*
4. *Усенко Д. В., Горелов А. В. Лактазная недостаточность у детей // Педиатрия. 2009. № 1. С. 33–36.*
5. *Чернин В. В., Парфенов А. И., Бондаренко В. М., Рыбальченко О. В. и др. Симбионтное пищеварение человека. М.: Триада, 2013. 216 с.*
6. *Chiarioni G., Kim S. M., Vantini I., Whitehead W. E. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. N 12. P. 2049–2054.*
7. *He T., Priebe M. G., Zhong Y., Huang C. et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects // J. Appl. Microbiol. 2008. Vol. 104. N 2. P. 595–604.*
8. *Sun Y., Tan Y., Song G., Chen J. D. Effects and mechanisms of gastric electrical stimulation on visceral pain in a rodent model of gastric hyperalgesia secondary to chemically induced mucosal ulceration // Neurogastroenterol. Motil. 2014. Vol. 26. N 2. P. 176–186.*
9. *Walker R., Buckley M. Probiotic microbes: the scientific basis // A report from the American Academy of Microbiology, 2006. P. 15–17.* ■

Библиографическая ссылка:
Ручкина И. Н., Лычкова А. Э., Фадеева Н. А., Щербаков П. Л. и др. Вторичная лактазная недостаточность и влияние микрофлоры тонкой кишки на электромоторную активность гладких мышц кишечника // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 44–48.

Место диссинергической дефекации в патогенезе хронического запора

А. В. Карлов, А. И. Парфёнов

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: установить частоту встречаемости первичного хронического запора (ХЗ) и типы диссинергической дефекации у больных.
Материалы и методы. Обследованы 118 пациентов с хроническим запором в возрасте от 18 до 89 лет, находившихся на лечении в ЦНИИ гастроэнтерологии. Исследование включало проктологический осмотр, колонофиброскопию, аноректальную манометрию, выполнение теста выдавливания баллона.
Результаты. У 44,1% пациентов с запорами были определены различные типы диссинергической дефекации. У 65,4% больных преобладал 1-й тип нарушения. В ходе исследования установлено, что эффективным способом лечения пациентов с диссинергической дефекацией и каловой инконтиненцией является biofeedback-терапия.
Ключевые слова: диссинергическая дефекация, хронический запор, аноректальная манометрия.

Role of Dyssynergic Defecation in Pathogenesis of Chronic Constipation

A. V. Karlov, A. I. Parfenov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To determine the frequency of primary chronic constipation (CC) and to identify the types of dyssynergic defecation (DD).
Materials and Methods: We examined 118 patients with chronic constipation, aged 18 to 89, who had been treated at the Central Research Institute for Gastroenterology. The study examinations included rectal examination, fiberoptic colonoscopy, anorectal manometry, and a balloon expulsion test.
Results: Overall, 44.1% of patients with constipation had dyssynergic defecation of different types. In 65.4% of patients, this disorder was predominately of type I. The study showed that biofeedback therapy is an effective treatment option for patients with dyssynergic defecation and bowel incontinence.
Keywords: dyssynergic defecation, chronic constipation, anorectal manometry.

К первичным функциональным запорам относятся хронические запоры (ХЗ), причину которых не удается связать с морфологическими изменениями толстой кишки. Первичные ХЗ подразделяют на три типа [1, 2, 6]:

1) функциональный запор, возникающий вследствие дискинезии кишечника, соответствующий Римским критериям III (2006);
2) запор, являющийся результатом медленного продвижения кишечного содержимого по толстой кишке (инертная толстая кишка);
3) запор, возникающий из-за нарушения координации мышечного аппарата, обеспечивающего дефекацию.

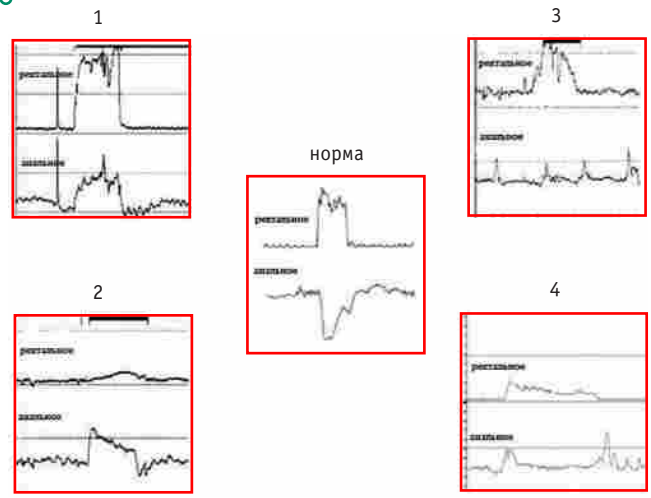
Патогенез первых двух типов ХЗ связан с ухудшением моторики толстой кишки, а патогенез третьего типа — с дискоординацией силы ректального толчка и сократительной функции мышц тазового дна.

Для выявления диссинергической дефекации (ДД) необходимо исследовать:

- силу ректального толчка с помощью баллона, наполненного воздухом или водой;
- функцию мышц тазового дна (анального сфинктера и пуборектальной мышцы) с помощью манометрии;
- пропульсивную активность прямой кишки в момент имитации дефекации с помощью манометрии.

Различают четыре типа ДД (*рис. 1*). Первый характеризуется парадоксальным повышением давления в области анального сфинктера при удовлетворительном повышении пропульсивного давления; второй — неудовлетворительным формированием пропульсивного давления при парадоксальном повышении давления в области анального сфинктера; третий тип отличается удовлетворительным повышением пропульсивного давления и недостаточным снижением давления в области анального сфинктера (менее чем на 20% от уровня давления в покое); для четвертого характерно сочетание низкого пропульсивного давления с недостаточным снижением давления в области анального сфинктера (менее чем на 20% от уровня давления в покое).

Рис. 1. Типы диссинергической дефекации [4]



Карлов Андрей Владимирович *— заведующий лабораторией функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: a.karlov@mknc.ru*
Парфёнов Асфольд Иванович *— д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: a.parfenov@mknc.ru*

Одним из основных методов диагностики запора 3-го типа является аноректальная манометрия (АМ) [3, 5, 6].

АМ — неинвазивное функциональное исследование, позволяющее изучить такие свойства прямой кишки и анального канала, как давление покоя (тонус внутреннего анального сфинктера), максимальное давление и выносливость сжатия (сила и выносливость наружного анального сфинктера и пуборектальной мышцы), ректальные функции (содружественность работы мышц, порог чувствительности), рефлексы (кашлевой рефлекс, ректоанальный ингибиторный рефлекс), ректоанальная координация (тест натуживания, тест выдавливания баллона).

Частота ДД среди больных ХЗ по данным метаанализа, проведенного в 2013 г., варьирует от 39,5 до 56,1% [6].

Цель исследования: определение частоты и типов ДД у больных ХЗ, а также разработка вариантов лечения ДД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 118 больных первичным ХЗ в возрасте от 18 до 89 лет, поступивших на лечение в Московский клинический научно-практический центр.

Критериями исключения являлись вторичные запоры и психические заболевания.

Среди больных женщин было 98 (83,1%). Состояние пациентов соответствовало критериям функционального запора (Римские критерии III). У всех больных частота стула составляла менее 3 раз в неделю. У 86 (72,9%) человек отмечали твердый стул (1–2-й тип по Бристольской шкале). На ощущение неполного опорожнения прямой кишки жаловались 69 (58,5%) пациентов, на отсутствие позывов к дефекации — 58 (49,2%), на трудность дефекации — 76 (64,4%). Ручное вспоможение при дефекации требовалось 7 (5,9%) больным.

Всем пациентам проводили проктологическое исследование, колонофиброскопию, целью которых являлось исключение вторичной причины запора.

Все больные проходили тест выдавливания баллона. С этой целью в прямую кишку вводили баллончик с 50 мл воды, после чего пациенты пытались вытолкнуть его в течение 5 минут. Больным также проводили АМ с помощью 8-канального водно-перфузионного аппарата Solar GI, MMS. Оборудование представлено анализирующим модулем с записывающим устройством (компьютером), катетером с датчиками давления (трансдьюсерами), водно-перфузионным насосом, компрессором и емкостью с водой.

Водно-перфузионный катетер представляет собой систему капиллярных трубок, открывающихся на определенном расстоянии друг от друга на конце катетера.

В данном исследовании использовали 8-канальный катетер с баллончиком на конце. Отверстия располагались на расстоянии 10–17 см от конца катетера и открывались циркулярно под углом 45 градусов на расстоянии 1 см друг от друга. Перфузионный насос подавал внутрь капилляра воду со скоростью 0,6 мл/мин. Каждый капилляр соединялся с датчиком давления (трансдьюсером), который фиксировал все изменения давления при мышечном сокращении на уровне отверстия. Во время процедуры пациент располагался лежа на боку.

Для измерения давления покоя пациентов просили расслабиться и находиться в таком состоянии в течение 20–30 секунд (не разговаривать, не двигаться и не сжимать мышцы). В течение этого времени на графике фиксировался уровень давления мышечного сокращения внутреннего анального сфинктера.

Для определения максимального давления сжатия пациентов просили насколько возможно сжимать мышцы заднего прохода (имитация сдерживания дефекации) в течение 5 секунд. Начало и конец теста фиксировали на манометрической кривой.

При определении выносливости сжатия пациенты держали мышцы сокращенными в течение 20–30 секунд.

Для оценки кашлевого рефлекса пациентов просили покашлять, а полученные данные фиксировали на манометрической кривой.

Для определения ректоанального ингибиторного рефлекса в баллон нагнетали воздух объемом 10 мл. Объем подаваемого воздуха в дальнейшем увеличивали, для чего из баллона откачивали воздух, затем последовательно наполняли его воздухом на 20, 30, 40 и более миллилитров до тех пор, пока не удавалось зафиксировать расслабление сфинктера, что свидетельствовало о положительном ректоанальном ингибиторном рефлексе (расслаблении внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение ампулы прямой кишки).

Для оценки порога чувствительности баллон постепенно наполняли воздухом до тех пор, пока пациенты не сообщали о первом ощущении. В дальнейшем при раздувании баллона у больных фиксировали первичный позыв, умеренный позыв, сильный позыв и максимально допустимый объем.

Для исключения ДД проводили тест с натуживанием: пациентам предлагали сымитировать процесс дефекации и на графике регистрировали пропульсивное давление и давление анального сфинктера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 52 (44,1%) пациентов была выявлена ДД (*рис. 2*). У 17 из них — тест выдавливания баллона отрицательный (не удалось вытолкнуть баллончик в течение 5 минут). У 5 (4,2%) больных манометрические данные соответствовали недостаточности анального сфинктера 1-й степени, или каловой инконтиненции. У 61 пациента (51,7%) нарушения работы мышц тазового дна не выявлены.

У 34 (65,4%) пациентов установлен 1-й тип ДД, у 2 (3,8%) — второй, у 15 (28,8%) — третий и у 1 больного (1,9%) — 4-й тип ДД (*рис. 3*).

Таким образом, у 51 больного патогенез ХЗ был связан с нарушением дефекации.

Рис. 2. Доля диссинергической дефекации у пациентов с хроническим запором, %

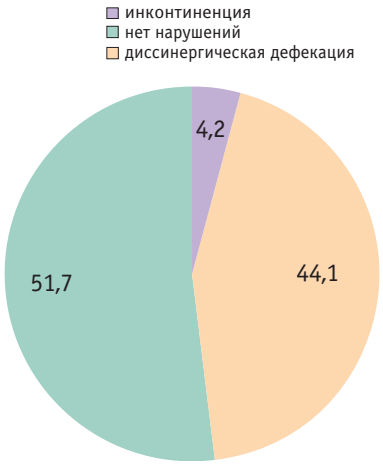
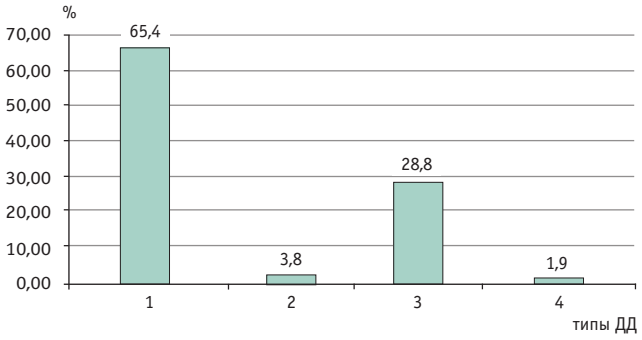


Рис. 3. Частота выявления различных типов диссинергической дефекации (ДД), %



Всем пациентам с ДД, помимо общих рекомендаций по лечению и профилактике запоров, предлагали курс biofeedback-терапии. Он заключался в обучении пациента расслаблять аноректальные мышцы под собственным визуальным контролем. Этот же курс предлагали и больным с недостаточностью анального сфинктера. Задача состояла в обучении пациента более эффективно выполнять упражнения, направленные на повышение силы и выносливости наружного анального сфинктера.

На проведение biofeedback-терапии дали согласие 8 больных с ДД 1-го типа и 1 пациент с каловой инконтиненцией.

С каждым из 8 пациентов с ДД проводили от 3 до 6 сеансов biofeedback-терапии длительностью 45–50 минут.

Значимого результата удалось добиться у 5 человек. Каждый из них отметил положительный эффект: у всех появился самостоятельный стул от 3 до 7 раз в неделю, уменьшились ощущения неполноценности и трудности дефекации, исчезло ощущение аноректального блока. Консистенция стула по Бристольской шкале у 4 из 5 пациентов изменилась от 1-го типа к 2–3-му. У одного пациента сохранился 1–2-й тип.

При контрольной АМ у всех 5 пациентов отмечено достоверное расслабление наружного анального сфинктера на 20% и более относительно базального давления при выполнении теста имитации дефекации. Время выдавливания баллона составляло 5 минут и менее.

У пациента с инконтиненцией, которому biofeedback-терапию проводили с целью укрепления мышц тазового дна, после 8 сеансов удалось повысить силу наружного анального сфинктера с 60 до 110 мм рт. ст. и выносливость сокращения наружного анального сфинктера с 7 до 15 секунд. В результате он стал самостоятельно регулировать процесс дефекации.

По данным мировой литературы и проведенного в 2013 г. метаанализа, основанного на изучении сведений о 7581 пациенте с ХЗ, ДД установлена у 47,7% (95%-ный ДИ: 39,5–56,1) [4], что не противоречит результатам нашего исследования. Нами отмечено преобладание 1-го типа нарушения дефекации (у 65,4% пациентов) над остальными тремя (2-й тип — у 3,8% больных, 3-й тип — у 28,8%, 4-й тип — у 1,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 44,1% больных с запорами при выполнении аноректальной манометрии установлены различные типы диссинергической дефекации (ДД), среди которых преобладал 1-й тип нарушения (у 65,4%). Своевременное выявление функциональных нарушений дефекации позволяет избежать бессистемного назначения больным слабительных средств и восстановить утраченную функцию мышц тазового дна посредством biofeedback-терапии и коррекции образа жизни.

По нашим данным, проведение biofeedback-терапии является эффективным способом лечения пациентов с ДД и каловой инконтиненцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *А. И. Парфёнов. Патогенетическое лечение хронического запора // Терапевт. арх. 2012. Т. 84. № 8. С. 4–9*
2. *Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. N 5. P. 1377–1390.*
3. *Gruppo Lombardo per lo Studio della Motilità Intestinale. Anorectal manometry with water-perfused catheter in healthy adults with no functional bowel disorders // Colorectal Dis. 2010. Vol. 12. N 3. P. 220–225.*
4. *Rao S. S. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy // Gastroenterol. Clin. North Am. 2008. Vol. 37. N 3. P. 569–586.*
5. *Rao S. S., Azpiroz F., Diamant N., Enck P. et al. Minimum standards of anorectal manometry // Neurogastroenterol. Motil. 2002. Vol. 14. N 5. P. 553–559.*
6. *Videlock E. J., Lembo A., Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: meta-analysis // Neurogastroenterol. Motil. 2013. Vol. 25. N 6. P. 509–520.*

Библиографическая ссылка:
Карлов А. В., Парфёнов А. И. Место диссинергической дефекации в патогенезе хронического запора // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 49–51.

Экспериментальный постгемиколэктомический синдром

Г. С. Михайлянц, А. Э. Лычкова, С. В. Поздняков, А. О. Атрощенко, А. М. Пузиков

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучение электрофизиологических и морфологических особенностей экспериментального постгемиколэктомического синдрома.

Материалы и методы. Постгемиколэктомический синдром у белых крыс линии Вистар моделировали путем наложения илеотрансверзоанастомоза с выключением из процесса пищеварения слепой и восходящей ободочной кишки, где содержится значительная часть микробиоты толстой кишки у крысы. Регистрировали электромиограмму подвздошной, поперечной ободочной кишки и области анастомоза.

Результаты. Через 6 месяцев после гемиколэктомии происходило снижение амплитудно-частотных характеристик всех исследованных отделов тонкой и толстой кишки. Постгемиколэктомический синдром сопровождался нарушением моторной функции преимущественно подвздошной кишки, которое могло быть обусловлено избыточным развитием соединительной ткани и нарушением функционирования интрамуральной нервной системы области анастомоза.

Ключевые слова: постгемиколэктомический синдром, илеотрансверзоанастомоз, электромиография.

Experimental Post-Hemicolectomy Syndrome

G. S. Mihailiyants, A. E. Lychkova, S. V. Pozdnyakov, A. O. Atroschenko, A. M. Puzikov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To study the electrophysiological and morphological features of experimental post-hemicolectomy syndrome.

Materials and Methods: Post-hemicolectomy syndrome was modeled in white Wistar rats by performing ileotransverse anastomosis. The cecum and the ascending colon, which in rats are heavily populated with colonic flora, were bypassed. Electromyograms (EMG) were recorded from the ileum, transverse colon and the anastomosis area.

Results: Six months after hemicolectomy, all examined segments of the small and large intestine showed a reduction in EMG signal amplitude and frequency. Post-hemicolectomy syndrome was accompanied by disturbances in the motor function, more evident in the ileum. These motility problems could be caused by excessive connective-tissue formation and impaired functioning of the intramural nervous system in the anastomosis area.

Keywords: post-hemicolectomy syndrome, ileotransverse anastomosis, electromyography.

Постгемиколэктомический синдром развивается при хирургическом удалении правой или левой половины ободочной кишки и выражается в ухудшении всасывания, моторных и секреторных процессов, а также в нарушении бактериального равновесия кишечника. Несмотря на современные достижения в медицине, результаты лечения больных после гемиколэктомии (ГКЭ) неудовлетворительны [2–4, 6].

В экспериментальных работах последних лет описаны обширные морфологические и нейрохимические изменения в гипертрофированной кишке, расположенной проксимальнее хронического частичного стеноза просвета кишки [1]. Так, перед декомпенсацией кишечной проходимости, в престенотическом сегменте кишки иногда отмечали уменьшение уровня субстанции Р, вазоактивного интестинального полипептида [9]. Более того, в другом исследовании при изучении нейромышечной перистальтической передачи были выявлены нарушения за счет как рецепторного (ацетилхолинового), так и нерецепторного (К+) пути, которые восстанавливались только через 2 недели после устранения обтурации [7]. Анализ литературных данных показал, что механизмы развития экспериментального постгемиколэктомического синдрома недостаточно ясны.

Цель исследования: изучение электрофизиологических и морфологических особенностей экспериментального постгемиколэктомического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали самок белых крыс породы Вистар массой 210,0–230,0 г в возрасте 6 месяцев, предоставленных питомником лабораторных животных при филиале Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН. Животных содержали согласно соответствующим нормативам, одобренным локальным этическим комитетом Московского клинического научно-практического центра, и в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики». Животным был предоставлен свободный доступ к пище (им давали стандартный гранулированный корм) и воде. За 12 часов до операции их перестали кормить, оставив доступ к воде.

Атрощенко Андрей Олегович *— к. м. н., научный сотрудник отделения колопроктологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: dr.atroshenko@gmail.com*

Лычкова Алла Эдуардовна *— д. м. н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: lychkova@mail.ru*

Михайлянц Георгий Сергеевич *— д. м. н., профессор, заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: 5285595@gmail.com*

Поздняков Степан Валерьевич *— врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: dr.p.stepanov@inbox.ru*

Пузиков Александр Михайлович *— лаборант отдела по патентной и изобретательской работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: puzikov37@mail.ru*

Эксперименты проводили на трех группах животных: в первой (n = 6) электромиограмму (ЭМГ) регистрировали через 1–5 минут после ГКЭ; во второй (n = 6) — через 1,5 месяца после ГКЭ; в третьей (n = 6) — через 6 месяцев после ГКЭ. Контрольную группу составили 5 животных. Животных выводили из эксперимента группами спустя 1–5 минут, 1,5 месяца и 6 месяцев после ГКЭ.

Правостороннюю ГКЭ проводили с формированием илеотрансверзоанастомоза по типу «конец в конец», исключив из процесса пищеварения слепую и восходящую кишку, которые по содержанию микробной флоры превосходят другие отделы толстой кишки у крысы. Выполняли нижнесрединную лапаротомию: в рану выводили подвздошную, слепую и поперечную ободочную кишку, регистрировали ЭМГ путем наложения контактных серебряных электродов площадью 1 мм^2. Регистрацию ЭМГ производили в течение 15–20 минут в условиях предусиления и с использованием аппаратно-программного комплекса CONAN-m (Россия) с полосой пропускания от 0,01 до 10 кГц и уровнем шумов менее 1–5 мкВ. На кривой ЭМГ измеряли амплитудно-частотные характеристики медленных волн (МВ) и спайков. После этого проводили ГКЭ и формировали илеотрансверзоанастомоз с проксимальным отделом поперечной ободочной кишки.

Морфологическое исследование области илеотрансверзоанастомоза и поперечной ободочной кишки выполняли у животных третьей группы через 6 месяцев после наложения анастомоза. Образцы ткани фиксировали в 9%-ном растворе формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации от 70 до 96 °С, заключали в парафин, готовили гистологические срезы, окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Все количественные данные, подчинявшиеся нормальному распределению, представляли в виде M ± m. Для обработки полученных результатов применяли t-критерий Стъюдента с последующим определением уровня статистической значимости различий (p) и критерия χ^2. Различия между средними значениями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение правосторонней ГКЭ у животных первой группы привело к повышению у них частоты МВ ЭМГ подвздошной кишки до 9,4 ± 0,7 в минуту против 8,51 ± 0,5 в контрольной группе (10,5%, $p > 0,05$) при тенденции к снижению амплитуды МВ с 0,35 ± 0,05 до 0,32 ± 0,06 мВ (8,6%, $p > 0,05$). В области анастомоза частота МВ ЭМГ составляла 10,0 ± 1,5 в минуту, амплитуда — 0,2 ± 0,03 мВ, что, возможно, было связано с повышением возбудимости механорецепторов афферентного отдела интрамуральной нервной системы кишки.

Правосторонняя ГКЭ у животных первой группы привела к снижению у них частоты МВ ЭМГ поперечной ободочной кишки до 9,2 ± 0,9 в минуту против 14,0 ± 0,9 у животных контрольной группы (34,3%, $p < 0,05$) при повышении амплитуды МВ с 0,12 ± 0,02 до 0,2 ± 0,03 мВ (66,7%, $p < 0,05$). Таким образом, формирование анастомоза изменяет хроно- и инотропные взаимоотношения гладких мышц толстой кишки. Определенную роль в возникновении моторных нарушений кишки играют разрыв целостности афферентных и эфферентных рефлекторных дуг интрамуральной нервной системы, нарушение передачи возбуждения в экстрамуральных путях: нисходящих возбуждающих и восходящих тормозных рефлекторных влияний.

Спустя 1,5 месяца после ГКЭ у животных второй группы частота МВ подвздошной кишки продолжала увеличиваться — с 9,4 ± 0,7 до 14,2 ± 0,8 в минуту (51%, $p < 0,05$), — амплитуда МВ восстановилась с 0,32 ± 0,06 до 0,35 ± 0,04 мВ (9,3%, $p > 0,05$), появилась спайковая активность: частота спайков составляла 0,25 ± 0,03, амплитуда — 0,05 ± 0,0012 мВ, что, возможно, было связано с повышением возбудимости гладких мышц циркулярного слоя.

Спустя 1,5 месяца после ГКЭ амплитудно-частотные характеристики медленноволновой активности ЭМГ анастомоза остались практически неизменными. Отличием явилось появление средневыраженной спайковой активности области анастомоза у животных второй группы: ее частота составила 0,3 ± 0,013, амплитуда — 0,12 ± 0,021 мВ.

Частота МВ поперечной ободочной кишки у животных второй группы через 1,5 месяца после формирования анастомоза увеличилась с 9,2 ± 0,9 до 12,3 ± 1,7 в минуту (33,4%, $p < 0,05$), амплитуда — с 0,2 ± 0,03 до 0,3 ± 0,023 мВ (50,1%, $p < 0,05$), т. е. произошло изменение хроноинотропных взаимоотношений в гладких мышцах толстой кишки и усилился перистальтический рефлекс ниже развивающегося препятствия в области анастомоза. У крыс контрольной группы показатели ЭМГ исследуемых отделов кишки оставались стабильными.

Через 6 месяцев после ГКЭ у животных третьей группы отмечали уменьшение амплитудно-частотных характеристик подвздошной кишки по сравнению с аналогичными показателями через 1,5 месяца после оперативного вмешательства: их частота снизилась с 14,2 ± 0,8 до 10,8 ± 1,1 в минуту (26,7%, $p < 0,05$), амплитуда — с 0,35 ± 0,04 до 0,18 ± 0,03 мВ (48,6%, $p < 0,05$). Спайковая активность не проявлялась, по-видимому, в связи с декомпенсацией сократительной функции мышечного слоя перед формировавшимся в области анастомоза стенозом, что подтверждалось дальнейшим снижением моторной функции анастомоза. Так, у животных третьей группы наблюдали снижение амплитудно-частотных характеристик области анастомоза: частота МВ уменьшилась с 10,3 ± 0,7 до 7,6 ± 1,0 в минуту (26,2%, $p < 0,05$), частота амплитуды — с 0,2 ± 0,03 до 0,14 ± 0,03 мВ (30%, $p = 0,05$). Спайковая активность отсутствовала.

Частота МВ ЭМГ поперечной ободочной кишки у животных третьей группы уменьшилась с 12,3 ± 1,7 до 9,1 ± 1,2 в минуту (27,7%, $p < 0,05$), амплитуда — с 0,3 ± 0,023 до 0,18 ± 0,04 мВ (39,9%, $p < 0,05$). Спайковая активность не регистрировалась, что могло свидетельствовать о снижении возбудимости гладких мышц тонкой и толстой кишки и в целом о снижении пассажа содержимого по тонкой и толстой кишке через 6 месяцев после операции.

Морфологически через 6 месяцев после ГКЭ в области анастомоза у животных третьей группы определяли выраженную круглоклеточную инфильтрацию слизистого и подслизистого слоя, поддерживавшую в области анастомоза явления воспаления. Отмечали вакуольную дистрофию нейронов ганглиев межмышечного нервного сплетения. Наблюдали избыточное развитие соединительной ткани в области анастомоза с нарушением структуры кишечных ворсинок и крипт (*рис. 1*). Были выявлены наличие соединительнотканной прослойки между мышечными слоями и проникновение соединительной ткани в толщу мышечных слоев. Отмечали выраженное расслоение пучков гладкомышечных клеток в результате прорастания соединительной ткани. На отдельных участках единичные гладкомышечные клетки или небольшие их группы оказались окруженными соединительной тканью. По периферии мышечных слоев выявляли атрофированные мышечные клетки. Вместе с тем в толще мышечного массива многие гладкомышечные клетки были гипертрофированы. Этой стадии

Рис. 1. Развитие соединительной ткани и межмышечное нервное сплетение области илеотрансверзоанастомоза при гемиколэктомии (увеличение × 250; окраска гемотоксилином и эозином). *Фото авторов*

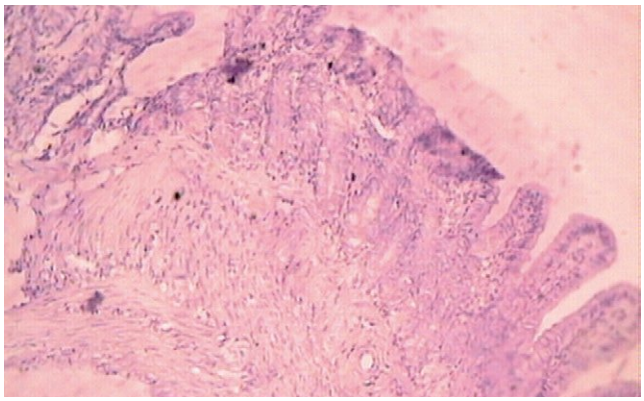
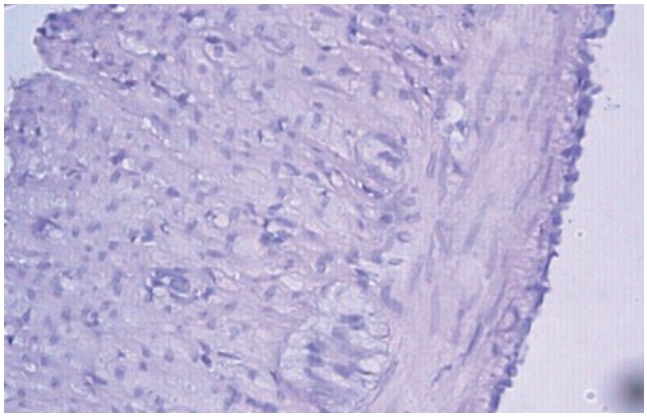


Рис. 2. Межмышечное нервное сплетение толстой кишки при гемиколэктомии (увеличение × 250; окраска гематоксилином и эозином). *Фото авторов*



процесса соответствовало развитие вакуольной дистрофии нейронов межмышечного нервного сплетения (*рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование моторной функции подвздошной кишки, области анастомоза и поперечной ободочной кишки показало, что соотношение частоты МВ у животных третьей группы (через 6 месяцев после ГКЭ) по сравнению с животными второй группы (спустя 1,5 месяца после ГКЭ) составляло в указанных областях соответственно 1,42 : 1 : 1,19, тогда как у животных второй группы по сравнению с животными первой группы (через 1–5 минут после ГКЭ) — соответственно 1,38 : 1 : 1,19, что может свидетельствовать о постепенном нарастании гиперреактивности циркулярных мышечных волокон подвздошной кишки.

Полученные электрофизиологические данные согласуются с результатами исследований S. Bertoni и соавт. (2008, 2013), показавших, что гипертрофия гладких мышц кишки приводит к гиперреактивности циркулярных мышечных волокон и к повышенной чувствительности к расслабляющимся агентам продольных мышечных волокон [5, 7, 8]. При электронной микроскопии была выявлена гипертрофия миоцитов и фибробластов I–II типа. В свою очередь, повышение количества фибробластов приводит к увеличению содержания коллагеновых волокон в подслизистом, мышечном и адвентиционном слоях кишки, что также может оказывать негативное влияние на ее сократительную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение моторной функции подвздошной кишки может быть обусловлено избыточным развитием соединительной ткани, наблюдаемым в области анастомоза и может определяться нарушением функционирования интрамуральной нервной системы области анастомоза. Дисфункция межмышечного нервного сплетения усугубляет нарушение пропульсивной активности кишки. Развитие соединительной ткани в области анастомоза усиливает функциональную нагрузку на мышечный слой преданастомотического участка кишки. Постепенная декомпенсация моторной функции подвздошной кишки способствует градуальному снижению пропульсивной активности толстой кишки.

Сопоставление функциональных и структурных изменений, выявленных в ходе исследования, позволяет считать эту стадию процесса субкомпенсированным состоянием илеотрансверзоанастомоза, о чем дополнительно свидетельствует развивающаяся дилатация подвздошной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ачкасов Е. Е., Алекперов С. Ф., Мельников П. В., Колышев И. Ю. и др. Гистопатоморфологические изменения кишечника при обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости // Биомедицина. 2012. № 4. С. 113–123.*
2. *Бичурин Н. Р., Ионин В. П., Загинайко А. В. Закрытие кишечных стом // Актуальные проблемы колопроктологии: Тезисы докладов. М., 2005. 166 с.*
3. *Костюченко Л. Н., Ли И. А., Кузьмина Т. Н., Лычкова А. Э. Нутриционная поддержка при постколэктомическом (постколрезекционном) синдроме // Нутрициология в гастроэнтерологии: руководство для врачей / Под ред. Л. Н. Костюченко. М.: СпецИздат, 2013. 373 с.*
4. *Пахомова Г. В., Подловченко Т. Г. Субтотальная колонэктомия: 20-летний опыт // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2003. № 12. С. 63–65.*
5. *Савельев В. С., Лубянский В. Г., Петухов В. А., Сон Д. А. и др. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии // Анналы хирургии. 2005. № 6. С. 46–54.*
6. *Alvarez-Pérez J. A., Baldonedo-Cernuda R. F., García-Bear I., Truán-Alonso N. et al. Risk factors in patients older than 70 years with complicated colorectal carcinoma // Cir. Esp. 2006. Vol. 79. N 1. P. 36–41.*
7. *Bertoni S., Ballabeni V., Flammini L., Gobbetti T. et al. Intestinal chronic obstruction affects motor responsiveness of rat hypertrophic longitudinal and circular muscles // Neurogastroenterol. Motil. 2008. Vol. 20. N 11. P. 1234–1242.*
8. *Bertoni S., Saccani F., Gatti R., Rapalli A. et al. E. Accommodation and peristalsis are functional responses to obstruction in rat hypertrophic ileum // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. N 6. P. 846–854.*
9. *Prommegger R., Marksteiner J., Wetscher G., Tschmelitsch J. et al. Obstructive ileus of large bowel is associated with low tissue levels of neuropeptides in prestenotic bowel segment // Dig. Dis. Sci. 1997. Vol. 42. N 7. P. 1513–1518.*

Библиографическая ссылка:
Михайлянц Г. С., Лычкова А. Э., Поздняков С. В., Атрощенко А. О. и др. Экспериментальный постгемиколэктомический синдром // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 52–54.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта: механизмы развития и лечебные подходы

В рамках XX Объединенной Российской гастроэнтерологической недели (6–8 октября 2014 года, г. Москва) состоялся симпозиум, посвященный актуальной теме — функциональным расстройствам ЖКТ, занимающим значительное место в структуре гастроэнтерологических заболеваний. Докладчиками освещены вопросы, касающиеся роли моторных нарушений при желудочно-кишечных заболеваниях как функционального, так и органического характера, современных лечебных подходов.

Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению

Агафонова Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь кафедры гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Как правило, в основе жалоб больных на абдоминальные боли, изжогу, отрыжку, тошноту, рвоту, нарушения стула, вздутие живота лежат моторные нарушения, которые могут быть первичными (функциональными) и вторичными — возникающими на фоне органических изменений ЖКТ. Симптомы формируются в основном вследствие нарушения моторной активности либо стенки полого органа (по гипер- или гипомоторному типу), либо сфинктерного аппарата (с наличием спазма или недостаточности). Функциональные расстройства различных органов ЖКТ могут накладываться друг на друга, что создает определенные трудности для диагностики и лечения.

Основной симптом, свидетельствующий о нарушении моторной активности ЖКТ, — абдоминальная боль. Боль при функциональных нарушениях по механизму формирования относится к висцеральному типу. Висцеральная боль возникает при наличии патологических стимулов во внутренних органах (таких как растяжение стенки полого органа или капсулы паренхиматозного органа). Поскольку большинство органов пищеварения — это полые органы, механизм формирования боли в значительной степени связан с нарушением тонуса их гладкой мускулатуры с преобладанием гипертонуса, спазмом или растяжением полого органа. Висцеральная боль является ноцицептивной болью. Ноцицепторы — это чувствительные рецепторы, расположенные в слизистой оболочке большинства мышечных органов, воспринимающие различные сигналы, которые кодируются и передаются в центральную нервную систему (ЦНС). Ноцицептивная система, обеспечивающая формирование боли, имеет много уровней и иерархически организована.

Важную роль в формировании висцеральной боли играет висцеральная гиперчувствительность, которая оказалась универсальным механизмом практически для всех функциональных нарушений ЖКТ, а не только для синдрома раздраженного кишечника (СРК), при котором впервые была описана. Висцеральная гиперчувствительность трактуется как повышенная чувствительность к периферическим стимулам любого происхождения (механическим, термическим, химическим), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на их допороговые значения.

В формировании боли принимает участие антиноцицептивная система — так называемый аппарат контроля боли. В этот аппарат входит ряд структур головного мозга, которые осуществляют нисходящий цереброспинальный контроль афферентного пути, вызывая торможение нейронов спинного мозга. Активируясь ноцицептивными сигналами, структуры антиноцицептивной системы при помощи петли обратной связи угнетают передачу болевых импульсов, тормозя ноцицептивные нейроны в задних рогах спинного мозга, в ретикулярной формации, ядрах таламуса. Это приводит к ослаблению болевого стимула и спасает от болевого шока. Наибольшее значение в нейрохимических механизмах обезболивания имеют опиоидергическая, серотонинергическая, норадренергическая и каннабиноидная системы мозга.

Регуляция моторной функции органов ЖКТ имеет многоуровневый характер, можно выделить местный, сегментарный и центральный уровни. Местная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию клеток — водителей ритма в гладкой мускулатуре; например, в желудке они располагаются в проксимальной части большой кривизны, для тонкой кишки — в проксимальной части двенадцатиперстной кишки (ДПК). В ряде случаев такими водителями ритма могут выступать одиночные миоциты — клетки Кахаля.

Структурной единицей моторной активности является мигрирующий моторный комплекс (ММК), фазы которого представлены на *рисунке 1*.

Изучение моторной активности кишки показало, что для СРК с запором характерно наличие дискретных кластерных спазмов во второй фазе ММК, тогда как в норме в этой фазе отсутствуют высокоамплитудные сокращения. Этот феномен ряд исследователей связывают со спазмом поперечного слоя гладкой мускулатуры кишечника, который вызывает боль и замедление транзита кишечного содержимого при СРК с запором.

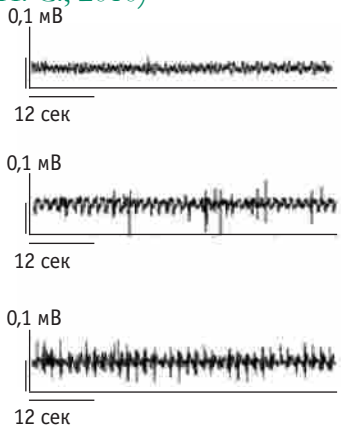
При СРК с диареей же имеются усиленные пропульсивные сокращения, которые начинаются в тонкой кишке. Они

Рис. 1. Фазы мигрирующего моторного комплекса (Тропская Н. С., 2010)

Фаза I (покоя): отсутствие спайковой активности (сокращения отсутствуют)

Фаза II (нерегулярной активности): спайки регистрируются не на каждой медленной волне (некоординированные, непропульсивные сокращения), происходят секреция эндогенных веществ в кишечник и перемешивание содержимого

Фаза III (регулярной активности): высокоамплитудная спайковая активность на каждой медленной волне (координированные и пропульсивные сокращения) представляет собой пропульсивную перистальтику, во время которой происходит активная эвакуация кишечного содержимого



обусловлены спазмом продольных мышц кишки, при этом у больных формируются диарея и спастическая боль.

Важное значение в регуляции моторной активности принадлежит энтеральной нервной системе. Обнаружено более 30 функциональных типов нейронов, и идентифицировано около 25 различных нейротрансмиттеров в энтеральных нейронах. Некоторые медиаторы хорошо изучены — это ацетилхолин, норадреналин, дофамин. Плотность рецепторов для восприятия этих медиаторов в различных органах ЖКТ различная. Так, плотность М-холинорецепторов выше в желудке, чем в кишке, поэтому атропиноподобные вещества лучше работают в желудке, чем в кишке. Дофаминергические рецепторы расположены только до трейцевой связки, и в связи с этим препараты, работающие на дофаминовых рецепторах, эффективны в основном в области пищевода, желудка и частично ДПК. Продолжается изучение различных типов серотониновых рецепторов, поскольку они играют большую роль в формировании висцеральной чувствительности, моторной активности и секреции кишечника.

Некоторые нейропептиды, в том числе энкефалины, модулируют активность интрамуральных нейронов.

Значительное местное влияние на состояние моторики ЖКТ оказывает микрофлора. Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, приводит к увеличению объема каловых масс, газообразованию, снижению порога чувствительности миоцитов, к стимуляции выработки холецистокинина и других активных веществ. Помимо этого, сами бактерии вырабатывают огромное количество различных веществ, так или иначе воздействующих на моторику: медиаторы (гистамин, серотонин, ГАМК, циклические АМФ и ГМФ); токсины и пептиды; бактериальные метаболиты желчных кислот; короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и др. Нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к изменению спектра продуцируемых ею метаболитов: КЦЖК, деконъюгированных желчных кислот. Это оказывает негативное влияние на работу кишечника, особенно на его моторику. Проведенные в последнее время исследования показали, что микробная флора участвует в формировании висцеральной чувствительности у пациентов с СРК (*рис. 2*). Поэтому коррекции микрофлоры ЖКТ отводится значительное место в лечении его моторных нарушений.

Нарушение функционирования ЦНС является одним из важнейших факторов, приводящих к моторным нарушениям ЖКТ. Психоэмоциональные реакции, общий психоэмоциональный фон, органические поражения ЦНС оказывают эфферентные влияния на состояние вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), которая через внекишечные и внутрикишечные ганглии, собственную нервную систему кишечника регулирует работу гладких миоцитов и желез.

Таким образом, регуляция моторной активности действительно является многоуровневой, строго организованной.

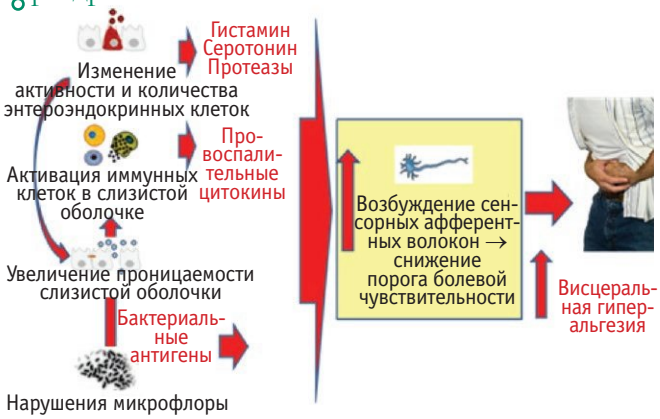
Лечение заболеваний ЖКТ, сопровождающихся моторными нарушениями, как правило, комплексное. Однако подходы к коррекции собственно моторных нарушений практически сходны как при первичных (функциональных), так и при вторичных нарушениях. В основном используются два класса препаратов — прокинетики и спазмолитики.

Прокинетики повышают тонус и двигательную активность ЖКТ и ускоряют транзит пищевого болюса по нему. Если рассматривать основных представителей класса прокинетиков: метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид, — то они работают на верхнем этаже брюшной полости: в пищеводе, желудке и частично в ДПК. Прукалоприд — полный агонист 5-HT_4-рецепторов — увеличивает пропульсивную активность только толстой кишки. Тримебутин, являющийся агонистом опиатных рецепторов, нормализует моторику ЖКТ и может считаться в какой-то степени прокинетиком: снимая спазм, он запускает нормальную моторику. Препарат действует во всех отделах ЖКТ, практически не имеет побочных эффектов и может оказывать антиэметическое (противорвотное) действие (*табл.*).

Когда используются прокинетики? В основном в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, варианта функциональной диспепсии — постпрандиального дистресс-синдрома, а также в симптоматическом лечении тошноты и рвоты. Прукалоприд применяется при запоре в качестве последней линии терапии.

Спазмолитики — это лекарственные средства, которые снижают тонус скелетной мускулатуры, уменьшают двигательную активность. Расслабление гладкомышечных клеток способствует купированию боли и восстановлению пассажа. Существуют различные пути предотвращения сокращения мышечного волокна. Можно блокировать передачу импульса, воздействуя на холинорецепторы на преганглионарном и постганглионарном уровнях с помощью холинолитиков. Однако при этом возможность возбуждения гладкомышечной клетки остается, поскольку в формировании ее сокращения могут участвовать не только ацетилхолин, но и простагландины, тахикинины, выделяющиеся при воспалении. Поэтому полностью снять спазм гладкомышечной клетки с помощью холинолитиков далеко не всегда возможно. Следующий этап сокращения мышечной

Рис. 2. Участие микробной флоры в механизме развития висцеральной гиперчувствительности при синдроме раздраженного кишечника



Таблица

Сравнительная характеристика прокинетиков

Препарат	Механизм действия	Влияние на моторику желудочно-кишечного тракта
Метоклопрамид — неселективный блокатор D-рецепторов	блокада центральных и периферических допаминовых и серотониновых рецепторов	повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера, расслабление привратника. Дополнительные свойства: противорвотное и противотошнотное действие
Домперидон — селективный блокатор D-рецепторов 1-го поколения	блокада периферических допаминовых и серотониновых рецепторов	повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную активность желудка и ускоряет его опорожнение, улучшает антродуоденальную координацию
Итоприда гидрохлорид — селективный блокатор D-рецепторов 2-го поколения	блокада допаминовых рецепторов и активация высвобождения ацетилхолина	усиливает пропульсивную моторику ЖКТ вследствие антагонизма с D_2-рецепторами и дозозависимого ингибирования ацетилхолинэстеразы (преимущественно верхние отделы ЖКТ)
Прукалоприд — полный агонист 5-HT_4-рецепторов	селективно действует на серотониновые рецепторы 4-го типа	увеличивает пропульсию толстой кишки
Тримебутин — агонист μ-, κ-, d-опиатных рецепторов	останавливает патологическую моторику посредством блокады μ-рецепторов и запускает физиологический ритм кишечника	нормализует моторику на всем протяжении ЖКТ

клетки — это открытие натриевых каналов на самой гладкомышечной клетке. Натриевые каналы блокирует препарат мебеверин, который хорошо известен как селективный спазмолитик. В настоящее время описан такой же эффект для тримебутина.

Далее можно купировать спазм гладкомышечной клетки с помощью селективного блокатора кальциевых каналов пинаверия бромида. Подобный опосредованный эффект на кальциевые каналы производит и тримебутин. Необходимо также отметить блокирующее действие на фосфодиэстеразу 4-го типа в гладкомышечной клетке хорошо известных спазмолитиков альверина и дротаверина. Наконец, еще один путь — регуляция мышечного сокращения посредством воздействия на периферические опиатные μ-, δ- и k-рецепторы, и это один из фармакологических эффектов тримебутина.

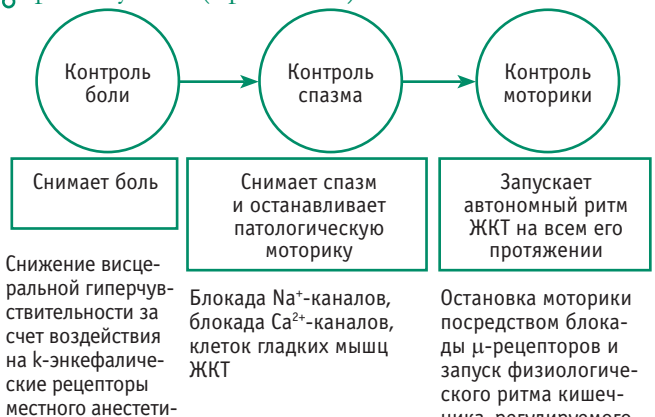
Выбор спазмолитического препарата зависит от выраженности болевого синдрома, необходимой длительности его применения и безопасности. При выраженном болевом синдроме, как правило, используются средства парентерального введения, это в основном неселективные миотропные спазмолитики и холинолитики. Что касается курсового лечения, то применяются селективные спазмолитики, работающие только на ЖКТ, — мебеверин, пинаверия бромид и тримебутин (*рис. 3*).

Но в клинической практике часто возникают случаи, когда гастроинтестинальные расстройства в различных отделах ЖКТ, сопровождающиеся разнонаправленными моторными нарушениями, могут накладываться друг на друга. Описаны такие сочетания, как функциональная диспепсия и СРК, ГЭРБ и функциональная диспепсия, ГЭРБ и СРК и т. д. Многообразие сочетаний подобных синдромов может ставить перед врачом трудные и часто прямо противоположные задачи (например, предполагающие назначение прокинетика и спазмолитика одновременно), что существенно затрудняет выбор адекватного лекарственного препарата для коррекции выявленной патологии. При сочетанных, комбинированных нарушениях в различных отделах ЖКТ препаратом первого выбора выступает тримебутин (*рис. 4*).

Тримебутин является агонистом периферических μ-, δ- и k-опиатных рецепторов и оказывает модулирующее действие на моторную функцию, которое проявляется в его нормализующих эффектах как при гипо-, так и при гиперкинетических нарушениях на всех уровнях ЖКТ, включая билиарную систему. На сегодняшний день благодаря фармакологическим исследованиям получены данные, уточняющие механизм действия этого препарата. Тримебутин снимает спазм, блокируя Na^+- и Ca^{2+}-каналы клеток гладких мышц

Рис. 3. Релаксанты гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта

Рис. 4. Фармакологическое действие тримебутина (Тримедата)



ЖКТ, останавливает патологическую моторику, блокируя μ-рецепторы, и запускает физиологический ритм кишечника, регулируемый клетками Кахаля. Тримебутин также снижает висцеральную чувствительность за счет воздействия на k-рецепторы — энкефалические рецепторы местного анестетического действия.

Следует еще раз подчеркнуть: тримебутин не только нормализует моторные нарушения в ЖКТ, но и повышает порог болевой чувствительности, что является особенно важным у больных с функциональными нарушениями.

Таким образом, тримебутин, действуя на энкефалинергическую систему, является универсальным регулятором моторики и висцеральной чувствительности. В России препарат выпускается под торговым названием Тримедат®.

Показаниями к назначению Тримедата являются моторные расстройства при функциональных заболеваниях ЖКТ — это и ГЭРБ, и диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях; препарат применяется для купирования болей, нарушений пищеварения, тошноты, рвоты, а также при СРК и при послеоперационной паралитической кишечной непроходимости. Кроме того, Тримедат может использоваться в подготовке к рентгенологическому и эндоскопическому исследованиям: нормализуя моторику ЖКТ, препарат способствует получению более точных и диагностически ценных данных.

Тримедат у взрослых применяется по 200 мг (1 табл.) 3 раза в сутки. Курсовое лечение может составлять от 4 до 6 недель, курсы могут повторяться. Важно, что препарат разрешен к применению у детей с 3 лет, схема приема зависит от возраста ребенка. На сегодня это единственный спазмолитик, разрешенный к применению с трехлетнего возраста. ■

Функциональная диспепсия

Минушкин Олег Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ. Главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, заместитель главного терапевта г. Москвы, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации

В 1988 г. в Риме по инициативе участников Всемирного конгресса гастроэнтерологов был создан постоянно действующий Рабочий комитет по функциональным заболеваниям, который возглавил профессор Д. А. Дроссман. Целями создания Комитета и рабочей группы явились изучение механизмов возникновения функциональных расстройств желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и кишечника и достижение среди ученых единого понимания этих механизмов; разработка для практических врачей единых согласованных рекомендаций по их диагностике и лечению, которые получили название Римских критериев.

Я подчеркиваю разницу «функциональных расстройств» и «функциональных заболеваний». То, что они не вошли в нашу повседневную практику, — дело времени. Функциональные заболевания характеризуются как «вариабельная комбинация хронических или рецидивирующих симптомов, не объясняемых структурными или биохимическими изменениями». Они не включают в себя хорошо известные расстройства, в своей основе являющиеся вторичными по отношению к структурным/органическим заболеваниям или заболеваниям нервной системы. Диагноз функционального расстройства становится возможным после исключения органической патологии.

По определению Римских критериев III, функциональные заболевания ЖКТ представляют собой клинический продукт взаимодействия психосоциальных факторов и измененной физиологии кишки через ось «мозг — кишка».

Определены общие признаки всех функциональных расстройств:

- продолжительность не менее 3 месяцев в течение последних 6 месяцев;
- отсутствие органической патологии и видимого морфологического субстрата;
- множественный характер жалоб со стороны разных органов, а не только пищеварительной системы;
- существенное снижение качества жизни;
- участие психосоциальных факторов в формировании симптомов;
- функциональные расстройства часто сопровождаются психоневрологическими отклонениями (тревогой, страхом, депрессиями, истерическими реакциями), требующими психокоррекции.

В настоящем сообщении не стоит цель обсудить классификацию, я хочу лишь напомнить о ее существовании. Основным классификационным признаком избран органный. Исходя из этого, выделяют:

- функциональные расстройства пищевода;
- функциональные гастродуоденальные расстройства;
- функциональные расстройства кишечника;
- синдром функциональной абдоминальной боли;
- функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди;
- функциональные аноректальные расстройства;
- функциональные расстройства новорожденных, детей и подростков, которые имеют свои особенности.

Выделение группы функциональных заболеваний дало следующие преимущества:

1) избавило больных от активной противовоспалительной терапии;
2) обеспечило отсутствие прогрессирования;
3) явилось толчком к синтезу препаратов, влияющих либо оказывающих регулирующее воздействие на те или

Таблица

Средние показатели электрогастроэнтерографии для различных отделов желудочно-кишечного тракта на фоне лечения Тримедатом

Отдел ЖКТ	Электрическая активность (мощность сокращений), %			Коэффициент ритмичности		
	до лечения	после лечения	условная норма	до лечения	после лечения	условная норма
Желудок	21,3 ± 8,4	22,9 ± 3,2	22,4 ± 11,2	4,9 ± 2,4	4,2 ± 1,9	4,9 ± 2,1
Двенадцатиперстная кишка	3,5 ± 1,4	4,2 ± 1,8	2,1 ± 1,2	0,9 ± 0,5	1,6 ± 0,9	0,9 ± 1,5
Тощая кишка	42,2 ± 2,6	9,3 ± 2,8	3,4 ± 1,7	3,5 ± 1,5	3,1 ± 1,2	3,4 ± 1,5
Толстая кишка	36,9 ± 2,6	39,5 ± 2,3	64,0 ± 32,0	9,9 ± 1,8	14,2 ± 1,6	22,9 ± 9,8

иные расстройства сократительной функции органов пищеварения, т. е. фактически управляющих этими органами.

Согласно Римским критериям II и III, функциональная диспепсия определяется как комплекс расстройств, включающий в себя боль или чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение последних 3 месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими, метаболическими или системными заболеваниями. Подчеркнуты признаки, позволяющие отличить функциональную диспепсию от иных функциональных заболеваний, в частности кишечных. При функциональной диспепсии расстройства:

- не уменьшаются после дефекации, что свойственно синдрому раздраженного кишечника;
- не сопровождаются дисфункцией желчного пузыря или сфинктера Одди.

Для лечения функциональной желудочной диспепсии, связанной и с расстройствами моторики, и с изменением чувствительности, в своем наблюдении мы избрали Тримедат®. Препарат относится к группе опиатных пептидов, является агонистом периферических μ-, κ-, δ-опиатных рецепторов и влияет на высвобождение желудочно-кишечных пептидов. Его основное действие на ЖКТ состоит в восстановлении физиологической двигательной активности (независимо от характера моторных расстройств). Тримедат изменяет висцеральную чувствительность, уменьшая висцеральную боль.

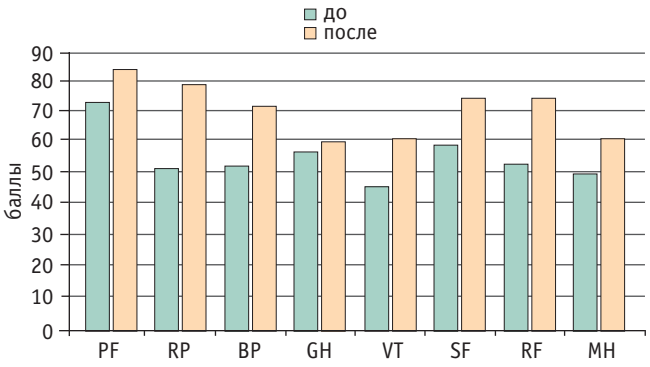
Исследованы 30 больных (20 женщин, 10 мужчин), средний возраст которых составил 36,8 года. В их числе 25 больных имели функциональную диспепсию. Все пациенты получали Тримедат в суточной дозе 600 мг в течение 28 дней. В исследовании определяли время транзита по карболеновой пробе, оценивали динамику метаболитов кишечной микрофлоры, состояние которой зависит от моторики кишечника.

Результаты лечения. На седьмой день симптомы были купированы у 9 больных; через 2 недели — у 11 и значительно уменьшились у 9; через 2,5 недели симптомы были купированы у 27 больных. У 3 пациентов симптомы значительно уменьшились, но периодически возобновлялись на протяжении всего исследования. По всей вероятности, здесь имел место перекрест симптомов. Именно перекрестные функциональные нарушения не позволили получить эффект у всей группы больных.

В *таблице* представлены средние показатели электрической активности (мощности сокращений), а также коэффициента ритмичности, которые отражают восстановление моторики — не только верхних отделов ЖКТ, но кишечника в целом.

После лечения Тримедатом показатели электрической активности тощей кишки и ДПК выравниваются. Моторика толстой кишки улучшается, повышается коэффициент ее ритмичности. Отмечены также положительные сдвиги в экосистеме толстой кишки, заключающиеся в тенденции к восстановлению (в ряде случаев — в восстановлении) качественного (родового) состава микроорганизмов, соотношения аэробных/анаэробных популяций микрофлоры и их протеолитической активности за счет восстановления среды обитания индигенной микрофлоры вследствие нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Рис. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 до и после лечения Тримедатом



PF — физическое функционирование
RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
BP — интенсивность боли
GH — общее состояние здоровья
VT — жизненная активность
SF — социальное функционирование
RF — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
MH — психическое здоровье

На *рисунке* отражено улучшение качества жизни наших пациентов по всем шкалам.

Выводы:

- Тримедат эффективен в купировании функциональной диспепсии. Его эффективность, по нашим данным, составляет 90%;
- механизм действия препарата связан с восстановлением моторных взаимоотношений «желудок — ДПК» и чувствительности рецепторов (снимает гиперчувствительность);
- одновременно с купированием симптомов функциональной диспепсии нормализуется моторика кишечника, отмечается восстановление кишечной микрофлоры (по уровню ее метаболитов). ■

Современные подходы к лечению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта

Яковенко Эмилия Прохоровна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, профессор кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Для синдрома раздраженного кишечника (СРК) характерно наличие рецидивирующей абдоминальной боли со спектром интенсивности от легкого дискомфорта и терпимой ноющей до интенсивной схваткообразной. При этом абдоминальная боль или дискомфорт возникают на протяжении не менее чем 6 месяцев перед постановкой диагноза, не реже 3 дней в месяц за последние 3 месяца. Таким образом, у пациента в течение последних 3 месяцев должно быть не менее 9 эпизодов болей в животе. Эти боли, как правило, стихают или уменьшаются после дефекации и отхождения газов и не беспокоят по ночам. Боли часто сочетаются с вздутием и растяжением живота, усилением перистальтики кишечника, а главное, с изменением частоты стула и формы кала. При наличии запора кал становится плотным или бобовидным, при диарее — разжиженным или водянистым. В зависимости от формы кала выделяют клинические варианты данного заболевания.

При варианте СРК с запором у пациента возникают эпизодические боли в животе, при более чем 25% актов дефекации отмечается твердый или бобовидный кал. В то же время у данного больного может быть кал разжиженной или нормальной консистенции, но менее чем в 25% опорожнений кишечника от общего числа.

Диагноз СРК с диареей выставляется в том случае, если у пациента наряду с вышеуказанным болевым синдромом имеется разжиженный или водянистый кал при более чем 25% актов дефекации. В то же время у данного больного может быть твердый или бобовидный кал или даже кал нормальной консистенции, но менее чем в 25% опорожнений кишечника от общего числа.

При СРК смешанного типа одновременно с болями в животе имеется чередование нарушений стула с наличием твердого либо бобовидного кала при ≥ 25% или неоформленного (кашицеобразного) либо водянистого кала при ≥ 25% опорожнений кишечника из общего числа.

Неклассифицированному СРК свойственно наличие абдоминальных болей и нарушений формы кала, однако недостаточная выраженность отклонений консистенции стула не позволяет идентифицировать один из вышеуказанных типов СРК.

При анализе жалоб и анамнеза пациента врачу, как правило, трудно рассчитать процентное соотношение форм кала в общем числе опорожнений кишечника за определенный промежуток времени. Но больной четко ощущает, какая форма кала у него преобладает или с какой частотой она чередуется. В связи с этим в идентификации клинических форм СРК необходимо учитывать и мнение пациента.

СРК — это функциональное заболевание, проявляющееся комплексом моторно-секреторных расстройств в отсутствие органической патологии в кишечнике. В то же время при СРК могут выявляться и другие функциональные, а в ряде случаев и органические заболевания органов пищеварения, которые длительное время сосуществуют. Комплекс клинических признаков, подобных СРК, которые имеют место при органических заболеваниях кишечника и других заболеваниях ЖКТ, предложено обозначать термином «СРК-подобные нарушения» с указанием типа (с запором, с диареей, смешанного или недифференцированного типа). При формулировке диагноза на первое место выставляется заболевание с наличием органической патологии, а затем — СРК-подобное нарушение с указанием его типа. Термин «СРК-подобные нарушения» впервые был предложен F. Farrokhyar, J. K. Marshall, B. Easterbrook и соавт., которые выявили симптомы СРК у пациентов с язвенным колитом в период ремиссии, подтвержденной эндоскопическими и морфологическими исследованиями. Безусловно, СРК-подобные нарушения требуют лечения, чтобы поддержать хорошее качество жизни больного.

Если у пациента есть два функциональных заболевания или более в различных органах ЖКТ, их обозначают как синдром перекреста данных патологических процессов. Например, у пациента имеется симптоматика любого из типов СРК при отсутствии органических изменений в тонкой и толстой кишке. В то же время у данного больного есть симптомы функциональной диспепсии по типу постпрандиального дистресс-синдрома или эпигастральной боли без структурных изменений в слизистой оболочке желудка. В данном случае приемлем термин «синдром перекреста двух функциональных заболеваний». На первое место выставляем диагноз с более выраженными симптомами и при выборе терапии следим, чтобы используемые препараты не снижали терапевтические эффекты друг друга.

Подходы к диагностике и лечению СРК-подобных расстройств строятся по тем же принципам, что и при СРК, но с учетом основного заболевания, на фоне которого формируются эти расстройства.

В ведении пациентов с СРК ведущая роль принадлежит патогенетической терапии. Традиционно в качестве основных звеньев патогенеза СРК рассматриваются:

1) изменения моторной функции кишечника, включающие гипермоторную и/или спастическую дискинезию;
2) повышение висцеральной чувствительности рецепторов кишечника к нейромедиаторам, гастроинтестинальным гормонам, метаболитам и др.;

3) нарушение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, включая наличие условно-патогенных штаммов;
4) психосоматические нарушения, реализующиеся по оси: мозг — кишечник — мозг.

Прежде чем назначать лекарственные препараты для нормализации тонуса и моторной активности гладкой мускулатуры кишечника, необходимо оценить состояние моторики во всех отделах ЖКТ, причем очень часто выявленные нарушения имеют разнонаправленный характер: в одной зоне гипомоторная, в другой — гипермоторная дискинезия. Такие разнонаправленные нарушения моторики требуют подбора препарата, который нормализовал бы моторику ЖКТ независимо от ее исходного состояния.

В механизмах формирования висцеральной гиперчувствительности ведущую роль играет повышение давления в просвете кишки. Кроме того, имеют значение изменение химизма кишечного содержимого, и в первую очередь появление патологической кишечной микрофлоры, продуктов ее жизнедеятельности, а также развитие иммунного воспаления в слизистой оболочке.

Следующий механизм формирования СРК — нарушение нормального состава кишечной микрофлоры. Оказалось, что у очень многих больных СРК развивается после перенесенных кишечных инфекций, которые могут протекать в легкой форме. Эти кишечные инфекции опасны тем, что они изменяют состав нормальной кишечной микрофлоры с развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке и толстокишечного дисбиоза. В настоящее время в специальную нозологическую форму выделен постинфекционный синдром раздраженной кишки.

Определенное значение в формировании СРК принадлежит психосоматическим нарушениям, реализующимся по оси: мозг — кишечник — мозг. Однако медикаментозная коррекция психосоматических нарушений проводится тогда, когда имеются убедительные доказательства, что стрессовые и психологические факторы способствуют появлению симптомов СРК.

Основная задача в терапии СРК и СРК-подобных нарушений сводится к нормализации тонуса и моторной активности гладкой мускулатуры кишечника, с нарушением которых связаны формирование болевого абдоминального синдрома, изменение частоты стула и консистенции кала, а также повышение висцеральной чувствительности кишечника.

Для нормализации моторных нарушений и купирования боли препаратами выбора признаны спазмолитики. В связи с тем что у значительной части пациентов имеются разнонаправленные нарушения моторики ЖКТ, препаратом первого выбора является тримебутин (Тримедат®), который признан универсальным регулятором моторики всех отделов пищеварительного тракта. Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов, как замедляющих (k), так и стимулирующих (δ, μ) моторную функцию ЖКТ. Доказано модулирующее влияние тримебутина на моторную функцию ЖКТ, которое проявляется в его нормализующих эффектах как при гипо-, так и при гиперкинетических нарушениях моторики на всех уровнях ЖКТ. Тримебутин снижает висцеральную гиперчувствительность слизистой ЖКТ (повышает порог болевой чувствительности, модифицирует оценку боли, уменьшает чувствительность к медиаторам воспаления).

Свыше 70% пациентов с СРК и СРК-подобными нарушениями имеют признаки, свидетельствующие о нарушении состава кишечной микрофлоры, а также о транслокации бактерий во внутреннюю среду (выраженный метеоризм, болезненные урчащие кишечные петли, болезненность при пальпации брыжейки тонкой кишки, наличие лимфангиэктазий в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и тонкой кишке, появление в моче кишечных бактерий и др.). Для нормализации кишечной микрофлоры рекомендуется использовать кишечные антисептики (1–2 курса продолжительностью 7–10 дней). Препараты первого выбора (назначается один из препаратов): рифаксимин 200 мг 3–4 раза в день, нифуроксазид 200 мг 3 раза в день, фуразолидон 100 мг 3 раза в день, метронидазол 250 мг 3 раза в день, ципрофлоксацин 250–500 мг 2 раза в день. При диарее любой из вышеуказанных препаратов целесообразно сочетать с препаратами висмута, например с Де-Нолом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день за 0,5 часа до еды 2–4 недели). По окончании антибактериальной терапии назначаются мультиштаммовые или мультивидовые пробиотики, например Бифиформ, РиоФлора Баланс Нео или РиоФлора Иммуно Нео, в среднем на 2 недели. Можно использовать кишечные адсорбенты, особенно на период антибактериальной терапии (*рис. 1*).

При терапии СРК с запором следует учитывать, что в основе его лежит спастическая дискинезия толстой кишки. Следовательно, больным назначается спазмолитик, и препаратом первой линии является тримебутин (Тримедат). Одновременно необходимо использовать лекарственные средства, разжижающие консистенцию кала. Лучшее действие оказывают слабительные коктейли на основе Мукофалька или Форлакса. Как правило, достаточно двух пакетиков каждого средства. Первый пакетик растворяется обычной водой, а второй лучше растворить минеральной магнезиальной водой, принимать через день после ужина с часовым интервалом между ними. При недостаточном слабительном эффекте во второй пакетик следует дополнительно добавить лактулозу от 10 до 20 мл или натрия пикосульфата 7–10 капель. Далее проводится терапия кишечными антисептиками с использованием в первую очередь метронидазола (*рис. 2*).

В патогенезе функциональных нарушений ДПК (как первичных, так и возникающих при заболеваниях билиарно-панкреатической системы) ведущее значение имеют моторные расстройства с развитием дуоденальной гипер-

Рис. 1. Примерная схема терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника с диареей

1. Диета. Пища в теплом виде, малошлаковая, не раздражающая, с мягкими компонентами, возможно добавление пищевых волокон (отруби).
2. Спазмолитик Тримедат 200 мг 3 раза в день 4 недели.
3. Кишечный антисептик фуразолидон 100 мг 3 раза в день с едой 7 дней (или другой кишечный антисептик) + Де-Нол 120 мг 4 раза в день 2 недели, с 8-го дня Бифиформ 1 капс. 2 раза в день 2–4 недели.
4. Кишечные адсорбенты (Мукофальк, Фосфалюгель, Маалокс, Смекта и др.) 1–3 раза в день (обязательно перед сном) 5–7 дней.
5. При необходимости — применение психотропных препаратов (сульпирид 50 мг/сут), проведение физиолечения.

Примечание. При рецидивирующей диарее — исключить микроскопический колит

Рис. 2. Примерная схема терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором

1. Диета. Пища в теплом виде, малошлаковая, не раздражающая, с мягкими компонентами, возможно добавление пищевых волокон (отруби).
2. Спазмолитик Тримедат 200 мг 3 раза в день (особенно при наличии сочетанных моторных нарушений) 4 недели и более.
3. Препараты, разжижающие консистенцию кала (лактулоза 15–30 мл ежедневно или Мукофальк 2–4 пакета в день и др.) или сочетания Мукофальк с лактулозой, или макрогол с лактулозой, или Мукофальк с сернокислой магнезией с натрия пикосульфатом до нормализации стула, затем по требованию.
4. При наличии метеоризма, условно-патогенной микрофлоры при посевах кала на дисбактериоз — 5–7-дневные курсы кишечных антисептиков (метронидазол, нифуроксазид, Интетрикс и др.)

Рис. 3. Схема терапии дуоденостаза с наличием микробной контаминации двенадцатиперстной кишки

1. Диета. Нежирные сорта мяса и рыбы, яйца, каши, белый хлеб, макаронные изделия, небольшое количество овощей и фруктов в кулинарной обработке.
2. Тримедат 200 мг 3 раза в день за 0,5 ч до еды 4–6 недель.
3. Мероприятия, направленные на нормализацию кишечной микрофлоры. В течение 5–7 дней принимать один из кишечных антисептиков (нифуроксазид 200 мг 4 раза в день или др.) в сочетании с кишечными адсорбентами (Мукофальк 1–2 пакета 2–3 раза в день, или Маалокс, или Фосфалюгель и др.), затем в течение 2 недель — Бифиформ 1 капс. 2 раза в день или другие пробиотики.
4. Ферментные препараты, не содержащие желчных кислот (Креон, Эрмиталь, Мезим форте или др.), по 10 000 ЕД 1–2 раза в день в течение 10–14 дней при отсутствии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
5. Коррекция метаболических нарушений — витаминотерапия парентерально, коррекция электролитных расстройств

тензии, а также избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Основными проявлениями дуоденальной гипертензии являются:

- горечь во рту;
- чувство быстрого насыщения;
- тяжесть и боли в эпигастрии, появляющиеся или усиливающиеся сразу после еды, часто опоясывающие;
- обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого;
- тошнота, реже рвота желчью;
- при пальпации определяются болезненность и урчание в проекции ДПК (центр эпигастральной области, а также справа и слева от позвоночника);
- высокое давление в ДПК провоцирует спазм сфинктера Одди с развитием функциональных нарушений сфинктера Одди и желчного пузыря.

В терапии данных нарушений ведущая роль отводится средствам, нормализующим дуоденальную моторику, и данном случае препаратом выбора является тримебутин (Тримедат) (*рис. 3*).

Деконтаминация ДПК — важным компонент терапии, позволяющий снизить интрадуоденальное давление, купировать воспалительные процессы в слизистой оболочке и, наряду с тримебутином, нормализовать функцию желчного пузыря и сфинктера Одди.

Анализ приверженности пациентов лечению показал, что если больному назначаются более трех препаратов и по 3 раза в день или более, то большинство из них принимают максимум три препарата. Поэтому лучше назначать максимум три препарата, по возможности с двукратным приемом, и лишь по завершении данного курса продолжить курсовое лечение. Облегчите больному выполнение ваших рекомендаций — и результат порадует и вас, и пациента. ■

LIST OF ABBREVIATIONS

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГКС — глюкокортикостероиды
ГМФ — гуанозинмонофосфат
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИМТ — индекс массы тела
КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
Ig — иммуноглобулин