

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

13 (388) 2019

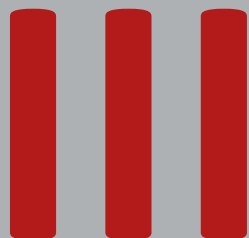


MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 2

- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

28–29 мая 2019 года

Москва, Здание Правительства Москвы
(Новый Арбат, дом 36)

- обзорные лекции ведущих специалистов
- клинические разборы
- мастер-классы
- встречи с экспертами
- дебаты pro и contra
- клинические исследования и регистры
- конкурс на лучшую научную работу
- конкурс на лучший клинический случай
- непрерывное медицинское образование
- ассамблея молодых терапевтов
- секция электронных постеров

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

Практическая гастроэнтерология. Том 2

Медицинский алфавит №13 (388) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Сеница

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амходова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавун Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скормец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
журнала «Практическая гастроэнтерология»
Е.П. Гершман, medalfavit1@mail.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 8 мая 2019 года.

Содержание

- 5 **Клиническая эффективность Метеоспазмил в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом**
В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, В.И. Педь, Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, В.И. Кувакин, Е.В. Светкина, М.М. Арапханова, С.А. Медведко
- 14 **Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь?**
В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, В.Д. Декканова
- 20 **Железодефицитные синдромы в клинической онкологии и их коррекция препаратами нутритивного действия**
Л.Н. Костюченко, Г.С. Михайлянц, М.Ю. Данилов, А.О. Атрощенко, А.Д. Круглов, А.Э. Лычкова, К.К. Носкова, М.В. Костюченко
- 26 **Профилактика осложнений тонкокишечного J-образного резервуара**
А.О. Атрощенко, М.А. Данилов, З.М. Абдулатипова, С.В. Поздняков, И.А. Долгопят, А.В. Тетерин, С.М. Чудных, Г.С. Михайлянц
- 34 **Структурные особенности поджелудочной железы у больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита**
Н.Б. Губергиц, Е.А. Крылова, Н.Г. Гравировская
- 39 **Взаимосвязь пищевой аллергии и состава кишечной микробиоты при синдроме раздраженной толстой кишки**
М.С. Турчина, Л.Ю. Королева, М.В. Букреева, М.В. Ерофеева, Д.В. Борзова
- 43 **Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности**
Б.А. Шендеров, Е.И. Ткаченко, М.М. Захарченко, А.В. Сеница
- 49 **Клинико-эндоскопические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением**
Е.С. Сирчак, М.П. Стан, Й.И. Пичкар, С.С. Сирчак
- 52 **Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом**
В.А. Ахмедов, О.В. Гаус
- 58 **Subscription**

Contents

- 5 **Clinical efficacy of Meteospasmyl in treatment of painful abdominal and dyspeptic syndromes in patients with chronic pancreatitis**
V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk, V.I. Ped', G.G. Rodionov, I.I. Shantyr', V.I. Kuvakin, E.V. Svetkina, M.M. Arapkhanova, S.A. Medvedko
- 14 **Irritable bowel syndrome in a patient with obesity: accident or regularity?**
V.I. Simanenko, S.V. Tikhonov, V.D. Dekkanova
«Прибалтийская весна — 2019» в Калининграде
- 20 **Iron deficiency syndromes in clinical oncology and their correction with nutritive action drugs**
L.N. Kostyuchenko, G.S. Mikhailyantz, M.Y. Danilov, A.O. Atroshchenko, A.D. Kruglov, K.K. Noskova, A.E. Lychkova, M.V. Kostyuchenko
- 26 **Prevention of complications of intestinal J-pouch reservoir**
A.O. Atroshchenko, M.A. Danilov, Z.M. Abdulatipova, S.V. Pozdnyakov, I.A. Dolgopyatov, A.V. Teterin, S.M. Chudnikh, G.S. Mikhaylyants
- 34 **Structural features of pancreas in patients with various clinical and morphological forms of chronic pancreatitis**
N.B. Gubergrits, E.A. Krylova, N.G. Gravirovskaya
- 39 **Relationship between food allergies and composition of intestinal microbiota at irritable bowel syndrome**
M.S. Turchina, L. Yu. Korolyova, M.V. Bukreeva, E.A. Erofeeva, D.V. Borzova
- 43 **Metabiotics: prospects, challenges and opportunities**
B.A. Shenderov, E.I. Tkachenko, M.M. Zakharchenko, A.V. Sinita
- 49 **Clinical and endoscopic features of gastroesophageal reflux disease in patients with obesity**
Ye.S. Sirchak, M.P. Stan, Yo.I. Pichkar, S.S. Sirchak
- 52 **Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with metabolic syndrome**
V.A. Akhmedov, O.V. Gaus
- 58 **Subscription**



Редакционный совет

Главный редактор

Минушкин Олег Николаевич (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ДВГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (г. Москва), д.м.н. зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н. проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БОУ ВО «НГУ», вед. научный сотрудник, рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремина Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н. проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

Лазебник Леонид Борисович (г. Москва), д.м.н. проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов

Левченко Светлана Владимировна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета и проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО», заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, академик Российской академии медико-технических наук, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России

Орешко Людмила Саварбековна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, руководитель департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Республики Татарстан, председатель Общества гастроэнтерологов РТ, заслуженный деятель науки РТ, академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, гл. ред. журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (г. Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

Важная информация о форме цитирования материалов, опубликованных в журналах серии «Медицинский алфавит»

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), в целях унификации ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. Сер. «Практическая гастроэнтерология» — 2019. — Т. 1. № 3 (312). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

Клиническая эффективность Метеоспазмила в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом

В. Б. Гриневич, д.м.н., проф., зав. 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)¹

Ю. А. Кравчук, д.м.н., проф. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹

В. И. Педь, д.м.н., проф. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹

Г. Г. Родионов, д.м.н., доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоидентификации²

И. И. Шантырь, д.м.н. проф., зав. отделом биоидентификации²

В. И. Кувакин, д.м.н., проф. кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой¹

Е. В. Светкина, н.с. научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоидентификации²

М. М. Арапханова, врач-гастроэнтеролог клиники 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹

С. А. Медведко, клинический ординатор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

Clinical efficacy of Meteospasmyl in treatment of painful abdominal and dyspeptic syndromes in patients with chronic pancreatitis

V.B. Grinevich, Yu.A. Kravchuk, V.I. Ped', G.G. Rodionov, I.I. Shantyr', V.I. Kuvakin, E.V. Svetkina, M.M. Arapkhanova, S.A. Medvedko
Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; All-Russian Centre for
Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Представленное исследование посвящено одной из актуальных проблем консервативного лечения хронического панкреатита — купированию болевого абдоминального и диспептического синдромов. Полиморфизм этиопатогенетических вариантов формирования заболеваний поджелудочной железы закономерно обосновывает необходимость комплексной терапии, включающей антисекреторные, спазмолитические и полиферментные препараты. Назначение Метеоспазмила в составе комплексной терапии позволяет эффективно купировать проявления болевого абдоминального и диспептического синдромов, модифицирует состав кишечной микрофлоры и улучшает качество жизни у больных хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, болевой абдоминальный синдром, диспептический синдром, консервативная терапия, спазмолитики, Метеоспазмил.

Summary

The presented study is devoted to one of the urgent problems of the conservative treatment of chronic pancreatitis — relief of painful abdominal and dyspeptic syndromes. Polymorphism of the etiopathogenetic variants of the formation of pancreatic diseases naturally justifies the need for complex therapy, including secretolytics, antispasmodics medications and poly-enzyme drugs. The use of Meteospasmyl in complex therapy effectively relieves abdominal pain and dyspepsia, modifies the composition of the intestinal microbiota and improves the quality of life in patients with chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, painful abdominal syndrome, dyspeptic syndrome, conservative treatment, antispasmodics medications, Meteospasmyl.

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ) воспалительной природы, характеризующееся фазово-прогрессирующими сегментарными и диффузными, деструктивными и дегенеративными изменениями ее экзокринной части с исходом в атрофию железистых элементов (панкреоцитов) и замещении их соединительной (фиброзной)

тканью, изменениями в протоковой системе с образованием кист и конcrementов, различной степенью нарушений как экзокринной, так и эндокринной функций органа.

В настоящее время практически все профессиональные гастроэнтерологические общества и ассоциации в мире публикуют и с высокой частотой обновляют практические руководства, посвященные вопросам

диагностики и лечения ХП, а также внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Наряду с огромным научным и практическим интересом это свидетельствует о высокой актуальности проблемы и необходимости ее дальнейшего исследования.

Помимо установленных патогенетических механизмов формирования ХП (злоупотребление алкоголем,

билиарные нарушения, заболевания фатеральной и парафатеральной зоны двенадцатиперстной кишки), в настоящее время придается особое значение роли (первичного или вторичного) синдрома хронического системного воспаления (ХСВ), проявляющегося дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов [1, 2]. Важнейшее значение в формировании ХСВ придается дисбалансу микробно-тканевого комплекса кишечника — нарушению состава его микробиоты, повышению проницаемости слизисто-тканевого кишечного барьера, прежде всего тонкой кишки [1, 2, 3, 13, 15, 17, 18].

В основе диагностики ХП лежат рациональная оценка и разумная интерпретация клинических данных, результатов методов визуализации и функциональных тестов. Характеристики болевого абдоминального и диспептического синдромов являются основой клинической диагностики заболевания.

Абдоминальная боль при ХП, наблюдающаяся у большинства (до 90 %) пациентов, локализуется в верхних отделах живота (эпигастрии, правом или левом подреберье), может усиливаться после приема пищи (погрешностей в питании: приема копченой, жирной, жареной пищи, алкоголя) и уменьшаться в положении сидя или при наклоне вперед, сопровождаться типичной иррадиацией в спину [11]. Развитие болевого синдрома при ХП обуславливают следующие патоморфологические факторы: активный воспалительный процесс в ПЖ, гипертензия в главном панкреатическом протоке и (или) мелких протоках ПЖ, формирование и наличие кист, абсцесс железы, нарушения дуоденальной проходимости, стеноз общего желчного протока, распространение воспалительного процесса за пределы органа. Многочисленные механизмы патофизиологии болевого синдрома предполагают разнообразие клинических характеристик собственно абдоминальной боли при ХП. В частности, при воспалительном генезе характерен непродолжительный (до 7–10 дней) период интенсивных болей, чередующийся с длительными ремиссиями и хорошим эффектом терапии (тип А); напротив, при осложнениях

первичного воспалительного процесса ПЖ — различные варианты протоковой гипертензии (главный проток, мелкие протоки — при алкогольной этиологии панкреатита) (тип В), стенозы двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока, формирование кист — болевой синдром длительный, интенсивный, менее зависимый от приема пищи, устойчивый к консервативной терапии и успешно купируемый при хирургических и эндоскопических пособиях [11].

С практической точки зрения, можно выделить следующие типы боли при ХП.

1. Протоковая боль — обусловлена полной или частичной обструкцией протоковой системы. Возникает после еды (погрешностей в питании), уменьшается или регрессирует на фоне приема спазмолитических и антисекреторных препаратов.
2. Воспалительная боль — вследствие выраженного воспалительного процесса в ткани ПЖ (растяжение капсулы, периневральное воспаление, компрессия нервных окончаний). Не зависит от приема пищи, при купировании отмечается эффект анальгетиков.
3. Боль вследствие ВНПЖ — обусловлена нарушением пищеварения в кишечнике и усилением процессов брожения и газообразования (метеоризм, нарушение тонуса и моторики кишечника, изменение кишечной микробиоты). Возникает после еды и усиливается по мере увеличения вздутия живота, характеризуется упорным и длительным течением, отмечается эффект при использовании комбинированной терапии (спазмолитические, полиферментные препараты, пеногасители, средства нормализации кишечной микробиоты).
4. Боль, обусловленная развитием осложнений ХП.

Как правило, у пациента с ХП одновременно могут реализовываться несколько типов болей, а наиболее часто отмечается сочетание протоковой боли и боли вследствие ВНПЖ.

Кроме того, вариант, обусловленный ВНПЖ, характеризуется наибольшей длительностью существования, продолжает беспокоить пациента при разрешении явлений воспаления и протоковой обструкции.

Необходимо отметить, что ВНПЖ возникает не только вследствие значимого снижения выработки панкреатических ферментов (бикарбонатов) по причине разрушения более 90 % активной паренхимы органа, нарушения нейрогуморальной регуляции этой функции, но и из-за нарушения условий для действия пищеварительных ферментов. В настоящее время изменение микробиоты кишечника наряду с моторными расстройствами желудка, кишечника и билиарного тракта являются ведущими причинами нарушения активности ферментов ПЖ.

Полноценное исследование внешнесекреторной функции ПЖ в настоящее время затруднено прежде всего из-за труднодоступности и дороговизны специфических методов ее оценки. В качестве наиболее доступного непрямого и неинвазивного теста в настоящее время рассматривается определение активности фекальной эластазы-1 (ИФА), позволяющее с высокой чувствительностью и специфичностью выявить первичную ВНПЖ, не отменяя заместительную полиферментную терапию [4]. Однако возможен ложноположительный результат при выраженной диарее и ложноотрицательный — при легкой и умеренной ВНПЖ, также не учитывается частый вариант, обусловленный нарушением условий для деятельности панкреатических ферментов. Сохраняет значение качественное исследование нейтрального жира с помощью судана III при копрограмме. Метод позволяет выявить нарушения переваривания жира вследствие любых причин, а в сочетании с определением эластазы кала — дифференцировать преимущественную причину ВНПЖ. Обязательным компонентом обследования является оценка трофологического статуса у таких пациентов.

Полиморфизм патогенеза и разнообразие вследствие этого клинической картины обосновывает многокомпо-

нентность подходов к купированию болевого абдоминального синдрома при ХП, необходимость изучения эффективности отдельных препаратов (воздействие на определенную причину) либо сочетания препаратов, нивелирующих действие нескольких возможных патогенетических факторов [3, 12]. Обоснованным в связи с этим представляется интерес к комплексным препаратам, в частности, к Метеоспазмилу («Майоли Спиндлер», Франция).

В состав Метеоспазмилла входят алверин (60 мг) и симетикон (300 мг). Алверин является миотропным спазмолитиком и обеспечивает следующие эффекты:

- угнетение фосфодиэстеразы, что приводит к уменьшению содержания кальция в мышечных клетках и их контрактильной способности;
- блокаду Са-каналов и снижение возбудимости механорецепторов;
- блокаду серотониновых рецепторов (5HT_{1A}) [14], что также уменьшает (восстанавливает) чувствительность механорецепторов, снижает уровень проведения болевых сигналов к коре головного мозга (антиноцицептивное действие).

В целом алверин эффективно купирует и предупреждает спазмы гладкой мускулатуры органов пищеварения и показан для лечения болевого абдоминального синдрома при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта. Препарат не обладает атропиноподобным и ганглиоблокирующим действием, что обеспечивает хорошую переносимость препарата.

Симетикон является высокомолекулярным полимером на основе кремния, его действие основано на снижении поверхностного натяжения на границе раздела сред «жидкость — газ (пеногаситель)». Возникающее при этом осаждение пены уменьшает совокупный объем газа и обеспечивает нормализацию естественной абсорбции через кишечный барьер. Также симетикон образует защитное покрытие на слизистой оболочке, протектируя повреждающее действие

агрессивных факторов. Симетикон химически инертен, не усваивается и не метаболизируется в организме, выделяется в неизменном виде.

С учетом вышеизложенного, целью исследования явилось изучение эффективности Метеоспазмилла в купировании болевого абдоминального и диспептического синдромов у больных ХП с ВНПЖ.

Материал и методы исследования

Нами наблюдались 62 пациента, средний возраст которых составил $49,9 \pm 11,7$ года с ХП билиарной этиологии, болевой формой с умеренно выраженными явлениями ВНПЖ — как первичной, так и вторичной.

Основным критерием включения в исследование было наличие болевого абдоминального синдрома у больного с ХП.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по основным клиническим характеристикам: этиологии ХП, полу и возрасту, сопутствующей патологии и другим признакам. Комплексная терапия у пациентов обеих групп включала секретолитический препарат омепразол 20 мг раз в день внутрь утром натощак, панкреатин в виде капсул с микросферами, защищенными энтеросолюбильным покрытием 25000 ЕД по липазе с каждым приемом пищи в течение 30 дней. Первая (исследуемая) группа (30 человек) на протяжении 30-дневного срока дополнительно получала спазмолитический комбинированный препарат Метеоспазмил по одной капсуле два раза в день до еды, а пациенты (32 человека) второй группы (сравнения) — миотропный спазмолитик дротаверин 40 мг три раза в день до еды (7 дней).

Для объективизации жалоб пациента до и после терапии и оценки качества жизни мы использовали опросники GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — шкала оценки желудочно-кишечных симптомов), SF-36 (The Short Form-36 — неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента) и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) от 0 до 10 баллов в зависимости от выраженности абдоминального болевого синдрома.

Всем больным проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, определение активности амилазы в крови и моче, аминотрансфераз (АлТ, АсТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина и его фракций, СРБ. Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали с помощью определения нейтрального жира при копрологическом исследовании, а также концентрации фекальной эластазы. Для изучения трофологического статуса исследовали показатели сывороточного белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, железа, абсолютного количества лимфоцитов. Состояние микробного пейзажа кишечника оценивали путем исследования микробных маркеров в сыворотке крови методом хромато-масс-спектрометрии [5, 7, 8, 9, 10, 16]. Из инструментальных методов всем пациентам проводили ФГДС, УЗИ ОБП, КТ и (или) МРТ брюшной полости. При эзофагогастродуоденоскопии исследовали состояние гастродуоденальной области с диагностической или с дифференциально-диагностической целью. При ультразвуковом исследовании оценивали размеры, контуры, протоки и структуру ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки и сосудов (воротной вены и мезентериальных сосудов), по показаниям выполняли магнитно-резонансную томографию (в том числе в режиме холангиопанкреатографии).

Из исследования исключались больные с аутоиммунными заболеваниями ПЖ и печени, инфицированные вирусами гепатитов В и С, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (которые могут существенно повлиять на абсорбцию, распределение или выведение препаратов, такие как гастрэктомия, гастроэнтеростомия или резекция желудка или кишечника), с декомпенсацией хронических и острых заболеваний внутренних органов, при наличии онкологических заболеваний, беременные (период лактации).

Таблица 1
Особенности болевого абдоминального синдрома у больных ХП, п (%)

Показатели	Исходно		Через 7 дней		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Боль (болезненность) в животе	30 (100,0)	32 (100,0)	4 (13,3) ¹	9 (28,1) ¹	2 (6,7) ^{1;2}	8 (25,0) ¹
Боль (болезненность) в проекции pancreas	30 (100,0)	32 (100,0)	2 (6,7) ¹	4 (12,5) ¹	1 (3,3) ¹	3 (9,4) ¹
Боль (болезненность) по ходу толстой кишки	25 (83,3)	26 (81,3)	2 (6,7) ^{1;2}	8 (25,0) ¹	1 (3,3) ^{1;2}	7 (21,9) ¹

Примечание: ¹ — различия с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$); ² — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил статистически значимы ($p < 0,05$).

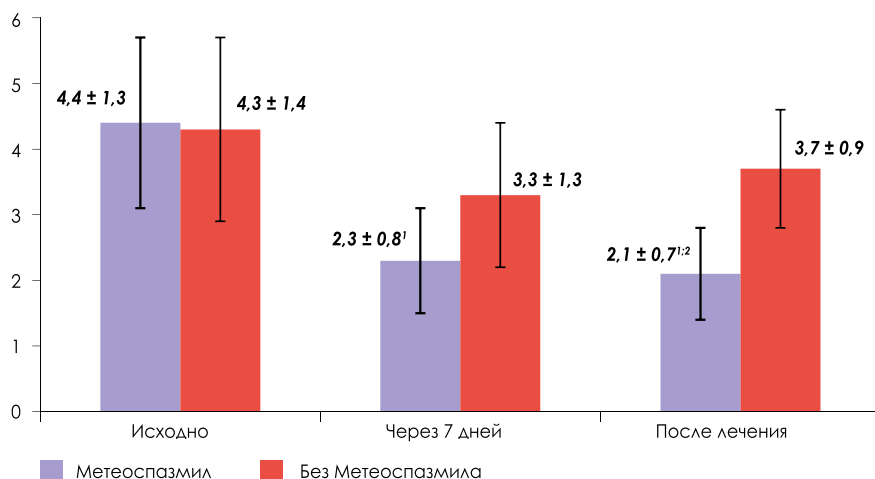


Рисунок 1. Динамика боли по ВАШ у больных ХП на фоне лечения, $M \pm m$. Примечание: ¹ — различия с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$); ² — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил, статистически значимы ($p < 0,05$).

Полученные в результате проведенного исследования результаты регистрировались согласно протоколу и составили компьютерную базу данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Statistica 6.1 (StatSoft, США) и Excel (Microsoft Office 2010) в среде операционной системы Windows 7. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для характеристики показателей пристеночной микробиоты кишечника в группах сравнения использовали медианы и 50%-ные интервалы. Средние выборочные значения

количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. При сравнении средних групповых количественных признаков применялся двухвыборочный t -тест с различными дисперсиями. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса [6].

Результаты и их обсуждение

Включение в комплексную терапию пациентов с ХП Метеоспазмил позволило обеспечить положительную динамику заболевания.

В табл. 1 показаны частота и характеристика болевого абдоминального синдрома у больных ХП.

Как следует из табл. 1, боль (болезненность) в животе и в проекции поджелудочной железы испытывали все наблюдаемые, при этом ее локализация по ходу толстой кишки отмечалась у 25 (83,3) пациентов первой группы и у 26 (81,3) больных второй. Через 7 дней комплексной терапии отмечено статистически значимое уменьшение частоты абдоминальной боли у всех пациентов, более выраженное в первой группе. При этом у больных, получавших Метеоспазмил, частота боли по ходу толстой кишки (у 2 [6,7]) была достоверно ниже, чем во второй группе (у 8 [25,0]). К 30-му дню лечения частота проявлений болевого абдоминального синдрома у лиц первой группы продолжала снижаться, тогда как во второй группе оставалась без изменений, что обеспечило статистически значимо более низкую частоту боли в животе и по ходу толстой кишки у пациентов, принимавших Метеоспазмил в составе комплексной терапии, чем во второй группе (у 2 [6,7] против 8 [25,0] и у 1 [3,3] против 7 [21,9] соответственно).

Выраженность болевого абдоминального синдрома (по ВАШ) (рис. 1), являвшегося ведущим в клинической картине пациентов с ХП, уже через

Таблица 2
Динамика частоты метеоризма у больных ХП на фоне лечения, п (%)

Показатели	Исходно		Через 7 дней		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Метеоризм постоянно	23 (76,7)	24 (75,0)	10 (33,3) ^{1;2}	17 (53,1) ¹	2 (6,7) ^{1;2;3}	14 (43,8) ¹
Метеоризм эпизодически	7 (23,3)	8 (25,0)	9 (30,0) ²	15 (46,9) ¹	4 (13,3) ²	16 (50,0) ¹

Примечание: ¹ — различия с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$); ² — различия с группой больных, не получавших метеоспазмил статистически значимы ($p < 0,05$); ³ — различия с результатами через 7 дней статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3
Динамика показателей опросника GSRS у больных ХП на фоне лечения, $M \pm m$

Показатели, баллы	Исходно		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Абдоминальная боль	$4,8 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,6$	$2,7 \pm 0,6$ 1; 2	$4,5 \pm 1,1$
Рефлюкс	$3,2 \pm 1,1$	$3,3 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,4$ 1; 2	$2,9 \pm 0,8$
Диарея	$3,0 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,0$	$1,3 \pm 0,3$ 1; 2	$2,4 \pm 0,6$
Диспепсия	$9,7 \pm 2,9$	$9,6 \pm 3,2$	$5,3 \pm 1,3$ 1; 2	$8,2 \pm 1,4$
Запор	$2,8 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,5$
Итоговое значение	$23,5 \pm 7,1$	$23,5 \pm 7,4$	$13,0 \pm 3,1$ 1; 2	$20,5 \pm 4,4$

Примечание: ¹ — различия с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$); ² — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил, статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4
Динамика показателей опросника SF-36 у больных ХП на фоне лечения, $M \pm m$

Показатели, баллы	Исходно		После лечения	
	I группа (Метеоспазмил)	II группа	I группа (Метеоспазмил)	II группа
Психологическое здоровье	$50,9 \pm 15,5$	$52,3 \pm 14,2$	$65,8 \pm 12,7$	$61,7 \pm 16,3$
Эмоциональное функционирование	$44,6 \pm 14,2$	$44,2 \pm 12,6$	$73,0 \pm 13,3$ 1; 2	$47,4 \pm 11,8$
Социальное функционирование	$62,1 \pm 18,0$	$63,7 \pm 18,4$	$78,8 \pm 23,1$	$70,3 \pm 22,4$
Жизнеспособность	$43,7 \pm 13,4$	$42,8 \pm 12,9$	$60,4 \pm 16,5$	$54,2 \pm 15,8$
Общее здоровье	$52,9 \pm 12,1$	$54,4 \pm 10,7$	$65,2 \pm 18,5$	$58,6 \pm 12,9$
Интенсивность боли	$54,3 \pm 10,5$	$53,8 \pm 15,4$	$46,7 \pm 14,9$	$49,3 \pm 15,2$
Роль в функционировании	$51,2 \pm 10,3$	$49,4 \pm 14,1$	$72,5 \pm 10,8$ 1; 2	$50,7 \pm 10,3$
Физическое функционирование	$76,1 \pm 22,4$	$74,3 \pm 20,6$	$87,7 \pm 15,2$	$81,3 \pm 17,9$
Психический компонент здоровья	$37,9 \pm 11,2$	$38,7 \pm 12,8$	$45,7 \pm 12,1$	$41,4 \pm 14,7$
Физический компонент здоровья	$45,8 \pm 8,2$	$43,9 \pm 12,5$	$51,4 \pm 6,1$	$46,7 \pm 8,6$

Примечание: ¹ — различия с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$); ² — различия с группой больных, не получавших Метеоспазмил, статистически значимы ($p < 0,05$).

неделю существенно снизилась у пациентов, дополнительно получавших Метеоспазмил, с $4,4 \pm 1,3$ (исходно) до $2,3 \pm 0,8$ балла, а через месяц — до $2,1 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$). На этом этапе данный показатель был статистически значимо меньше, чем во второй группе ($3,7 \pm 0,9$ балла). Примечательно, что у пациентов второй группы отмечалась только тенденция к уменьшению показателя.

В табл. 2 показаны данные, характеризующие динамику синдрома метеоризма у наблюдаемых пациентов.

Из материалов табл. 2 следует, что у всех наблюдаемых выявлялся метеоризм, при этом более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов отмечалось постоянное наличие симптома. На фоне терапии (через 7 и 30 дней) частота прояв-

лений метеоризма у всех пациентов значимо снизилась по сравнению с исходными данными. Назначение Метеоспазмил позволило существенно ускорить темпы регрессии симптомов: через 7 и 30 дней терапии постоянный метеоризм отмечался только у 10 (33,3) и 2 (6,7) пациентов первой группы против 17 (53,1) и 14 (43,8) больных второй группы соответственно ($p < 0,05$). Динамика эпизодических проявлений метеоризма характеризовалась увеличением его частоты к седьмому дню за счет эволюции постоянного метеоризма и дальнейшим снижением на фоне лечения. Частота эпизодического метеоризма в группе пациентов, получавших Метеоспазмил, была статистически значимо ($p < 0,05$) ниже,

чем во второй группе (на 7-й день — у 9 [30,0] против 15 [46,9], на 30-й день — у 4 [13,3] против 16 [50,0] соответственно).

Показатели качества жизни пациентов с ХП, исследованные с помощью опросников GSRS и SF-36? представлены в табл. 3 и 4.

Данные табл. 3 показывают, что клинические признаки абдоминального болевого и диспептического синдромов у пациентов, получавших Метеоспазмил, достоверно уменьшались, при этом во второй группе значимых изменений не установлено. После проведенной комплексной терапии у пациентов первой группы выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия с исходными данными и со второй группой по пока-

Таблица 5

Объединенные статистические показатели пристеночной микрофлоры кишечника в группах сравнения, количество клеток/г × 10⁵

Показатели микрофлоры	Контрольная группа, n = 116		Больные с ХП, n = 30	
	Медиана	50%-ный интервал	Медиана	50%-ный интервал
Полезная, в том числе:	31516	25838–36660	13564	10621–162291
<i>Lactobacillus</i>	10758	7141–12834	4222	3302–48381
<i>Bifidobacterium</i>	8085	5047–13820	2811	2038–38441
<i>Eubacterium / Cl. coccoides</i>	8488	6859–11523	3649	2785–57691
<i>Propionibacterium / Cl. subterm.</i>	2800	2078–3888	1955	1301–2643
Условно патогенная	21954	19947–24469	16757	13283–184251
Полезная / условно патогенная	1,41	1,15–1,71	0,85	0,67–1,071
Анаэробы	30441	25294–36264	19439	18523–229601
Аэробы	22876	19163–25904	9226	7742–113261
Анаэробы / аэробы	1,38	1,10–1,67	2,12	1,86–2,351
Герпес	7430	5214–9420	0	0
Цитомегаловирус	2204	1314–4765	0	0
Грибы	380	286–509	45	0–305
Общая сумма	64510	58210–73655	31148	27106–340061

Примечание: ¹ — различия по сравнению с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).

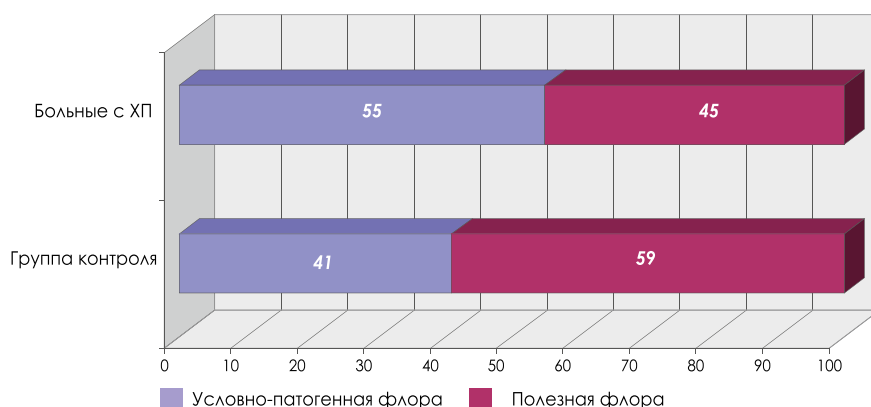


Рисунок 2. Доля полезной и условно патогенной флоры в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у больных с ХП по сравнению с контрольной группой.

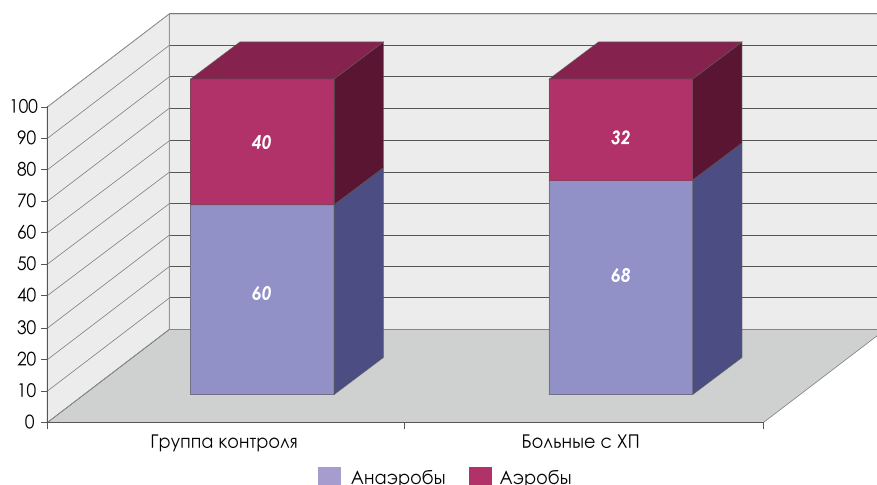


Рисунок 3. Доля анаэробной и аэробной флоры в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у больных с ХП по сравнению с контрольной группой.

зателям: абдоминальная боль ($2,7 \pm 0,6$ против $4,8 \pm 1,4$ и $4,5 \pm 1,1$ балла); рефлюкс ($1,5 \pm 0,4$ против $3,2 \pm 1,1$ и $2,9 \pm 0,8$ балла); диарея ($1,3 \pm 0,3$ против $3,0 \pm 0,9$ и $2,4 \pm 0,6$ балла), а также по итоговому значению баллов ($13,0 \pm 3,1$ против $23,5 \pm 7,1$ и $20,5 \pm 4,4$ балла соответственно).

Анализ результатов опросника SF-36 (табл. 4) указывает на тенденцию к росту показателей качества жизни по всем шкалам. Достоверные отличия по сравнению с исходными данными и второй группой установлены у пациентов, получавших Метеоспазмил по шкалам эмоционального функционирования ($73,0 \pm 13,3$ против $44,6 \pm 14,2$ и $47,4 \pm 11,8$ балла) и ролевого функционирования ($72,5 \pm 10,8$ против $51,2 \pm 10,3$ и $50,7 \pm 10,3$ балла соответственно).

В табл. 5 представлены медианы и 50 %-ные интервалы объединенных показателей пристеночной микрофлоры кишечника группы контроля (здоровые добровольцы) и наблюдаемых больных с хроническим панкреатитом (ХП), которые наглядно демонстрируют ее особенности. Так, у больных с ХП по сравнению с контрольной группой выявлено выраженное снижение (в два раза) общего количества микробных маркеров, в том числе полезной микрофлоры. Количество условно патогенной микрофлоры снижено

только на 24 %. Это нашло отражение в снижении величины коэффициента отношения полезной флоры к условно патогенной флоре на 40 %.

Представляют интерес различия в структуре пристеночной микрофлоры кишечника у контрольной группы и больных с ХП (рис. 2 и 3). Наиболее выражено различие в доле условно патогенной микрофлоры, которая у больных с ХП составляет 55 %, в то время как у контрольной группы этот показатель в среднем равен 41 %. Доля полезной микрофлоры у больных с ХП составляла 45 %, а у контрольной группы — 59 %.

Количество микробных маркеров анаэробной флоры у больных с ХП снижено в 1,6 раза, а аэробной флоры — в 2,5 раза. Об этом свидетельствует и повышение величины коэффициента отношения анаэробной флоры к аэробной флоре на 54 %.

Доля анаэробной флоры у больных с ХП составляет 68 %, в то время как в контрольной группе этот показатель в среднем равен 57 %. При этом доля аэробной флоры у больных с ХП составляет 32 %, а в контроле — 43 % (рис. 3).

Важным является результат анализа различий количества отдельных представителей так называемой полезной микрофлоры (табл. 5). У больных с ХП достоверно снижено количество микробных

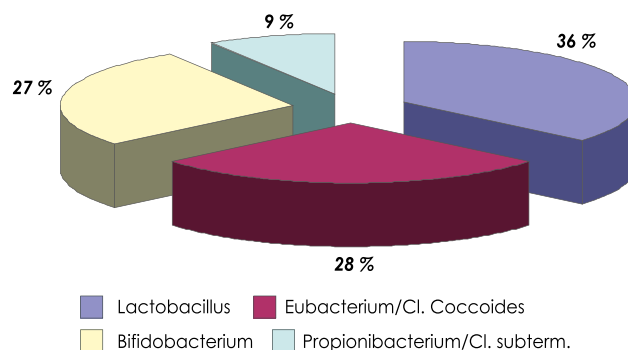


Рисунок 4. Структура полезной пристеночной микрофлоры кишечника контрольной группы.

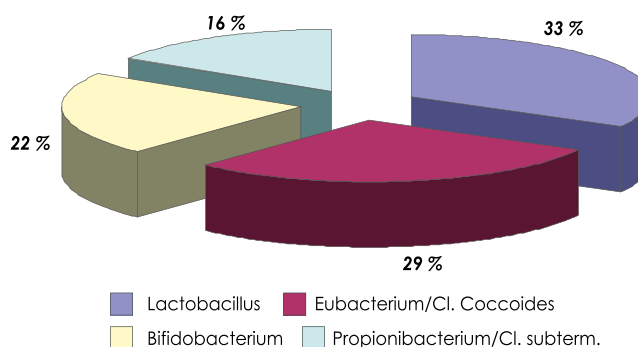


Рисунок 5. Структура полезной пристеночной микрофлоры кишечника больных ХП.

маркеров *Eubacterium/Cl. coccoides* в 2,3 раза, *Lactobacillus* — в 2,6 раза, *Bifidobacterium* — в 2,9 раза на фоне незначительного снижения на 30 % *Propionibacterium/Cl. subterminale*. Обращает на себя внимание изменение соотношения полезной микрофлоры у больных с ХП по сравнению

с контролем в основном за счет увеличения доли *Propionibacterium/Cl. subterminale* в 1,8 раза (рис. 4 и 5).

У больных с ХП выявлено выраженное снижение количества маркеров грибов почти в девять раз и количества маркеров герпеса и цитомегаловируса ниже предела обнаружения ($\times 10^5$).

Таблица 6
Динамика содержания микробных маркеров у больных ХП на фоне лечения Метеоспазмиллом, количество клеток/г $\times 10^5$

Показатели микрофлоры	Исходно		После лечения	
	Медиана	50%-й интервал	Медиана	50%-й интервал
Полезная, в том числе:	13564	10621–16229	15438	12716–20277
<i>Lactobacillus</i>	4222	3302–4838	3230	2373–4009
<i>Bifidobacterium</i>	2811	2038–3844	2750	1225–3423
<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	3649	2785–5769	6858	4933–97181
<i>Propionibacterium/Cl. subterm.</i>	1955	1301–2643	2505	2162–3031
Условно патогенная	16757	13283–18425	21304	17455–25294
Полезная / условно патогенная	0,85	0,67–1,07	0,76	0,61–0,89
Анаэробы	19439	18523–22960	29863	23245–335881
Аэробы	9226	7742–11326	9247	6823–10995
Анаэробы / Аэробы	2,12	1,86–2,35	3,24	2,43–3,791
Общая сумма	31148	27106–34006	39256	29982–45380

Примечание: ¹ — различия с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$).

В табл. 6 представлены результаты содержания микробных маркеров у наблюдаемых пациентов с ХП и их динамика на фоне стандартного лечения с добавлением Метеоспазмил.

В целом в результате комплексного лечения выявлено достоверное увеличение количества маркеров представителя полезной флоры *Eubacterium/Cl. coccoides* на 88 % и анаэробов на 54 %, о чем свидетельствует повышение коэффициента отношения анаэробной флоры к аэробной флоре на 53 %. Одновременно отмечается тенденция к положительной динамике общего количества микробных маркеров, условно патогенной флоры и представителя полезной флоры *Propionibacterium/Cl. subterm.* в среднем на 26–28 %.

Таким образом, наличие многогранных этиопатогенетических механизмов развития ХП, фазово-прогрессирующий характер течения, участие в патогенезе заболевания разнообразных метаболических, дисбиотических нарушений предполагает использование комплекса лекарственных препаратов, воздействующих на различные звенья формирования симптомов и синдромов при ХП.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что назначение Метеоспазмил позволяет купировать или существенно уменьшить частоту и выраженность болевого абдоминального синдрома у больных с ХП. Воздействие на выраженность болевого синдрома сопоставимо, а у ряда больных превышает таковое в сравнении с эффектом дротаверина в составе комплексной терапии, включавшей также омепразол и панкреатин в виде капсул с микросферами, защищенными энтеросолюбильным покрытием. Следует особо подчеркнуть, что лечение Метеоспазмилем сопровождалось уменьшением проявлений диспептического синдрома (метеоризма), тенденцией к нормализации стула. Полученные эффекты закономерно являются следствием реализации вышеописанных механизмов действия компонентов препарата (алверина и симетикона).

В этой связи особый интерес представляет изменения кишечной микробиоты на фоне комплексной терапии с Метеоспазмилем. Установлены рост маркеров представителя полезной флоры *Eubacterium/Cl. coccoides*, увеличение количества анаэробов и повышение коэффициента отношения анаэробов к аэробам. Вполне очевидно, что используемые препараты изменяют секреторную, моторную и эвакуаторную функции пищеварительного тракта, в результате чего и модифицируется состав кишечной микробиоты. Так, уменьшение скорости кишечного транзита с помощью алверина, оптимизация условий для действия эндогенных и экзогенных пищеварительных ферментов алверином, омепразолом и симетиконом, нормализация естественной абсорбции через кишечный барьер и протективное воздействие на слизистую оболочку симетиконом могут лежать в основе выявленных изменений.

Назначение Метеоспазмилем значительно улучшает качество жизни (опросники GSRS и SF-36) у пациентов с ХП.

Таким образом, комплексный препарат Метеоспазмил, включающий в себя миотропный спазмолитик алверин и пеногаситель симетикон, может быть рекомендован для лечения болевого абдоминального и диспептического синдромов у больных ХП.

Список литературы

1. Гриневиц В. Б. Хронический панкреатит: микробно-тканевый комплекс кишечника и системная воспалительная реакция / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, Н. А. Денисов [и др.]. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 13–17.
2. Гриневиц В. Б. Системная воспалительная реакция в патогенезе развития хронического панкреатита / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, О. И. Ефимов [и др.]. // Фарматека. — 2012. — № 10 (243). — С. 68–74.
3. Гриневиц В. Б. Патогенетические основы комплексной терапии больных хроническим панкреатитом / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук [и др.]. // Альманах клинической медицины. — 2015. — № 40. — С. 72–81.
4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.]. // Российский журнал га-

строэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — Т. 28, № 2. — С. 72–100.

5. Кожевников А. А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А. А. Кожевников, К. В. Раскина, Е. Ю. Мартынова [и др.]. // Русский медицинский журнал. — 2017. — № 17. — С. 1244–1247.
6. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. Леонова В. П. М.: Практическая Медицина, 2011. — 480 с.
7. Оганезова И. А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуно-модулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG / И. А. Оганезова // Русский медицинский журнал. — 2018. — № 9. — С. 39–44.
8. Осипов Г. А. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения / Г. А. Осипов, Н. Б. Бойко, В. П. Новикова [и др.]. — СПб.: Б/и, 2013. — 96 с.
9. Осипов Г. А. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике / Г. А. Осипов, Г. Г. Родионов // Поликлиника. — 2013. — № 1–3. — С. 68–73.
10. Осипов Г. А. Опыт применения масс-спектрометрии ММ в лабораторной диагностике / Г. А. Осипов, Н. Н. Зыбина, Г. Г. Родионов // Медицинский алфавит. — 2013. — Т. 1, № 3. — С. 64–67.
11. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 70–97.
12. Шифрин О. С. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита / О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин // Человек и лекарство. Казахстан — 2017. — Т. 95, № 17. — С. 89–94.
13. Akshintala V. S. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease / V. S. Akshintala, R. Talukdar, V. K. Singh [et al.]. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. Published online 22.08.2018. [www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)30883-8/fulltext](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30883-8/fulltext).
14. Coelho A. M. et al. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT1A receptor subtype / A. M. Coelho, L. Jacob, J. Fioramonti [et al.]. // J. Pharm pharmacol. — 2001. — № 53. — P. 1419–1426.
15. Fujisaka S. Diet, genetics, and the gut microbiome drive dynamic changes in plasma metabolites / S. Fujisaka, J. Avila-Pacheco, M. Soto [et al.]. // Cell. Rep. — 2018. — Vol. 22. — P. 3072–3086.
16. Jandhyala S. M. Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.]. // World. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21. — P. 8787–8803.
17. Signoretti M. Gut microbiota and pancreatic diseases / M. Signoretti, R. Roggiolani, C. Stornello [et al.]. // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2017. — Vol. 63. — P. 399–410.
18. Wong W. Shaping the gut microbiome from the pancreas / W. Wong // Science Signal. — 2017. — Vol. 10 (472). pii: eaan3016. doi: 10.1126/scisignal.aan3016.

Для цитирования. Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Родионов Г. Г., Шантырь И. И., Кувакин В. И., Светкина Е. В., Арапханова М. М., Медведко С. А. Клиническая эффективность Метеоспазмил в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 5–12.



МЕТЕОСПАЗМИЛ

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ¹ ПРОТИВ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ



MADE IN
FRANCE



П N013069/01

✓ Алверин:

- оказывает спазмолитическое действие¹
- способствует снижению висцеральной гиперчувствительности²

✓ Симетикон уменьшает газообразование в кишечнике¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Метеоспазмил
2. Wittmann T. et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/ discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2010. - N 31 (6). - P. 615-624

* Произведено во Франции

ООО «Майоли Спиндлер»
127051 Москва
ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27
Тел: +7 (495) 664-83-03
e-mail: vopros@mayoly.ru





В. И. Симаненков

Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь?

В. И. Симаненков, д.м.н., проф.
С. В. Тихонов, к.м.н. доцент кафедры
В. Д. Декканова, клинический ординатор



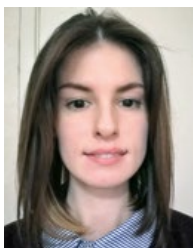
С. В. Тихонов

Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Irritable bowel syndrome in a patient with obesity: accident or regularity?

V. I. Simanenko, S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia



В. Д. Декканова

Резюме

В обзорной статье изучаются механизмы коморбидности синдрома раздраженного кишечника и ожирения. Особое внимание уделяется генетическим, гормональным механизмам коморбидности, роли расстройств тревожного и депрессивного спектра, влиянию микробиоты. Изучение механизмов коморбидности может быть целесообразным в плане более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии СРК и ожирения.

Ключевые слова: ожирение, синдром раздраженного кишечника, микробиота, генетика, серотонин, глюкокортикоиды, тревожное расстройство, депрессивное расстройство.

Summary

The review article is about the mechanisms of comorbidity of irritable bowel syndrome and obesity. Special attention is paid to the genetic, hormonal mechanisms of comorbidity, the role of anxiety and depressive disorders, the influence of microbiota. Studying the mechanisms of comorbidity may be appropriate in terms of a more detailed study of the pathophysiology and optimization of the treatment of irritable bowel syndrome and obesity and obesity.

Key words: obesity, irritable bowel syndrome, microbiota, genetics, serotonin, glucocorticoids, anxiety disorder, depressive disorder.

Введение

Пандемия ожирения и рост заболеваемости функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одними из основных проблем современной медицины.

Ожирение — хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания лечения [1]. Согласно эпидемиологическим данным частота встречаемости ожирения в мире с 1975 по 2014 год утроилась, морбидное ожирение диагностируется у 2,3 % мужчин и 5,0 % женщин, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2025 году 6 % мужчин и 9 % женщин будут иметь индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м² [2].

Согласно Римским критериям IV под синдромом раздраженного

кишечника (СРК) понимают функциональное расстройство, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере раз в неделю и характеризующейся следующими двумя или более признаками: связь с дефекацией, связь с частотой стула, связь с формой стула. Патофизиология данного расстройства не до конца известна, хотя была показана значимая роль генетических и социальных факторов, особенностей диеты, состава кишечной микрофлоры, особенностей функционирования эндокринных клеток ЖКТ, наличия невыраженного воспаления в кишечной стенке [3]. Распространенность СРК в Европе и Российской Федерации оценивается в 10–15 % [4].

Высокая частота и рост встречаемости СРК и ожирения, их ассоциация с западным образом жизни, значимая роль в этиопатогенезе социальных и психологических факторов могут свидетельствовать о возможной коморбидности данных заболеваний. Исследование механизмов коморбид-

ности целесообразно в плане более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии ожирения и СРК.

Эпидемиологические данные о связи СРК и ожирения

Эпидемиологические данные о взаимосвязи СРК и ожирения являются неоднозначными. Так, в ряде работ приводится информация о более частой, в других исследованиях о более редкой встречаемости СРК у пациентов с ожирением [5–6].

Например, в исследовании R. Sadik *et al.* было обследовано 96 больных с СРК. При увеличении ИМТ у пациентов отмечались увеличение скорости транзита по ободочной и прямой кишке, частоты жидкого стула, усиление позывов к дефекации [7].

В другой популяционной работе, включившей 777 австралийских пациентов, было продемонстрировано, что у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² в 1,4 раза увеличивается риск присутствия частого стула и в 1,5 раза жидкого стула [8].

В работе F. Cremonini *et al.* у пациентов с ожирением, вне зависимости от варианта пищевого поведения, чаще встречались диарейный синдром, констипация, боли в животе и вздутие. При этом данные симптомы носили более выраженный характер по сравнению с пациентами с нормальным весом [9].

В других работах авторы, напротив, указывали, что на фоне абдоминального болевого синдрома, часто провоцируемого приемами пищи, для пациентов с СРК в большей степени будет характерна недостаточная масса тела вследствие снижения калорийности суточного рациона [5, 10, 11].

Неоднозначные данные о связи СРК и ожирения могут быть обусловлены высокой гетерогенностью данных заболеваний. Так, пациент с ожирением может иметь различную степень ожирения, в том числе морбидную; геноидный или андронидный, метаболически здоровый или метаболически нездоровый фенотип. Кроме того, ожирение может быть ассоциировано с психологическими проблемами и различными вариантами нарушения пищевого поведения. Пациенты могут страдать СРК с запором, диареей, иметь смешанный или неклассифицируемый тип, у них могут присутствовать личностные расстройства разной степени выраженности. Таким образом, при сочетании ожирения и СРК может иметь место как коморбидность (патогенетическая сцепленность нарушений), так и мультиморбидность (одновременное независимое существование двух расстройств).

Гипотезы коморбидности СРК и ожирения

Как отмечено выше, коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени возникновения вне зависимости от активности каждого из них [12].

Основные причины коморбидности заболеваний можно разделить на две группы:

- внутренние — генетическая предрасположенность, сходный этиопатогенез, роль одной болезни как фактора риска другой и причины патоморфоза сопутствующей патологии, единые инволютивные изменения в органах и тканях);
- внешние — состояние экологии, сходный образ жизни и социально-психологический статус, схожий антигенный состав микробиома пациента, лекарственная коморбидность [13].

Генетическая предрасположенность

Генетическая предрасположенность к развитию ожирения и СРК активно изучается в настоящее время.

СРК чаще встречается среди близнецов, а также у ближайших родственников. В исследовании P. Whorwell *et al.* было показано, что в 33 % случаев у пациентов с установленным диагнозом СРК имеется родственник первого и (или) второго порядка, страдающий СРК, по сравнению с контрольной группой, где СРК у родственников встречался лишь в 2 % случаев [14]. В другом исследовании было установлено, что дети родителей с СРК обращаются к интернистам на 20 % активнее, чем дети родителей без СРК, причем жалобы на желудочно-кишечные симптомы предъявляются на 50 % чаще по сравнению с контрольной группой [15].

Ожирение нельзя признать классическим генетическим заболеванием, поскольку лишь в незначительном проценте случаев развитие ожирения обуславливается моногенными причинами, как правило, связанными с мутациями в генах, кодирующих белки сигнальной системы, ответственной за регуляцию энергетического гомеостаза. Так, мутации генов, кодирующих синтез любого из компонентов лептин-меланокортинового пути, могут приводить к развитию стойкого морбидного ожирения на фоне полифагии — ген лептина (LEP, 7q31.1), ген рецептора лептина (LEPR, 1p31-p32), ген проопиомеланокортина (POMC, 2p23.3), ген рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го [1]. Чаще ожирение

является полигенным заболеванием, при котором развитие болезни обуславливается взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов с факторами внешней среды.

Генетическая предрасположенность к развитию коморбидности СРК и ожирения может реализовываться на уровне серотонинэргической системы. Серотонин является одним из основных нейротрансмиттеров в ЦНС и ЖКТ, при этом 95 % серотонина синтезируется в ЕС-клетках ЖКТ. Серотонин относится к веществам, не способным преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в ЦНС. Существует семь семейств рецепторов серотонина, идентифицированных к настоящему времени, из этих семи рецепторов 5HT₃, 4 играют ключевую роль в опосредовании кишечных реакций. Дефицит серотонина в ЦНС также играет важную роль в патогенезе расстройств депрессивного спектра, часто встречающихся при ожирении и СРК [16].

Около 50 лет назад в исследовании Kyösola K. *et al.* было продемонстрировано изменение физиологии серотониновой регуляции у пациентов с СРК, в частности увеличение количества энтерохромаффинных клеток в стенке кишечника [17].

В серии работ было продемонстрировано повышение концентрации серотонина у пациентов с диарейным вариантом СРК по сравнению с пациентами с обстипационным вариантом [18, 19, 20]. Для объяснения этих различий был изучен полиморфизм гена SERT, картированного в хромосоме 17q11.2. Ген SERT (SERotonin Transporter) кодирует трансмембранный белок — транспортер моноаминов, его физиологической функцией является обратный захват (реаптейк) и транспорт серотонина из синаптической щели обратно в выделивший его пресинаптический нейрон [21]. K. Lesch *et al.* продемонстрировали, что генотип с двумя короткими аллелями (S/S) по сравнению с другими генотипами с двумя длинными (L/L) и одним длинным и коротким аллелем (L/S) имеет меньшую способ-

ность к обратному нейрональному захвату серотонина, что приводит к его повышенной концентрации в синаптической щели и более продолжительному воздействию на рецепторы кишечника у пациентов с СРК-Д [22]. Крупный мета-анализ 2013 года также обнаружил генетические отличия на уровне SERT-гена у пациентов с различными вариантами СРК [23].

Две основные нейротрансмиттерные теории указывают на важную роль серотонина и дофамина в патогенезе ожирения:

- гипотеза дефицита вознаграждения утверждает, что избыточное потребление пищи возникает вследствие недостаточности допаминергической стимуляции, определяющей чувство удовольствия от потребления пищи [24].
- гомеостатическая гипотеза указывает на недостаточную активность серотонинового звена в гипоталамусе, что приводит к чрезмерному потреблению пищи из-за нарушения гомеостатической регуляции [25].

В ЦНС мишенью серотонина является меланокортиновая система, в которой под воздействием серотонина синтезируется и высвобождается альфа-меланоцитостимулирующий гормон, обуславливающий уменьшение количества принимаемой пищи [26].

В исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с избыточным весом и умеренным ожирением, а также у близнецов с ожирением отмечается повышенная активность SERT, что может обуславливать недостаточную концентрацию серотонина в синаптической щели в ЦНС и приводить к увеличению потребления пищи [27].

Социально-психологические факторы

Рост заболеваемости СРК и ожирением может являться следствием урбанизации, современного высокоскоростного ритма жизни, хронического воздействия стрессовых факторов.

Постоянная работа за компьютером, малоподвижный образ жизни,

общедоступность высококалорийной пищи, воздействие искусственного освещения, в том числе от экранов сотовых телефонов, приводит к развитию хронического нейротрансмиттерного истощения и нарушениям циркадных ритмов у современного городского жителя. Следствием этого является развитие синдрома хронической усталости, различных психологических расстройств тревожного и депрессивного спектра, а также нарушений пищевого поведения.

Депрессивные и тревожные расстройства невротического уровня в настоящее время встречаются у 10–30% населения [28]. Большое депрессивное расстройство является одной из основных причиной инвалидности во всем мире, причем женщины имеют вдвое больший риск развития депрессии в течение жизни по сравнению с мужчинами [29].

Влияние расстройств тревожного и депрессивного спектра на риск развития ожирения может быть связано с хронической активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у таких пациентов.

В норме концентрация кортизола в крови повышается при депривации питания и дефиците энергии, что вызывает повышение аппетита [30]. У пациентов с тревожно-депрессивными нарушениями отмечается хроническое повышение базального уровня кортизола, что может приводить к повышению аппетита, нарушению пищевого поведения и постепенному увеличению индекса массы тела [31]. Глюкокортикоиды также регулируют дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, причем в большей степени висцеральных клеток [32].

Депрессивный синдром может увеличивать риск развития ожирения не только у женщины, но и у ее потомства, что также опосредуется через действие гормонов стресса, в частности глюкокортикоидов. В доклинических и клинических исследованиях было продемонстрировано, что стресс, сопровождающийся повышением концентрации кортизола в плазме крови будущей матери в период закладки и дифференцировки

головного мозга плода, увеличивает риск развития ожирения у ребенка в будущем [33].

При синдроме хронической усталости и тревожно-депрессивных расстройствах отмечается повышенное выделение кортикотропин-релизинг-гормона и гормонов передней доли гипофиза, в частности укортинов. Действие этих гормонов напрямую реализуется через два вида рецепторов CRHR (corticotropin-releasing hormone receptor) — CRHR 1 и CRHR 2. CRHR 2 располагается преимущественно в дорсальном ядре блуждающего нерва, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и других отделах ЦНС. CRF1 — в желудке и кишечнике до селезеночного изгиба толстой кишки. В экспериментальных работах на животных и людях было продемонстрировано выраженное стимулирующее влияние укортинов на пропульсивную перистальтику толстой кишки, что приводит к учащению дефекации и появлению более спастического характера [34].

Микробиота

Микрофлора кишечника признается одним из основных регуляторов работы кишечного-мозговой оси, что опосредуется нервными, иммунными и эндокринными механизмами. Данный факт нашел отражение в том, что некоторые авторы называют эту ось brain — gut — microbiota axis, то есть «кишечно-мозговая микробиотическая ось». Кишечная микрофлора непосредственно участвует в переваривании поступающих нутриентов, регуляции моторики ЖКТ, модуляции болевых импульсов и иммунных реакций [35].

Хронический стресс, часто лежащий в основе ожирения, и СРК, может индуцировать ускоренную перистальтику ЖКТ за счет повышения концентрации в крови укортинов, что в свою очередь ведет к количественно-качественным изменениям в микробиоме. Экспериментально данное предположение было подтверждено в работах M. Bailey *et al.*, в которых было выявлено снижение количества лактобацилл на фоне ускоренного кишечного транзита, наблюдаемого при стрессе [36].

Ускорение или замедление перистальтических волн обуславливает изменение pH в просвете кишечника, влияет на выработку слизи и доставку пребиотиков к микроорганизмам. Эти изменения провоцируют нарушения в кишечном микробиоценозе, негативно влияют на нормальную микрофлору [37]. У находящихся в неблагоприятной среде микроорганизмов изменяется метаболическая активность, что нарушает баланс короткоцепочечных жирных кислот и различных пептидов в просвете кишки. В свою очередь, это еще в большей степени изменяет моторику кишечника [38–40].

Другой механизм модулирующего влияния психопатологических состояний на течение ожирения и СРК может быть связан с непосредственным воздействием основных гормонов стресса — катехоламинов на бактериальные клетки. Бактерии в микробиоценозе способны общаться между собой и с организмом хозяина, секретируя различные биологически активные вещества в просвет кишки. Под чувством кворума (англ. *quorum sensing*) понимают способность некоторых бактерий общаться и координировать свое поведение за счет передачи молекулярных сигналов [41]. N-ацильные гомосериновые лактоны являются основными аутоиндукторами грамотрицательных бактерий, тогда как в передаче межклеточных сигналов у грамположительных бактерий ключевую роль играют олигопептиды [42]. На сегодняшний день наиболее изученным индуктором бактериальных клеток является аутоиндуктор 3- α , относящийся к эукариотической норадренергической сигнальной системе. Аутоиндуктор 3- α взаимодействует с рецептором QseC на поверхности бактериальной клетки, что приводит к экспрессии ключевых генов, связанных с вирулентностью и подвижностью, включая ген, контролирующий развитие жгутика [43]. Норадреналин является гомологом 3 α -QseC-системы, что обуславливает изменение активности ряда условно патогенных кишечных бактерий на фоне стресса. Данный механизм хорошо изучен на модели развития энтероколита, вызванно-

го энтерогеморрагической *E. coli*, на фоне сильного эмоционального потрясения [44]. Таким образом, основные медиаторы симпатической нервной системы способны оказывать прямое модулирующее влияние на микробиом за счет взаимодействия с рецепторами, расположенными на поверхности бактериальных клеток.

Взаимодействие между бактериями и ЦНС макроорганизма также опосредуется энтерохромаффинными клетками. Данные клетки располагаются в слизистой оболочке кишечника таким образом, что являются промежуточным звеном между энтеральной микробиотой и афферентными и эфферентными нервными волокнами, что способствует возникновению двунаправленной связи. При этом ряд веществ, выделяемых энтерохромаффинными клетками, в частности инкретины, обладают выраженным влиянием на пищевое поведение человека [45].

Известно, что у людей с ожирением и метаболическим синдромом степень выраженности микробиотических нарушений коррелирует с ИМТ, а на фоне увеличения ИМТ отмечается снижение метаболической активности молочнокислых бактерий и численность популяции *Bacteroides* на фоне увеличения популяции *Firmicutes* [46, 47]. Недавние исследования ученых из Наньчанского университета выявили способность лактобактерий синтезировать гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) в организме человека в больших количествах [48]. Так, были выделены штаммы, способные продуцировать ГАМК в количествах, превышающих 100 г/л [49]. Кроме того, в экспериментальной модели на мышах у бактерий рода *L. rhamnosus* была обнаружена способность повышать экспрессию ГАМК-рецепторов в головном мозге, причем данный эффект не развивался у ваготомированных животных [50]. Известно, что кроме функции ключевого тормозного медиатора, ГАМК обладает иммуномодулирующим влиянием, а также стимулирует синтез инсулина в поджелудочной железе [51]. С реализацией данного механизма может быть связана коморбидность

функциональных заболеваний кишечника, ожирения и метаболического синдрома.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) также может играть значительную роль в коморбидности ожирения и СРК [52, 53]. Так, в случае наличия выраженного СИБР пациент имеет более низкий ИМТ по сравнению с пациентами без СИБР [54]. Данная закономерность может быть обусловлена тем, что при СИБР нередко отмечается мальдигестия и мальадсорбция нутриентов [55, 56]. Так, водородпродуцирующие штаммы *Bacteroides fragilis* синтезируют гидролитические ферменты (сульфатазы, β -гидроксилазы), которые могут вызывать избыточную деконъюгацию желчных кислот [57–59]. Деконъюгированные желчные кислоты являются агрессивными веществами, вызывающими развитие воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника. Для защиты слизистой оболочки кишечника организм начинает увеличивать моторную активность ЖКТ для скорейшего выведения токсичных агрессивных веществ из организма. На этом фоне возникает мальадсорбция питательных субстратов, в том числе и жиров, что может защищать пациента от увеличения ИМТ [60, 61].

В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением отмечается пролиферация метанпродуцирующей микрофлоры в кишечнике, что ассоциировано с констипационным вариантом СРК, тогда как пролиферация водородпродуцирующей флоры ассоциирована с диарейным вариантом СРК [62, 63].

Заключение

Гетерогенность патогенеза и клинических проявлений ожирения и СРК обуславливает объективные трудности выявления механизмов коморбидности. В ряде исследований была продемонстрирована связь определенных форм данных заболеваний за счет генетических, нервных, гормональных и микробиотических механизмов.

Важную роль в более детальном понимании связи между СРК и ожирением может дать анализ последова-

тельности развития рассматриваемых расстройств: СРК, предшествующий ожирению; ожирение, предшествующее СРК; параллельное развитие СРК и ожирения. Вариант параллельного развития СРК и ожирения может быть связан с общностью звеньев патогенеза, в частности хронической стрессированностью, нарушением способности адекватно реагировать на стрессовые ситуации, склонностью к социальной изоляции, развитием психопатологических расстройств.

Вариант предшествования СРК ожирению, с нашей точки зрения, является более трудно выполнимым, поскольку для пациентов с гастроэнтерологическими жалобами чаще характерно ограничительное поведение в плане приема пищи, в особенности в случае наличия диарейного варианта СРК.

Более частым вариантом коморбидности СРК и ожирения, с теоретической точки зрения, представляется ситуация, когда развитие ожирения предшествует появлению кишечных жалоб. Ожирение, в особенности его морбидная форма, как правило, сопровождается субклиническим генерализованным воспалением, при котором на уровне кишечной стенки возникают изменения, предрасполагающие к развитию СРК — изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, изменение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля.

Следует признать, что при рассмотрении гипотезы о более частом временном предшествовании ожирения по отношению к СРК неизбежно возникает ряд методологических сложностей. В случае длительного протекания ожирения, в особенности сопровождающегося метаболическими нарушениями, у пациентов неизбежно возникают структурно-функциональные изменения в органах ЖКТ, которые сами по себе могут проявляться абдоминальным болевым синдромом и нарушениями стула. Так, у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени, нарушениями кинетики желчи, ли-

поматозом поджелудочной железы может присутствовать подобная СРК симптоматика. В случае развития у пациента с ожирением сахарного диабета второго типа нарушения частоты и консистенции стула могут быть обусловлены развившейся автономной диабетической нейропатией, а также прогрессирующей макроангиопатией.

Имеющиеся в настоящее время гипотезы и теории, объясняющие взаимосвязь СРК и ожирения, не являются окончательно сложившимися и требуют дальнейшей экспериментально-клинической разработки. Более детальное понимание механизмов коморбидности СРК и ожирения будет способствовать оптимизации терапии этих широко распространенных и социально значимых расстройств.

Список литературы

1. Морбидное ожирение под редакцией академиков РАН И. И. Дедова, 2014, ISBN: 978-5-9986-0171-2, 608 стр. МИА.
2. The Lancet. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 Apr 2; 387 (10026): 1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
3. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome, *World J Gastroenterol* 2015 Jul 7; 21 (25): 7621–36. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7621.
4. WGO Global Guidelines IBS.
5. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome — etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 667–672. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602367.
6. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63: 108–115. doi.org/10.1159/000051878.
7. Riadh Sadik, Einar Björnsson, Magnus Simren. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool-frequency in patients with irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 22 (1): 102–108, JAN2010. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832f9db.
8. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2004 Aug; 16 (4): 413–9. DOI.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00530.x
9. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM, Beebe TJ, Locke GR, Zinsmeister AR, Herrick LM, Talley NJ. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 342–353. DOI: 10.1038/ijo.2008.272.
10. Ostgaard H, Hausken T, Gundersen D, El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1382–1390. DOI: 10.3892/mmr.2012.843.

11. Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 249–254. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01640.x.
12. Oganov R.G. Simanenkov V.I. Bakulina N.A. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines*.
13. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34 (38): 2949–3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehf296.
14. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986; 27: 37–40. DOI: PMC 1433171.
15. Levy RL, Whitehead WE, Von Korff MR, Feld AD. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 451–456. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01766.x.
16. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009; 403: 47–55. DOI: 10.1016/j.ccca.2009.01.028.
17. Ahonen A, Kyösola K, Penttillä O. Enterochromaffin cells in macrophages in ulcerative colitis and irritable colon. *Ann Clin Res*. 1976; 8: 1–7. DOI: 10.3748 / wjg.v19.i23.3602.
18. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJ. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut*. 1998; 42: 42–46. PMID: 9505884.
19. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 349–357. DOI: 10.1016 / j.cgh.2006.04.017.
20. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130: 34–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.031.
21. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 2542–2546. doi.org/10.1073/pnas.90.6.2542.
22. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274: 1527–1531. DOI: 10.1126/science.274.5292.1527.
23. Eisenstein SA, Bischoff AN, Gredysa DM, Antenor-Dorsey JA, Koller JM, Al-Lozi A, et al. Emotional Eating Phenotype is Associated with Central Dopamine D2 Receptor Binding Independent of Body Mass Index. *Sci Rep*. 2015; 5: 11283.
24. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001; 357: 354–7.
25. Hesse S, van de Giessen E, Zientek F, Petroff D, Winter K, Dickson JC, et al. Association of central serotonin transporter availability and body mass index in healthy Europeans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24: 1240–7.
26. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009; 403: 47–55. [PubMed]].

27. Koskela AK, Kaurijoki S, Pietilainen KH, Karhunen L, Pesonen U, Kuikka JT, et al. Serotonin transporter binding and acquired obesity — an imaging study of monozygotic twin pairs. *Physiol Behav.* 2008; 93: 724–32.
28. Смулевич А. Б., Сыркин А. А. Психокardiология 2005; SBN-13 (EAN): 9785894813356, 784 стр., МИА.
29. World Health Organization. Global health estimates 2014 summary tables: YLD by cause, age, and sex, 2000–2012. Published June 2014.
30. Goldstein JM, Holsen L, Huang G, Hammond BD, James-Todd T, Cherkerzian S, Hale TM, Handa RJ. Prenatal stress-immune programming of sex differences in comorbidity of depression and obesity / metabolic syndrome. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016 Dec; 18 (4): 425–436.
31. Vicennati V., Ceroni L., Genghini S., Patton L., Pagotto U., Pasquali R. Sex difference in the relationship between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14 (2):235–243 [PubMed].
32. Bujalska IJ., Kumar S., Hewison M., Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology.* 1999; 140 (7): 3188–3196.
33. Goldstein JM., Handa RJ., Tobet SA. Disruption of fetal hormonal programming (prenatal stress) implicates shared risk for sex differences in depression and cardiovascular disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35 (1): 140–158.
34. Hazuki Komuro, Naoko Sato, Ayaka Sasaki, Naoki Suzuki, Michiko Kano et al. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 Gene Variants in Irritable Bowel Syndrome. January 25, PLOS ONE 2016. doi.org/10.1371/journal.pone.0147817.
35. Sang H.R., Emeran A.M. Principles and clinical implications of the brain–gut enteric microbiota axis. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6 (5): 14–16.
36. Bailey M.T., Coe C.L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev. Psychobiol.* 1999; 35: 146–155.
37. Macfarlane S, Dillon J.F. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J. Appl. Microbiol.* 2007; 102: 1187–1196.
38. Barbara G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2560–2568.
39. Dass N.B, et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19: 66–74.
40. Malbert C.H. The ileocolonic sphincter. *Neurogastroenterol. Motil.* 2005; 17 (1): 41–49.
41. Nealson K.H., Platt T., Hastings J.W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J. Bacteriol.* 1970; 104: 313–322.
42. Roth J., et al. Molecules of intercellular communication in vertebrates, invertebrates and microbes: do they share common origins? *Prog. Brain Res.* 1986; 68: 71–79.
43. Hughes D.T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008; 6: 111–120.
44. Sperandio V., Torres A.G., Nataro J.P. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2003; 100: 8951–8956.
45. Walsh J.H., Mayer E.A. Gastrointestinal peptide hormones and signal transduction. *J. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 1993; 11: 18–44.
46. Курмангулов А. А., Дороганова Е. Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 16–19.
47. Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Н. Микробиота кишечника человека и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 3: 14–22.
48. Li H., Qiu T., Huang G., et al. Production of gamma-aminobutyric acid by *Lactobacillus brevis* NCL912 using fed-batch fermentation. *Microbiol cell factories.* 2010; 9: 85–86.
49. Cho Y.R., Cho J.Y., Chang H.C. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17 (1): 104–109.
50. Luo J. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci. China. Life. Sci.* 2014; 57 (3): 32–33.
51. Kalveff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and Anxiety.* 2007; 7: 495–517.
52. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam* 2012; 2012: 151085.
53. Aguirre M, Venema K. Does the gut microbiota contribute to obesity? Going beyond the gut feeling. *Microorganisms* 2015; 3: 213–35.
54. Seung-Eun Jung, Nam-SeokJoo, Kyung-Sun Han, and Kyu-Nam Kim. Obesity Is Inversely Related to Hydrogen-Producing Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Non-Constipation Irritable Bowel Syndrome. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 948–953.
55. Fan X, Sellin JH. Review article: small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1069–77.
56. Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr Ther* 1994; 20: 523–30.
57. Park YS, Kim JS. Obesity phenotype and coronary heart disease risk as estimated by the Framingham risk score. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 243–9.
58. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr* 2011; 6: 241–60.
59. Nieuwdorp M, Gilljamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014; 146: 1525–33.
60. Shindo K, Machida M, Koide K, Fukumura M, Yamazaki R. Deconjugation ability of bacteria isolated from the jejunal fluid of patients with progressive systemic sclerosis and its gastric pH. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1643–50.
61. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2007; 3: 112–22.
62. Basseri RJ, Basseri B, Pimentel M, Chong K, Youdim A, Low K, Hwang L, Soffer E, Chang C, Mathur R. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 22–8.
63. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 40–6.

Для цитирования. Симаненков В. И., Тихонов С. В., Декканова В. Д. Ожирение и синдром раздраженного кишечника. Есть ли связь? // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 14–19.

«Прибалтийская весна — 2019» в Калининграде

24–25 мая 2019 года в г. Калининграде состоится I Российский медицинский конгресс с международным участием «Прибалтийская весна — 2019», который соберет врачей-терапевтов, врачей — акушеров-гинекологов, врачей-педиатров, гастроэнтерологов, диетологов, пульмонологов, аллергологов, врачей-инфекционистов, врачей скорой неотложной помощи, врачей общей практики и иных специалистов Северо-Западного федерального округа, а также других регионов России и стран СНГ.

Конгресс входит в список приоритетных мероприятий Министерства здравоохранения Калининградской области и направлен на реализацию приоритетных проектов в области здравоохранения. Тезисы докладов будут опубликованы в электронной версии сборника материалов конференции на сайте smed.spb.ru, а также в электронной научной библиотеке E-library и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

Железодефицитные синдромы в клинической онкологии и их коррекция препаратами нутритивного действия



Л. Н. Костюченко

Л. Н. Костюченко, д.м.н., проф., рук. отдела¹
Г. С. Михайлянц, д.м.н., проф., рук. отдела¹
М. Ю. Данилов, д.м.н., с.н.с.¹
А. О. Атрощенко, к.м.н., зав. отделением колопроктологии¹
А. Д. Круглов, м.н.с. отделения ХТ¹
А. Э. Лычкова, д.м.н., патентовед¹
К. К. Носкова, к.м.н., зав. лабораторией¹
М. В. Костюченко, д.м.н., проф. кафедры²



М. В. Костюченко

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Iron deficiency syndromes in clinical oncology and their correction with nutritive action drugs

L. N. Kostyuchenko, G. S. Mikhailyantz, M. Y. Danilov, A. O. Atroshchenko, A. D. Kruglov, K. K. Noskova, A. E. Lychkova, M. V. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific Centre, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Лечение железодефицитных состояний средствами нутритивной поддержки — одно из дискуссионных направлений персонализированной медицины. При анализе нутритивного статуса, нутритивного риска и параметров феррумдефицита у пациентов с оперированным колоректальным раком показана возможность коррекции прелатентного и латентного дефицита железа феррумсодержащими средствами нутритивной алиментации. При развитии анемии предпочтительнее применение внутривенной коррекции препаратами, сорбированными на спецматрице, позволяющей выделяться железу порционно.

Ключевые слова: железодефицит, нутритивный статус, нутритивный риск.

Summary

Treatment of iron deficiency conditions by nutritive support media is one of the debatable areas. In the analysis of nutritional status, nutritional risk and ferrumdeficiency parameters in patients with operated colorectal cancer in different stages, the possibility of correction of prelatent and latent iron deficiency with ferrum-containing media of nutritional alimentation is shown. With the development of anemia, the use of intravenous correction (preferably with drugs sorbed on a special matrix that allows the gland to be isolated in portions) is shown.

Key words: iron deficiency, nutritional status, nutritional risk.

Вступление

Сегодня понимание дефицита железа уже не ассоциируется только с абсолютным его дефицитом и железодефицитными анемиями (ЖДА). Однако понимание причин резистентности к ферротерапии у пациентов с железодефицитными синдромами при колоректальном раке (КРР), особенностей обмена железа при проведении химиотерапии (ХТ) и показаний к энтеральной и внутривенной коррекции белково-энергетических и связанных с ними железодефицитных состояний, возникающих вследствие химиолечения, по-прежнему одно из значимых направлений современной онкологии.

Механизмы развития железодефицита при раке кишечника (см. рис.). Снижение гемоглобина при опухолях кишечника возможно при кровоте-

ре (в том числе малой хронической). При КРР, гепсидинпродуцирующих аденомах отмечается также нарушение депонирования железа (так называемая анемия воспаления при раке). Нельзя не отметить и состояния, ассоциированные с железодефицитным эритропозом. Известно также, что рост злокачественных опухолей требует большего расхода железа, чем нормальная клетка (Ludwig H. *et al.*, 2015), что и обуславливает дефицит железа у онкопациентов. Опухоли накапливают и трансферрин, и ферритин, так как это необходимо для биосинтеза ДНК и неконтролируемой пролиферации онкоклеток. При этом трансферрин изменен, менее насыщен железом [14]. Губительна роль концентрации свободного железа [39]. Известно также, что чем агрессивнее опухоль, тем меньше

содержится ферропортина, а печень и селезенка умерших от рака перегружены железом [16]. В последнее время обнаруживают и связь с ферроптозом — железозависимой формой апоптоза, тесно связанной с другой формой клеточной гибели — аутофагией. Таким образом, железо вовлекается как в механизмы канцерогенеза (Рукавицын О. А., 2018), так и механизмы гибели онкоклетки. Химиотерапия (ХТ), в свою очередь, влияет на баланс железа и связанный с ним нутритивный статус пациента. Такое положение вещей наводило на мысль о проведении ХТ с последующей коррекцией феррумдефицита и НС с помощью нутритивной поддержки (НП) железосодержащими смесями и до-полнительной медикаментозной коррекцией.

Цель работы: совершенствование корректирующей нутриционной терапии прикрытия, в т.ч. корректирующей баланс железа, при проведении химиотерапевтического лечения пациентов КРР.

Материалы и методы

У пациентов с оперированным КРР Т3-Т4 оценивался нутритивный и железодефицитный статус до и после ХТ. Нутритивный статус (НС) оценивали по параметрам известного алиментационно-волемического диагноза (АВД), в структуру которого входит и определение функционального резерва (ФР) органов и систем, определяющих усвоение нутриентов, нутриционный риск (НР) — по шкале NRI. Кроме того, определялись традиционные клиничко-биохимические параметры, состав тела (биоимпедансной методикой). Для оценки железодефицитных состояний (ЖДС) исследовали основные маркеры нарушений обмена железа (ферритин сыворотки — ФС, насыщение трансферрина железом — НТЖ, эритроцитарные показатели — насыщение эритроцита железом, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита, гемоглобин крови). Для стадирования опухолей применяли TNM-классификацию. Первую группу (30 пациентов) представляли пациенты в возрасте $57,3 \pm 7,5$ года



Рисунок. Патогенез развития анемии у больных КРР [цит. по А.В. Снеговому, М. Аарго и др. Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4. — С. 368–377].

(16 мужчин и 14 женщин) с T1N0M0, получавшие феррокоррекцию только железосодержащими средами НП, вторую (5 мужчин, 5 женщин, средний возраст $64,5 \pm 6,7$ года) и третью (6 мужчин и 5 женщин в возрасте $60,1 \pm 5,2$ года) — средами НП с дополнительным лечением препаратами железа (монофером или венофером соответственно). Во второй и третьей группах были пациенты с T3N1M1, T3N1M0, T4N0M1, T1N0M0, T2N0M0.

Результаты и обсуждение

Многие клиницисты считают, что при наличии анемии злокачественных новообразований (АЗН) умеренная анемия безвредна, и ее можно оставлять без лечения, несмотря на наличие дефицита содержания железа. В то же время анемия и преданемические состояния ухудшают прогноз злокачественных новообразований, способствуют неоангиогенезу, являющемуся важнейшим фактором выживания опухолевых клеток (О. А. Рукавицын

Таблица 1
Лабораторные и расчетные показатели при железодефицитных состояниях (ЖДС)

Стадия процесса ЖДС (оцененные параметры)	T3N1M1, T4N0M1 (n = 30) T1N0M0, T2N0M0			T1N0M0, T2N0M0, T3N1M0 (n = 21)		
	Прелатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Анемия	Прелатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Анемия
Нутритивный статус в баллах	29,0–29,1	30,0–30,3	31–32	29–30	30,0–30,5	33–35
Нутритивный риск	$83,5 < \text{NRI} < 90,4$	$83,5 < \text{NRI} < 97,3$	$83,5 < \text{NRI} < 97,5$	$83,5 < \text{NRI} < 97,5$	$83,5 < \text{NRI} < 97,5$	$\text{NRI} < 83,3$
Общий анализ крови						
Нв, г/л	120–126	100–112	97–98	124–125	100–102	70–97
Эритроциты (число), млн на мкл	3,9–4,0	3,9–4,0	3,6–3,8	3,9–4,0	3,9–4,1	3,2–3,4
Морфология эритроцитов						
Гипохромия	±	±	+	±	±	+
СОЭ	9–11	12–15	16–17	9–12	13–14	18–24
Биохимические показатели обмена железа в крови						
Железо сыворотки крови, моль/л	18–19	10–10,5	6–7	17–18	9–10	3–6
Насыщение трансферрина железом, %	29	19	26	28	19,4	22
Ферритин, мг/л	16,8	19,5	11,1–13,8	18,8	13,7	1,0–2,1

Таблица 2

Классификация дефицита железа

Прелатентный дефицит железа: дефицит железа в депо (снижен уровень ферритина плазмы < 15 мкг/л), анемию нет, сидеропенического синдрома нет, уровень сывороточного железа нормальный

Латентный дефицит железа: запасы железа снижены (снижен уровень ферритина плазмы < 15 мкг/л), снижен уровень сывороточного железа, ОЖСС повышена, **анемии нет**, клинические проявления сидеропенического синдрома.

Манифестированный дефицит железа (железодефицитная анемия) — запасы железа истощены (снижен уровень ферритина плазмы < 15 мкг/л), снижен уровень сывороточного железа, ОЖСС повышена, клинические проявления сидеропенического синдрома, клинические и лабораторные проявления анемического синдрома.

АНЕМИЯ: а) нормохромная нормоцитарная,
б) гипохромная микроцитарная,
в) с тканевыми нарушениями

Таблица 3

Содержание железа в некоторых препаратах нутриционной поддержки, мг

Препарат для сипинга	Содержание железа в 100 мл продукта
Нутридринк	2,4
Нутрикомпл дринк плюс (содержит сульфат железа гидролизат)	1,7
Нутризон (содержит железа сульфат)	1,6
Пептамен	1,9 на 250 мл
Суппортан	2,6

с соавт., 2018). С другой стороны, АЗН может развиваться не только как результат самого патологического процесса, но и вследствие ХТ. После ХТ частота анемий легкой и умеренной степени составляет около 100 %, средней и тяжелой — 80 % (О. А. Рукавицын, 2018).

У всех наблюдавшихся оперированных пациентов нами оценены НС и ферробаланс. Существенно, что интраоперационная кровопотеря была не более 150,0–280,0 (клинически незначима). Однако (табл. 1) у 20 % оперированных пациентов с T1N0M0, T2N0M0 НС соответствовал 29 баллам по АДВ, дефицит циркулирующих эритроцитов был неярко выражен, а ферритин плазмы составлял 16,8–19,5 мкг/л; у 34 % НС соответствовал 30 баллам, дефицит циркулирующих эритроцитов был практически на том же уровне, но ферритин плазмы опускался ниже 15 мкг/л. У пациентов со стадиями T3N1M1 и T4N0M1

(46 %) определялся высокий НР, НН в 33–35 баллов, более выраженный дефицит циркулирующего гемоглобина (Нв = 70–100 г/л), ферритин снижался до 1–2 мкг/л или не определялся вовсе.

На основании изменений НС и параметров обмена железа в послеоперационном периоде пациенты с неметастатическим и метастатическим КРР были разделены на три группы: 1) оперированные пациенты с высоким НР с неметастатическим КРР в стадиях T1N0M0, T2N0M0 и латентным дефицитом железа или легкой анемией; 2) оперированные со средним и низким НР с метастатическим КРР в стадиях процесса T1–T2N0M1 и латентным дефицитом железа или анемией легкой степени; 3) пациенты с метастатическим КРР, высоким НР в стадиях T3–T4 и анемией средней степени вследствие высокодозной ХТ (анемии тяжелой степени в проведенных нами исследованиях не встретилось). Прелатентный и латентный

дефицит железа, а у нескольких пациентов и легкая степень анемии соответствовали, как правило, неметастатическому КРР T1–T2, T3N0M0 и нарушениям НС чаще 1–2-й степени тяжести со средним и низким НР. У некоторых пациентов этой группы выявлялся дефицитный эритропоэз без анемии, высокий НР, что прогностически было негативно. Анемия средней степени отмечалась у наблюдавшихся нами пациентов с T3N1M1 и T4N0M1, чему сопутствовали НС 3-й степени тяжести по АДВ и высокий НР. Железодефицитные состояния при КРР имели несколько стадий: когда: а) были истощены запасы железа и нутритивная недостаточность (НН) по АДВ либо отсутствовала, либо соответствовала 29–30 баллам с низким НР; б) когда имелся так называемый железодефицитный эритропоэз при НН в 31–32 балла с сомнительным НР и в) когда начинала развиваться железодефицитная анемия с высоким НР. Эти группы пациентов требовали различных лечебных подходов. Легкая степень анемии (90 г/л ≤ Нв ≤ 110 г/л) отмечалась у 74 % пациентов, получавших НП. Анемия средней степени (70 г/л ≤ Нв ≤ 90 г/л) выявлена у 26 %. Анемий тяжелой степени в исследовании не встретилось, а пациенты, вошедшие в исследование, находились в стадии прелатентного и латентного железодефицита с неярко выраженной нутритивной недостаточностью и различным НР. Такое выделение групп полностью совпадает с общепринятой классификацией дефицита железа и проявлениями нутритивной недостаточности (табл. 2).

У пациентов с неметастатическим КРР вначале осуществлялась метаболическая коррекция с помощью железосодержащих препаратов нутритивного действия (табл. 3) и лишь при недостаточном эффекте — дополнительная фармаконутритивная коррекция препаратами железа.

К сожалению, в препаратах для парентеральной коррекции нутритивного статуса не содержатся требующиеся микроэлементы, в том числе железо, что требует дополнительного введения электролитных и микроэлементных составов в сосудистое русло, которое уже загружено объ-

Таблица 4
Эффективность коррекции метаболических нутритивных и железодефицитных нарушений с использованием различных препаратов железа

Исходные параметры обмена железа	При коррекции препаратом НП	При коррекции монофером + НП	При коррекции венофером + НП
Гемоглобин			
До коррекции	9,4 ± 0,5	9,7 ± 0,5	9,7 ± 0,5
После коррекции	9,7 ± 0,6 P = 0,6	12,7 ± 0,9 P = 0,02	10,8 ± 0,8 P = 0,05
Гематокрит			
До коррекции	29,3 ± 1,2	30,7 ± 1,0	30,7 ± 1,0
После коррекции	30,7 ± 1,0 P = 0,4	32,1 ± 1,0 P = 0,5	31,5 ± 0,9 P = 0,1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците			
До коррекции	24,07 ± 1,20	24,07 ± 1,20	24,07 ± 1,20
После коррекции	24,73 ± 1,20 P = 0,9	24,88 ± 1,20	24,77 ± 1,40
Средний объем эритроцита			
До коррекции	77,17 ± 2,20	77,17 ± 2,20	77,17 ± 2,20
После коррекции	77,97 ± 2,30 P = 0,81	80,97 ± 2,30 P < 0,02	79,87 ± 2,30 P < 0,05
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците			
До коррекции	31,7 ± 0,8	32,1 ± 0,8	31,7 ± 0,8
После коррекции	32,9 ± 0,8 P < 0,05	35,9 ± 1,3 P < 0,05	33,6 ± 1,7 P = 0,5
Ферритин			
До коррекции	104,2 ± 41,3	104,2 ± 41,3	104,2 ± 41,3
После коррекции	343,5 ± 79,8 P < 0,032	800,5 ± 100,9 P < 0,02	489,6 ± 78,2 P < 0,05

емами препаратов ХТ посредством подачи через помпу. Однако при приеме внутрь железо плохо всасывается. При применении сипинга и технологий интрагастрального или энтерального введения нутритивных препаратов, содержащих железо, следует поэтому учитывать функциональный резерв органов желудочно-кишечного тракта (то есть применять эти технологии, когда всасывание сохранено или лишь частично угнетено). Нами показано, что коррекция феррумдефицита препаратами НП эффективна при прелатентных и латентных железодефицитных состояниях. Когда средствами нутритивной поддержки не удавалось обеспечить потребности в нем, прибегали к дополнительной или заместительной медикаментозной внутривенной коррекции специальными железосодержащими препаратами, не отменяя парентерально-энтерального спецпитания. Подобные ситуации возникали, как правило, при развитии уже начальных стадий анемий (в легкой стадии).

Выясняя преимущества отдельных внутривенных феррокорректоров (помимо НП) при КРР, мы сравнили группы пациентов с высоким НР (с Т3N1M1 и Т4N0M1), получивших ХТ с рекомендациями введения монофера и НП, с группой пациентов, получивших ХТ и венофер + НП. Оказалось, что после ХТ с последующей НП и феррокоррекцией препаратом монофер метаболический дефицит купировался эффективнее, чем при применении венофера (табл. 4): достоверно активнее пополнялось депо железа, удерживающее данный микроэлемент в связанном состоянии и отдающее его порционно. Это видно из положительной динамики восполнения гемоглобина в эритроците и даже при более длительном наблюдении — некий рост Нв в сыворотке крови.

В качестве примера приведем историю болезни.

Пациентка Б., 45 лет, с диагнозом «рак поперечно-ободочной кишки рТ4N0M0 с сужением просвета». Вы-

полнены в срочном порядке правосторонняя гемиколэктомия, расширенная лимфаденэктомия, аппаратный илеотрансверзоанастомоз «бок-в-бок». Назначена адьювантная ХТ в режиме FOLFOX — 6 (оксолиплатин 85 мг/м² раз в день, кальция фолинат 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно + инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м² в помпе на 46 часов). Назначенная нутриционная коррекция в связи со сниженным удельным основным обменом и низкой долей активности клеточной массы включала феррумкоррекцию, нутритивную поддержку (диетологическую и сипинговую гипералиментацию до 3500–3700 ккал в сутки, физические упражнения). Рекомендованы: рыбная диета, для сипинга — Суппортан до 500,0 в сутки, Реконван 250,0 в сутки, фармаконутриенты — глутамин перорально 20–30 г в сутки в течение 5 дней, рыбий жир в капсулах по 2,5 г два раза в сутки, индометацин 50 мг два раза в день, противотошнотные препараты (Оницит или Ондасетрон), карнитин 2 г в сутки, прокинетики

Таблица 5

Диагностические признаки дефицита железа и железодефицитной анемии			
Стадии дефицита железа	Ферритин сыворотки	Железо сыворотки	Гемоглобин
Прелатентная (скрытая)	уменьшение		
Латентная (скрытая)	уменьшение	уменьшение	
Явная	уменьшение	уменьшение	уменьшение

метоклопрамид 10 мг перед едой, Бетулин, рекомендованы Дронабинол 2,5 мг в сутки в течение 10 дней, чай с мятой, цитрусовые, розмарин, красный перец, чеснок, горький миндаль, куркума, имбирь, петрушка, сельдерей. Пациентка, несмотря на T4N0M1 и полученную ХТ, под прикрытием НП имела параметры АВД и соматометрии существенно улучшившимися: повысилась мышечная масса тела, ликвидировался дефицит активной клеточной массы, нормализовался фазовый угол, определился MSI, что прогностически благоприятно, снизились нутриционный риск и железодефицит. В дальнейшем диффдиагностика ЖДС осуществлялась по набору минимальных критериев (табл. 5) для выбора персонализированной программы лечения.

И хотя считается, что у пациентов с хроническими заболеваниями ферритин сыворотки (ФС) — плохой маркер дефицита железа и ЖДА (Ludvig H. *et al.*, 2010), по полученным нами данным, ферритин может достоверно изменяться, обеспечивая депо для по-

ступающего железа. По-видимому, это не работает на стадиях, когда опухолевые клетки репрограммируют метаболизм железа, подавляя экспрессию ферритина и, по-видимому, активируя экспрессию рецептора трансферрина (CD 71) и вовлекая железо в механизмы канцерогенеза. Для избежания нежелательных явлений созданы препараты, позволяющие высвободиться железу порционно за счет инновационной сорбирующей матрицы и профилактировать передозировку свободного железа в организме.

Многие авторы считают концентрацию гепцидина более важным лабораторным маркером, позволяющим прогнозировать даже ответ на пероральную ферротерапию. При уровне гепцидина выше 20 мкг/л неэффективность пероральной ферротерапии можно ожидать с вероятностью 81,6% [Bregman D. *et al.*, 2013 Feb; 88 (2): 97–10]. Помогают также в дифференцировке причин анемических состояний и ретикулоциты. Так, известно (Wang J., 2011): если наблюдается ретикулоцитоз, следует

исключить гемолитический процесс или острую кровопотерю. Если число ретикулоцитов неадекватно степени анемии (то есть меньше 3–5 %), целесообразно исключить алиментарную недостаточность железа, витамина B₁₂ или фолатов. Понятно также, что если сывороточный ферритин меньше 100 мкг/л или близко к этому, необходимо начинать восполнение дефицита железа даже при нормальных концентрационных показателях Нв (табл. 6).

Для оценки обмена железа рекомендуют также определение ЭПО, сывороточного трансферринового рецептора (сТФР) (сТФР/log ФС), различных эритроцитарных индексов (НУРО, CHr, RET-He), Нв крови, количества эритроцитов (RBC), Ht (HCT), цветного показателя (ЦП), который при анемии < 0,85 и отражает среднее содержание Нв в эритроците (HGb), средний объем эритроцита (MCV, mean corpuscular volume, который в норме 80–95 фл, а при анемии снижается).

Заключение

У пациентов с КРР, подвергшихся комбинированному лечению (хирургическое + ХТ), а также с анемиями вследствие нарушения всасывания при обширных резекциях кишечника требуются глубокая диагностика и соответствующая тактика. В клинический протокол нутритивного сопровождения ХТ при КРР целесообразно включать коррекцию НС и прелатентного и латентного феррумдефицита препаратами НП, содержащими железо. При выявлении анемии легкой степени дополнительно следует вводить препараты железа для орального применения: Феррум Лек (полимальтозный комплекс гидроксида железа трехвалентного), Мальтофер (100–200 мг в сутки). При анемии средней степени необходимо применять парентеральные препараты железа (индивидуальные дозы рассчитываются по формуле Ganzoni). В случае дефицита железа как осложнения ХТ, предпочтительным оказался парентерально вводимый препарат на спецматрице (монофер), обеспечивающей дозированное поступление железа в кровоток и профилактирующее передозировку даже при разовом введении 1000 мг препарата. При адекватном лечении, то есть под контролем АВД (контроль

Таблица 6
Дифференциальная диагностика железодефицитных синдромов

ЖД-синдромы	Ферритин	НТЖ (насыщение трансферрина железом)	Гепцидин
Абсолютный ДЖ	↓	↓	↓
Функциональный ДЖ	N	↓	Чаше ↓
Депонирование железа	↑	↓	↑

НН) и маркеров железодефицитных состояний, уже в течение первых трех суток наблюдались увеличение числа ретикулоцитов в крови, тенденция к нормализации НС. Переливание же компонентов крови (эритроцитарной массы) в соответствии с рекомендациями RUSSCO (2018) применяется только для лечения ЖДА при угрожающей жизни (анемической коме) или тяжелой анемии ($Hb < 60$ г/л), сопровождающейся признаками декомпенсации. Альтернативой служат препараты ЭПО. Целесообразно отметить, что при использовании химиотерапевтических режимов с риском миелосупрессии более 20% и при наличии в анамнезе снижения нейтрофилов после предыдущих проведенных курсов ХТ для профилактики нейтропении целесообразно применение Г-КСФ, например препаратов Граноцит, Нейпоген, Лейкостим, пэгфилграстим (Переводчикова Н. И., Горбунова В. А., 2018), а для стимуляции созревания мегакариоцитов —

препарат ИЛ-11 (опрелвекин), для борьбы с анемией — препарат ЭПО (Эральфон).

Выводы

1. Железодефицитные состояния (до развития анемии) доступно корректировать с помощью нутритивной поддержки, в том числе с дополнительным использованием фармаконутриентов. При возникновении анемии следует прибегать к традиционным препаратам возмещения дефицита железа, а при их неэффективности — к препаратам эритропоэтина (ЭПО) и (или) гемотранфузиям.
2. При наличии железодефицитных анемий дополнительная коррекция дефицита железа наиболее оптимальна при использовании препаратов с наличием специальной сорбирующей матрицы, позволяющей дозированно обе-

спечивать поступление железа и профилактировать осложнения, связанные с его передозировкой.

Список литературы

1. Анемии / Под ред. О. А. Рукавицына. — М., 2018. — 165 с.
2. Нурициология в онкологии и пищеварительного тракта // Под ред. Л. Н. Костюченко. — М., 2019. — 346 с.
3. Рак толстой кишки // Под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандерса. — М., 2009. — 183 с.
4. В. Дж. Маршалл. Клиническая биохимия. — М., 2015. — С. 343–346.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // Под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбунова. — М., 2018. — М. 208–223.
6. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. — М. 2018. — С. 494–502 и 289–325.
7. Снеговой А. В., Аарто М. и др. Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4. — С. 368–377.
8. Bregman D. et al. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. *Am J Hematol* 2013 Feb; 88 (2): 97–10.
9. Weigang-Kohler K., Vetter A., Thyroff-Friesinger U. HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumors. — *Oncology*, 2009; 32 (4): 168–174.

Для цитирования. Костюченко Л. Н., Михайлянц Г. С., Данилов М. Ю., Атрошенко А. О., Круглов А. Д., Лычкова А. Э., Носкова К. К., Костюченко М. В. Железодефицитные синдромы в клинической онкологии и их коррекция препаратами нутритивного действия // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 20–25.



Гастроэнтерологи обсудили влияние хронических запоров на развитие колоректального рака

Несбалансированное питание с низким содержанием клетчатки и малоподвижный образ жизни, по мнению ученых, часто становятся причиной нарушений работы кишечника неорганической природы и приводят к запорам. О роли запоров в развитии колоректального рака говорили ученые из Москвы и Санкт-Петербурга на симпозиуме в уникальном формате гастро-баттла, прошедшем в рамках 112-й Международной весенней сессии национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА при поддержке компании «Валента Фарм». Известные ученые-гастроэнтерологи отстаивали свои точки зрения на то, является ли запор причиной рака кишечника.

К. А. Шемеровский, д.м.н., проф., зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К. М. Быкова Института экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург), обратил внимание коллег на вредную привычку подавлять позывы к дефекации, что, по мнению доктора, приводит к запорам и грозит развитием колоректального рака. В качестве примеров эксперт привел ряд исследований, которые доказывают, что запоры в 1,5–4,0 раза повышают риски развития рака толстой кишки. «Рак толстой кишки помолодел. В Санкт-Петербурге колоректальный рак лидирует среди онкологических заболеваний: в 2010 году выявляли 2700 новых случаев, в 2015-м выявлено 3654 случая. Самый главный орган выведения токсических и канцерогенных веществ страдает потому, что не уделяется внимание функциональному запору. Индолы, фенолы, скатола, кадаверин (трупный яд) должны выделяться каждые сутки. Кроме того, запор повышает риск возникновения воспалительных заболеваний, болезни Крона, язвенного колита, дивертикулеза, геморроя», — сообщил он.

Эксперт отметил, что ежедневный рацион человека должен включать не менее 500 г овощей и фруктов, которые будут насыщать организм пищевыми волокнами и стимулировать моторику кишечника. А дефекация у здорового человека должна происходить каждое утро сразу же после завтрака.

Обсуждая профилактику и лечение запоров, он напомнил о резолюции экспертного совета, согласно которой при запорах рекомендовано назначать препараты с комплексным механизмом действия, оказывающие нормализующее влияние как на моторику кишечника,

так и на состав и функции его микрофлоры (например, лактитол): «На основе лактитола создан препарат Экспортал® — мягкое слабительное средство, которое не вызывает привыкания и восстанавливает микробиоту через короткоцепочечные жирные кислоты. Он показан при констипации и дисбиозе кишечника». Эксперт напомнил, что при ферментации лактитола выделяется в 10 раз больше важнейшей для клеток кишечника масляной кислоты, имеющей важную роль в профилактике рака, чем при ферментации другого широко применяемого олигосахарида.

Ю. О. Шульпекова, к.м.н., врач при кафедре семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (г. Москва), усомнилась в прямой связи запоров с развитием колоректального рака, однако не исключила вероятность такой связи при развитии определенного типа запоров: «Четкой ассоциации риска колоректального рака с частотой и с наличием запора не найдено. Такая связь вероятна при запоре с замедленным транзитом. А применение пищевых волокон и пребиотиков ассоциировано со снижением риска колоректального рака, вероятнее всего, за счет выработки бутирата — масляной кислоты», — подчеркнула эксперт.

По словам специалиста, если питаться нерационально, без растительных волокон, то в кишечнике будет происходить расслоение плотного слоя слизи, который защищает клетки от воздействия канцерогенов: «Как правило, волокна и пребиотики, в состав которых входит лактитол, быстро наращивают количество лакто-, бифидобактерий и увеличивают концентрацию необходимых короткоцепочечных жирных кислот, особенно масляной, что ускоряет транзит кала в кишечнике и безопасно стимулирует опорожнение кишечника».

Гастро-баттл проходил в интерактивном режиме. Ученые не пришли к единому мнению о том, является ли запор провоцирующим фактором колоректального рака, однако пришли к общему выводу о том, что клетчатка и обладающий клетчаткоподобным действием лактитол полезны для предупреждения запоров.



Профилактика осложнений тонкокишечного J-образного резервуара

А. О. Атрощенко, к.м.н., зав. отделением колопроктологии

М. А. Данилов, к.м.н., с.н.с. отделения колопроктологии

З. М. Абдулатипова, к.м.н., научный сотрудник отделения колопроктологии

С. В. Поздняков, врач-колопроктолог отделения колопроктологии

И. А. Долгопят, врач-колопроктолог отделения колопроктологии

А. В. Тетерин, врач-колопроктолог отделения колопроктологии

С. М. Чудных, д.м.н., проф., зам. главного врача по хирургии

Г. С. Михайлянц, д.м.н., проф., в.н.с. отделения колопроктологии

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Prevention of complications of intestinal J-pouch reservoir

A. O. Atroschenko, M. A. Danilov, Z. M. Abdulatipova, S. V. Pozdnyakov, I. A. Dolgopyatov, A. V. Teterin, S. M. Chudnikh, G. S. Mikhaylyants
Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

Первая колпроктэктомия с формированием тазового тонкокишечного резервуара была выполнена в 1970 году. С тех пор техника операции была тщательно отработана и в настоящий момент является золотым стандартом в хирургическом лечении язвенного колита и семейного аденоматозного полипоза. Эта операция позволяет повысить качество жизни пациентов, избавляя их от необходимости формирования постоянной илеостомы, улучшая психоэмоциональную, социальную и физическую реабилитацию больных. Тем не менее это вмешательство сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений. Нарушение функционирования тазового резервуара, а также присоединение инфекции являются грозными осложнениями, значительно ухудшающими качество жизни пациента. Хирурги, выполняющие данный вид операций, вынуждены сталкиваться с рядом интраоперационных и послеоперационных осложнений, которые требуют повторных вмешательств. Целью исследования является улучшение результатов лечения больных с тонкокишечным резервуаром. Проведен обзор и анализ литературы по данной проблеме. Успешный результат при выполнении колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара зависит от тщательного предоперационного планирования, опыта хирурга, профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: колпроктэктомия, осложнения тонкокишечного резервуара.

Summary

The first colproctectomy with the formation of a pelvic intestinal reservoir was performed in 1970. Since then, the technique has been thoroughly tested and currently it is the gold standard in the surgical treatment of ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. This operation allows to improve the quality of patients' life, reducing the need to form a permanent ileostomy, improving the psychomotional, social and physical rehabilitation of patients. However, this intervention is associated with a high risk of postoperative complications. Impairment of the the pelvic reservoir functioning, as well as the addition of infection, are terrible complications that significantly worsen the patient's quality of life. Surgeons performing this type of surgery have to face a number of intraoperative and postoperative complications that require repeated interventions. The aim of the study is to improve the results of treatment of patients with the small bowel reservoir. A review and analysis of the literature is performed in this issue. Successful results of performing colproctectomy with the formation of a pelvic enteric reservoir depend on careful preoperative planning, experience of the surgeon, prevention of intra- and postoperative complications.

Key words: colproctectomy, J-pouch disorders.

Введение

Первая колпроктэктомия с формированием тазового тонкокишечного резервуара была впервые описана хирургами Parks и Nicholls в 1978 году [1]. В первом описании операции колпроктэктомия выполнялась с демукозацией анального канала, а тонкокишечный резервуар формировался вручную из трех петель подвздошной кишки — S-образный резервуар. С тех пор техника была оптимизирована и претерпела ряд важных изменений. В настоящий момент демукозация анального канала не выполняется, поскольку в этой области находится рецепторный аппарат, отвечающий за ряд важных функций в процессе анальной континенции. В современном исполнении для формирования резервуаро-анального анастомоза оставляют 2,5–3,0 см слизистой над

зубчатой линией для обеспечения оптимального функционального результата. Также претерпела изменение и методика формирования тонкокишечного резервуара: если первый резервуар формировался из трех петель подвздошной кишки (S-образный), то в настоящий момент предпочтение отдают J-образному резервуару, сформированному из двух петель подвздошной кишки. Преимущество J-образного резервуара заключается в технической простоте его формирования наряду с высоким функциональным результатом [2, 3]. В настоящее время колпроктэктомия с формированием тазового тонкокишечного резервуара является стандартом хирургического лечения язвенного колита (ЯК) и семейного аденоматозного полипоза (САП). Эта операция позво-

ляет повысить качество жизни пациентов, избавляя их от необходимости формирования постоянной илеостомы, улучшая психоэмоциональную, социальную и физическую реабилитацию больных.

Тем не менее колопроктэктомия с формированием тазового резервуара является технически сложной операцией, имеющей ряд серьезных осложнений. Одним из таких осложнений является дисфункция тазового резервуара, обусловленная инфицированием, механическим нарушением пассажа кишечного содержимого (спайки, стриктуры и др.), проявлениями болезни Крона. Поэтому очень важно на предоперационном этапе проводить тщательное планирование, обследование пациентов и разъяснение им всех особенностей, связанных с операцией и реабилитацией.

Целью данной работы является прогнозирование и профилактика осложнений колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара, с которыми сталкиваются пациенты и хирурги в своей практики.

Интраоперационные технические сложности при формировании тазового резервуара

Одной из важнейших интраоперационных проблем при формировании тазового резервуара является мобилизация подвздошной кишки с сохранением ее кровоснабжения, чтобы резервуар свободно без натяжения достигал полости малого таза, где формируется резервуаро-анальный анастомоз.

Натяжение при формировании резервуаро-анального анастомоза

Формирование резервуаро-анального анастомоза должно выполняться в отсутствии натяжения, иначе это может привести к несостоятельности анастомоза с последующим развитием стриктуры, свищей и тазового сепсиса. Критически важным показателем в данной ситуации является длина верхней брыжеечной артерии (ВБА). Оптимально, когда резервуар свободно низводится в полость малого таза с сохранением адекватного кровоснабжения стенки кишки. В момент формирования тазового резервуара определить достаточность длины низводимого кондунта в полость таза можно с помощью простого приема: нижний полюс резервуара должен свободно достигать точки, расположенной на 6 см дистальнее лобкового симфиза [4]. Чаще всего данная ситуация возникает при формировании тазового резервуара ручным способом [5]. Чтобы избежать натяжения, в данном случае можно использовать следующие технические приемы:

- мобилизацию медиального листка брюшины подвздошной кишки в направлении к связке Трейца;
- формирование послабляющих поперечных разрезов брыжейки подвздошной кишки в лестничном порядке (позволяет удлинить на 1–2 см);
- пересечение терминальных тонкокишечных ветвей верхней брыжеечной артерии с сохранением аркадного кровотока (возможно удлинение на 2–5 см), см. рис. [6, 7, 8].

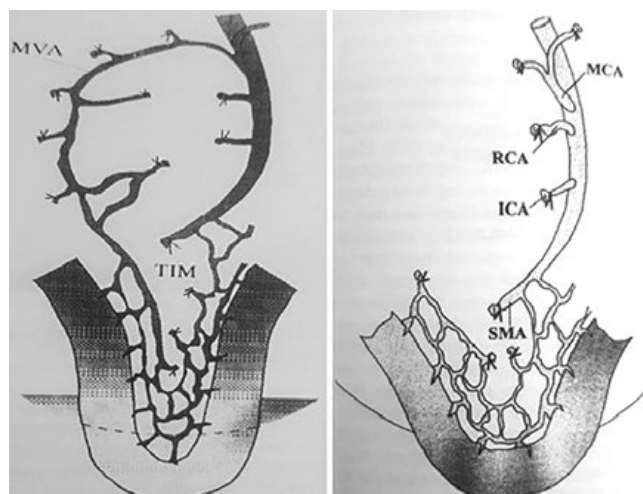


Рисунок. Методика перевязки терминальных ветвей верхней брыжеечной артерии с сохранением аркадного кровотока для устранения натяжения брыжейки подвздошной кишки (MCA — средняя колитическая артерия, RCA — правая колитическая артерия, ICA — подвздошно-ободочная артерия, SMA — верхняя брыжеечная артерия, MVA — краевая артерия, соединяющая правую ветвь средней колитической артерии с аркадой артерией подвздошной кишки, TIM — краевая аркада артерий подвздошной кишки).

Технические сложности при формировании тонкокишечного резервуара с помощью сшивающих аппаратов

Наиболее популярной техникой формирования тонкокишечного резервуара является сшивание двух петель подвздошной кишки по типу «бок в бок» с помощью линейного двух- или трехрядного сшивающего аппарата, который осуществляет анастомозирование двух фрагментов кишки и прорезание ткани между линиями аппаратного шва [9, 10, 11]. В данном случае аппарат может недожать скрепки или прорезать ткань из-за несоответствия ее толщины и глубины закрытия скрепок. После формирования резервуара обязательно проводится контроль на герметичность швов, а также контроль гемостаза из линии аппаратного шва. Герметичность проверяется с помощью введения в полость резервуара раствора бетадина, а при выявлении кровотечения из линии аппаратного шва оно останавливается с помощью обвивного шва. После формирования резервуара обязательно наложение серозно-мышечных укрепляющих швов в месте пересечения аппаратной линии шва и у края аппаратного шва (верхушка резервуара). Также технические проблемы могут возникнуть при пересечении культи прямой кишки на уровне мышц тазового дна: нередко сшивающие аппараты могут недожать скрепки, или скрепки могут прорезаться, что приводит к появлению негерметичности в культе. Поскольку аппарат накладывается в самой низкой точке прямой кишки и переложить его не представляется возможным, в данной ситуации приходится прибегать к формированию ручного обвивного шва на культю прямой кишки. После формирования резервуаро-анального анастомоза с помощью циркулярного сшивающего аппарата необходимо проведение второго контроля на герметичность: воздушная проба и водная

проба с раствором бетадина. Если при проведении теста отмечается негерметичность линии анастомоза, необходимо дополнительно герметизировать ее ручным серозно-мышечными швами, иначе могут развиваться тазовый сепсис и стриктура анастомоза.

Вовлечение стенки влагища в резервуаро-анальный анастомоз

У женщин при формировании резервуаро-анального анастомоза необходимо четко контролировать переднюю стенку анастомоза во избежание попадания в линию шва задней стенки влагища. Если в процессе формирования анастомоза произошел захват задней стенки влагища, то необходимо разобщить анастомоз, восстановить целостность задней стенки влагища и вновь сформировать резервуаро-анальный анастомоз.

Послеоперационные осложнения

Кровотечение в послеоперационном периоде. После формирования резервуара необходимо проверить линию аппаратного шва, если выявляется кровотечение, необходимо прошить данный участок. Кровотечение из резервуара в послеоперационном периоде можно попытаться остановить орошением резервуара гемостатических растворов или холодным физиологическим раствором через установленный катетер Фоллея. При повторяющихся кровотечениях из резервуара необходимо выполнить эндоскопическую ревизию резервуара и оросить его холодным физиологическим раствором с добавлением адреналина — этот прием, как правило, позволяет остановить кровотечения [12]. Также при неэффективности вышеописанных методов можно использовать точечное прижигание (коагуляцию) сосуда во время эндоскопического исследования резервуара. Если кровотечение не удастся остановить, необходимо выполнять повторную операцию с остановкой кровотечения путем прошивания ручным швом зоны кровотечения.

Тонкокишечная непроходимость. Развитие тонкокишечной непроходимости — одно из самых частых послеоперационных осложнений после колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара, составляет порядка 10–25 % от всех послеоперационных осложнений [13, 14]. Большинство случаев поддаются консервативному лечению, которое заключается в назогастральной интубации, инфузионной терапии с коррекцией водно-электролитных нарушений, выполнении очистительных клизм через илеостому. Однако приблизительно в 25 % случаев приходится прибегать к повторному оперативному лечению [14]. Большинство случаев тонкокишечной непроходимости в послеоперационном периоде связано с наличием спаек [14, 15]. При необходимости хирургического лечения, адгезиолизис необходимо проводить крайне прецизионно, чтобы

не повредить тазовый резервуар. В противном случае это может привести к развитию тазового сепсиса.

Крайне редко развитие тонкокишечной непроходимости может быть вызвано перегибом приводящей петли тонкой кишки к резервуару или ее инвагинацией в полость резервуара. Это осложнение можно диагностировать при помощи эндоскопического исследования резервуара [16]. В данной ситуации можно прибегнуть к попытке эндоскопической дилатации приводящей петли тонкой кишки. В случае неэффективности баллонной дилатации необходимо выполнение повторного хирургического лечения, которое заключается в резекции участка перегиба тонкой кишки или фиксации приводящей петли и резервуара к передней брюшной стенке для профилактики рецидива инвагинации.

Тазовый абсцесс. Тазовый сепсис диагностируют почти у 25 % пациентов после формирования тонкокишечного резервуара. Причиной чаще всего является несостоятельность резервуаро-анального или тонкокишечного анастомоза [17]. Гнойно-септические осложнения являются наиболее частой причиной, приводящей к дисфункции тазового резервуара и необходимости его удаления. У пациентов с развитием тазового сепсиса отмечаются следующие симптомы: выраженные боли в нижних отделах живота, часто отдающие в поясницу или крестцовую область, нарушение мочеиспускания (чаще задержка), гектическая лихорадка, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, водно-электролитные и белково-энергетические нарушения. Тем не менее в редких случаях симптомы могут быть смазаны на фоне проводимой инфузионной и антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде и проявляться в виде частого жидкого стула или отсутствием стула. Наибольшую диагностическую ценность в диагностике тазового абсцесса имеют компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, которые помогают визуализировать абсцесс полости таза и могут выявить несостоятельность межкишечного анастомоза.

Лечение тазового абсцесса заключается в его дренировании: либо транскутанно под ультразвуковым контролем, либо хирургическим путем в полость абсцесса. Пациенту назначают антибактериальную и инфузионную терапию. В полость тонкокишечного резервуара необходимо установить дренажную трубку для его адекватной санации. По возможности следует избегать дренирования полости абсцесса через промежность или влагище, так как это может привести к формированию хронических тазовых свищей.

Выбор методики хирургического лечения пациентов с несостоятельностью резервуарного анастомоза и тазовым абсцессом зависит от их общего состояния. Вариантами лечения могут быть: от малоинвазивного дренирования под УЗ-наведением через переднюю брюшную стенку до эндоскопического дренирования или экстирпации резервуара (при тотальной несостоятельности швов резервуара или резервуаро-анального

анастомоза. Также абсцесс может самопроизвольно дренироваться в полость резервуара, в данном случае высока вероятность развития стриктуры в этой области, что требует регулярного наблюдения за пациентом в послеоперационном периоде и проведения повторных эндоскопических бужирований стриктуры. Раннее выявление тазового абсцесса, своевременное и полноценное лечение в большинстве случаев позволяют сохранить тазовый резервуар и его функцию. Позднее выявление приводит к развитию рубцового процесса и промежностных свищей, что с высокой вероятностью потребует экстирпации резервуара [17]. Тяжелое состояние пациента с нестабильной гемодинамикой и явлениями сепсиса диктуют необходимость повторного хирургического вмешательства с ревизией органов брюшной полости, ее санации и дренирования, формирования отключающей резервуар илеостомы. При этом частота экстирпации резервуара может достигать 40 % [18].

Неполные внутренние резервуарные свищи. Данные осложнения встречаются в 2–8 % случаев и связаны с несостоятельностью анастомоза, что, в свою очередь, приводит к формированию слепого затека [19, 20, 21, 22]. Неполные внутренние свищи резервуара могут протекать бессимптомно, быть случайной находкой при рентгенологическом исследовании резервуара или проявляться болевым симптомом, нарушением функции резервуара, сепсисом. Большинство из них закрывается самостоятельно на фоне отключающей илеостомы. При диагностировании слепого затека, связанного с резервуаром, приходится откладывать время до закрытия отключающей илеостомы максимально (до 6 месяцев). Через 6 месяцев илеостома может быть закрыта, если свищевой ход не определяется по данным рентгенологического исследования с контрастом или его размеры не увеличились за это время. Считается, что при наличии слепого свищевого хода через 6 месяцев вокруг него образуется плотная фиброзная капсула и закрытие илеостомы не приведет к развитию тазового абсцесса и сепсиса. Также при выявлении слепого свищевого хода в ходе эндоскопического исследования резервуара можно выполнить его абляцию и задержать время до закрытия илеостомы [19, 20, 23]. Если у пациента не удастся закрыть слепой свищевой ход из резервуара и после закрытия илеостомы отмечаются явления тазового сепсиса, следует рассмотреть возможность повторного хирургического вмешательства с перестроением резервуара.

Воспаление резервуара и слизистой анального канала. Развитие воспаления, обусловленного обострением ЯК, в остатке слизистой прямой кишки (1–2 см) встречается в 2–6 % случаев после колпроктэктомии с формированием тазового резервуара [24, 25]. Развитие воспаления в резервуаре наблюдается чаще при воспалении остатка слизистой прямой кишки [26]. Лечение воспаления слизистой прямой кишки заключается в назначении микроклизм с преднизолоном или препаратов 5-АСК, хотя иногда встречается рефрактерное к лекарственному лечению течение и требу-

ется хирургическое вмешательство [27]. В данном случае хирургическое лечение будет заключаться в демуккозации анального канала [28].

Неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара при отсутствии несостоятельности анастомоза, стриктуры или абсцесса встречается в 40–70 % случаев в отсроченном послеоперационном периоде [29, 30, 31, 32]. Частота данного осложнения увеличивается со временем наблюдения за пациентом. Причиной данного воспаления в большинстве случаев является синдром избыточного бактериального роста в результате ретроградного заселения флоры из анального канала и перианальной области [32, 33, 34]. Диагностические критерии неспецифического воспаления слизистой тонкокишечного резервуара заключаются в появлении клинических симптомов (учащение дефекации в дневное и ночное время, тенезмы, появление прожилок крови в стуле, боли в области промежности и нижних отделах живота, учащенное мочеиспускание, субфебрильная температура, общая слабость) и эндоскопических проявлений (рыхлая, легко травмируемая воспаленная слизистая резервуара, усиление сосудистого рисунка, наложение бактериальных пленок на стенке резервуара), подтвержденных морфологическим исследованием [35]. Гистологическое исследование может выявить атрофию ворсинок, явления острого или хронического воспаления, наличие крипт-абсцессов, изъязвление слизистой. С целью оценки выраженности воспаления используется специальная шкала Pouchitis Disease Activity Index, включающая клинические проявления, эндоскопические и гистологические характеристики [37].

Лечение резервуарита заключается в назначении антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин 250 мг два раза в день и метронидазол по 500 мг три раза в день) в течение 10 дней. При персистирующем течении назначают амоксициллина клавуланат, препараты 5-АСК и местно — микроклизмы с преднизолоном (30 мг преднизолона два раза в день) [38]. Также возможно назначение пробиотиков и энтеропротекторов — ребамипида, но их применение должно быть длительным — 2–3 месяцев [39, 40]. Примерно 40 % острых резервуаритов протекают без рецидива воспаления. Однако в 60 % случаев воспаление носит рецидивирующий характер и проявляется несколько раз в год; у 10–30 % пациентов развивается хронический персистирующий резервуарит [41, 42]. К счастью, большинство пациентов с хроническим персистирующим резервуаритом хорошо отвечают на антибактериальную терапию цiproфлоксацином, местную инфузию стероидных препаратов, иммуносупрессивную терапию [36, 43, 44]. При резистентном к лекарственной терапии резервуарите изредка приходится прибегать к удалению резервуара.

Воспаление в приводящей тонкой кишке встречается в 1–4 % случаев. Лечение также заключается в назначении антибактериальных препаратов (ципрофлоксацина, метронидазола) сроком от 4 до 6 недель. При неэффективности антибактериальной терапии к лечению добавляют короткий курс стероидных препаратов или назначение биологической терапии [44].

Синдром раздраженного резервуара. Данный синдром является редким функциональным нарушением, напоминающий своим течением синдром раздраженного кишечника (СРК) [25]. Он характеризуется увеличением частоты стула, тенезмами, болями в нижних отделах живота, но при обследовании не соответствует критериям резервуарита и воспалению слизистой анального канала. Такие симптомы, как тошнота, рвота, потеря веса, прожилки крови в стуле, гипертермия, анемия, не соответствуют синдрому раздраженного резервуара.

Лечение синдрома раздраженного резервуара заключается в подборе диеты с низким содержанием жиров, углеводов, отказе от молочных продуктов, назначении антибактериальных препаратов, спазмолитических препаратов, противодиарейных средств, в особых случаях — антидепрессантов [46].

Стриктура резервуаро-анального анастомоза. Данное осложнение встречается в 10–17 % случаев и проявляется через 6–9 месяцев после формирования резервуаро-анального анастомоза [47, 48]. Ручное формирование резервуара без использования сшивающих аппаратов приводит к увеличению числа стриктур [48]. Разница в диаметре циркулярного аппаратного анастомоза (28–29 против 31–33 мм) не влияет на частоту развития стриктур [49]. Нефиброзные стриктуры (за счет отека) хорошо лечатся с помощью бужирования. Фиброзные стриктуры часто связаны с осложнениями в послеоперационном периоде (несостоятельность, тазовый абсцесс, свищи) и в большинстве случаев требуют повторных хирургических вмешательств. При наличии стриктуры самого резервуара следует исключить у пациента болезнь Крона.

Мягкие стриктуры лечатся с помощью повторных сеансов бужирования [50]. Рефрактерные к бужированию стриктуры и фиброзные стриктуры лечатся путем иссечения рубцовой ткани и закрытием дефекта перемещенным слизистым лоскутом. Иногда приходится прибегать к трансанальному переформированию циркулярного резервуаро-анального анастомоза [51]. Также для стриктуропластики можно применить метод трансанальной пластики по Heineke-Mikulicz [52]. Иногда приходится проводить интубацию резервуара для его санации от кишечного содержимого. В запущенных случаях выполняют экстирпацию резервуара с формированием постоянной илеостомы.

Выпадение слизистой из резервуара. Пропалс и выпадение слизистой резервуара является редким осложнением (0,3 % случаев) и не имеет предрасполагающих факторов. Чаще происходит в течение первых двух лет после формирования резервуара [54]. Пациенты предъявляют жалобы на затруднение дефекации, боли в области ануса, чувство инородного тела в перианальной области. Выпадение слизистой лечится путем местного ее иссечения. При полнослойном пролапсе (выпадение всей стенки резервуара) чаще требуется хирургическое лечение с фиксацией резервуара к передней брюшной стенке или фиксация его полипропиленовой сеткой к крестцу [55].

Резервуаро-влагалищный свищ. Данное осложнение является редким и встречается в 3,3–15,8 % случаев от всех послеоперационных осложнений. Чаще всего причиной является формирование абсцесса или гематомы между резервуаром и стенкой влагалища, болезнь Крона в резервуаре, тазовый сепсис или техническая ошибка в момент формирования анастомоза — втягивание задней стенки влагалища [56, 57, 58]. Наиболее характерными симптомами являются дискомфорт, рецидивирующие вагинальные и мочевого инфекции, выделение кишечного содержимого из влагалища. Диагностика данного осложнения заключается в выполнении резервуарографии с водорастворимым контрастным препаратом, иногда в диагностике помогают трансвагинальное УЗИ, МРТ малого таза или фистулография.

Метод лечения зависит от уровня внутреннего отверстия свищевого хода, наличия рубцовой ткани, предыдущих хирургических вмешательств. Свищи, которые появляются через несколько лет после формирования тазового резервуара, чаще имеют короткий ход канала и открываются на передней поверхности циркулярного резервуаро-анального анастомоза в области скрепленного шва и обусловлены медленным прорезыванием скрепок [59]. Лечение при коротком свищевом ходе с низким расположением внутреннего отверстия лучше всего лечить методикой «перемещенного лоскута» как трансанальным, так и трансвагинальным доступом. При наличии признаков активного воспаления вокруг свища или наличии небольшого абсцесса рекомендуется выполнить установку через свищевой ход дренажа — сетона. В последующем после стихания воспалительных изменений сетон удаляется, и применяется методика «перемещенного лоскута» для устранения свища. Одним из вариантов лечения транссфинктерных свищей может быть перевязка свищевого хода в межсфинктерном пространстве — LIFT (ligation of intrasphincteric fistula tract). При наличии септического состояния пациенту назначается антибактериальная, инфузионная дезинтоксикационная терапия. В тяжелых клинических ситуациях приходится формировать отключающую илеостому для уменьшения воспалительных изменений в резервуаре и контроля септического состояния пациента [50]. Реконструкция резервуара может быть использована в качестве запасного варианта при неэффективности вышеописанных методов лечения. Приблизительно у 50 % пациентов после успешного лечения резервуаро-влагалищных свищей в последующем наблюдаются рецидивы, что требует зачастую удаления резервуара и формирования постоянной или континентной илеостомы [60, 61].

Болезни Крона тонкокишечного резервуара. У небольшой когорты пациентов после выполнения колпроктэктомии с формированием тазового тонкокишечного резервуара в последующем диагностируют болезнь Крона (БК). При этом поражаться могут как сам резервуар, так и приводящая петля тонкой кишки и вышележащие отделы желудочно-кишечного тракта [62]. При высокой

активности БК в резервуаре чаще всего развивается его дисфункция за счет рубцово-воспалительных изменений стенки [63]. Лечение данного осложнения заключается в назначении биологической иммуносупрессивной терапии, что позволяет сохранить функцию тонкокишечного резервуара [44,64].

Развитие рака в тонкокишечном резервуаре. Злокачественная трансформация происходит в остатке слизистой прямой кишки, с которой формируется резервуаро-анальный анастомоз. Данное осложнение — весьма редкое, в литературе описано порядка 50 случаев [65]. Мукоэктомия не предотвращает развитие рака в данной анатомической области. Риск злокачественной трансформации увеличивается при наследственном анамнезе и хроническом воспалении слизистой прямой кишки в области резервуаро-анального анастомоза [66].

Реконструкция тонкокишечного резервуара. Приблизительно у 2–5 % пациентов с тазовым резервуаром отмечается неудовлетворительная его функция [67]. Показания к реконструкции анастомоза можно разделить на две группы: механические и инфекционно-воспалительные. Механические причины включают слишком длинную эфферентную петлю кишки или маленький по объему резервуар, гипермобильную афферентную петлю тонкой кишки (что может привести к закрытию просвета анастомоза), протяженный стеноз резервуара, деформацию резервуара или инвагинацию приводящей петли. Инфекционно-воспалительные причины включают воспаление оставленной слизистой прямой кишки, развитие неполных свищей. Чаще всего уменьшение размера резервуара связано с хроническим воспалением, тазовым сепсисом и другими гнойно-септическими осложнениями.

Перед планированием оперативного лечения с реконструкцией резервуара необходимо провести тщательное планирование, изучить длину оставшейся тонкой кишки, оценить по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии состояние резервуара, окружающих органов и тканей. Пациенту следует объяснить возможные результаты и предупредить о вероятности формирования постоянной илеостомы. При развитии выраженного фиброза в полости малого таза перед операцией необходимо обсудить возможность установки мочеточниковых катетеров для предотвращения их повреждения в ходе вмешательства. При реконструкции следует выполнить тщательный и максимально аккуратный адгезиолизис. При выполнении мукоэктомии анального канала следует сохранять элементы сфинктерного аппарата и с максимальной аккуратностью использовать высокоэнергетические устройства с целью предотвращения развития анальной инконтиненции, по возможности применять острый, «холодный» метод диссекции. Реконструкция резервуара должна всегда сопровождаться формированием превентивной илеостомы. У тщательно отобранных пациентов повторная операция с доскональным предо-

перационным планированием и высокой хирургической техникой позволяет сохранить хорошие функциональные результаты после реконструктивной операции [68].

Когда необходимо формировать постоянную илеостому?

При неудовлетворительной функции тонкокишечного резервуара и невозможности выполнения его реконструкции следует выполнять формирование постоянной концевой илеостомы. Если тонкокишечный резервуар имеет удовлетворительное состояние, то он может быть использован для формирования континентной илеостомы [69, 70].

Оставление нефункционирующего резервуара

У отдельных групп пациентов, находящихся в терминальном состоянии (тяжелый сепсис, полиорганная недостаточность, тяжелая сердечно-сосудистая или почечная недостаточность и др.), резервуар может быть оставлен отключенным от пассажа кишечного содержимого. При нефункционирующем в течение длительного времени резервуаре за пациентом устанавливается тщательное наблюдение в послеоперационном периоде, чтобы своевременно выявлять воспалительные изменения и злокачественную трансформацию.

Функциональные нарушения тазового тонкокишечного резервуара в отдаленном периоде

Среди отдаленных функциональных нарушений принято выделять: учащение дефекации, анальную инконтиненцию различных степеней, энкопрез, потребность в постоянном повседневном использовании прокладок в дневное и ночное время, а также использование антидиарейных препаратов. Средняя частота стула составляет 6 (± 2) раз за световой день, и 1 (± 1) — ночной стул. Необходимость в приеме противодиарейных препаратов и загустителей стула уменьшается с течением времени. Порядка 89 % пациентов имеют удовлетворительную функцию держания в течение дня, в вечернее время у 30 % отмечаются различные расстройства держания стула и газов. Из этих пациентов порядка 94 % удовлетворены функцией резервуара и только 6 % хотели бы его изменить [71]. Имеются различия в функциональном плане у пациентов с сформированным аппаратным резервуаро-анальным анастомозом и ручным. Недержание жидкого стула отмечено у 27,0 % пациентов и отмечено более часто у больных с формированием ручного анастомоза: 29,4 против 22,1 %. Энкопрез в дневное время происходит у 18,8 % пациентов и у 22,8 % пациентов — в ночное. Однако подтекание каловых масс в ночное время происходило чаще у пациентов с ручными анастомозами: 29,8 против 16,8 %. Аноректальные физиологические измерения демонстрируют значительное сокращение отдыха и давление сдавливания в группе ручных анастомозов: 13,4 и 14,4 мм рт. ст. соответственно. При

постоянном наблюдении в течение длительного времени общая удовлетворенность результатами и функциями резервуара в течение 5, 10, 15 и 20 лет составляет 96, 93, 92 и 92 % соответственно. Увеличивается средняя частота стула в дневное время — от 5–7 до 1 раза до 6–4 через 20 лет, а также увеличивается ночью (от 1 до 2). Частота дневного недержания увеличивается с 5 до 11 % в течение дня и от 12 до 21 % в ночное время. Качество жизни осталось неизменным, и 92 % пациентов остались довольны результатами операции [72]. Методика выполнения хирургического вмешательства также влияет на отдаленные функциональные результаты. Формирование аппаратного анастомоза более распространено при лапароскопических операциях: 91,4 против 54,9%. Частота стула в дневное время более 6 раз встречается у 32,8% пациентов, оперированных лапароскопическим способом, и у 49,4% при открытых операциях. В ночное время частота стула более 2 раз отмечена у 13,8% пациентов, оперированных лапароскопическим способом, и у 30,6% — открытым, что показывает значительно лучшие показатели у лапароскопических операций. Данные исследований показывают, что функциональные результаты при выполнении лапароскопических операций с формированием аппаратного резервуаро-анального анастомоза лучше по сравнению с открытыми операциями и ручным анастомозом [73].

Заключение

Точное планирование на предоперационном этапе, знание техники формирования тонкокишечного резервуара позволяют значительно сократить количество периоперационных осложнений, добиться у пациентов хороших функциональных результатов, а следовательно, и достичь эффективной социальной реабилитации.

Список литературы

1. Parks A.G., Nicholls R.J. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. // *BMJ*. — 1978; 2 (6130): 85–88. [PMC free article] [PubMed]
2. Heald R.J., Allen D.R. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. // *Br J Surg*. 1986; 73 (7): 571–572. [PubMed]
3. Johnston D., Holdsworth P.J., Nasmyth D.G. Preservation of the entire anal canal in conservative proctocolectomy for ulcerative colitis: a pilot study comparing end-to-end ileo-anal anastomosis without mucosal resection with mucosal proctectomy and endo-anal anastomosis. // *Br J Surg*. 1987; 74 (10): 940–944. [PubMed]
4. Smith L., Friend W.G., Medwell S.J. The superior mesenteric artery. The critical factor in the pouch pull-through procedure. // *Dis Colon Rectum*. 1984; 27 (11): 741–744. [PubMed]
5. Browning S.M., Nivatvongs S. Intraoperative abandonment of ileal pouch to anal anastomosis. // *The Mayo Clinic experience J Am Coll Surg* 1998; 186:4441–445, discussion 445–446 [PubMed]
6. Metcalf D.R., Nivatvongs S., Sullivan T.M., Suwanthanma W. A technique of extending small-bowel mesentery for ileal pouch-anal anastomosis: report of a case. // *Dis Colon Rectum*. 2008; 51 (3): 363–364. [PubMed]
7. Thirlby R.C. Optimizing results and techniques of mesenteric lengthening in ileal pouch-anal anastomosis. // *Am J Surg*. 1995; 169 (5): 499–502. [PubMed]
8. Uraiqat A.A., Byrne C.M., Phillips R.K. Gaining length in ileal-anal pouch reconstruction: a review. // *Colorectal Dis*. 2007; 9 (7): 657–661. [PubMed]
9. Mc Courtney J.S., Finlay I.G. Totally stapled restorative proctocolectomy. // *Br J Surg*. 1997; 84 (6): 808–812. [PubMed]
10. Kirat H.T., Remzi F.H., Kiran R.P., Fazio V.W. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. // *Surgery* — 2009. — 146:723–729, discussion 729–730 [PubMed]
11. Martin S.T., Tevlin R., Heeney A., Peirce C., Hyland J.M., Winter D.C. How I do it: the stapled ileal J pouch at restorative proctocolectomy. // *Tech Coloproctol* — 2011; 15 (4): 451–454. [PubMed]
12. Lian L., Serclova Z., Fazio V.W., Kiran R.P., Remzi F., Shen B. Clinical features and management of postoperative pouch bleeding after ileal pouch-anal anastomosis (IPAA). // *J Gastrointest Surg* — 2008; 12 (11): 1991–1994. [PubMed]
13. Erkek A.B., Remzi F.H., Hammel J.P., Akyuz M., Fazio V.W. Effect of small bowel obstruction on functional outcome and quality of life in patients with ileal pouch-anal anastomosis: 10-year follow-up study. // *J Gastroenterol Hepatol*. — 2008; 23 (1): 119–125. [PubMed]
14. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. // *Ann Surg*. 1995; 222 (2): 120–127. [PMC free article] [PubMed]
15. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. // *Br J Surg*. 1998; 85 (6): 800–803. [PubMed]
16. Kirat H.T., Kiran R.P., Remzi F.H., Fazio V.W., Shen B. Diagnosis and management of afferent limb syndrome in patients with ileal pouch-anal anastomosis. // *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (6): 1287–1290. [PubMed]
17. Kirat H.T., Remzi F.H., Shen B., Kiran R.P. Pelvic abscess associated with anastomotic leak in patients with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA): transanastomotic or CT-guided drainage? // *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26 (11): 1469–1474. [PubMed]
18. Scott N.A., Dozois R.R., Beart R.W., Pemberton J.H., Wolff B.G., Ilstrup D.M. Postoperative intra-abdominal and pelvic sepsis complicating ileal pouch-anal anastomosis. // *Int J Colorectal Dis*. 1988; 3 (3): 149–152. [PubMed]
19. Swain B.T., Ellis C.N. Fibrin glue treatment of low rectal and pouch-anal anastomotic sinuses. // *Dis Colon Rectum*. 2004; 47 (2): 253–255. [PubMed]
20. Ahmed Ali U., Shen B., Remzi F.H., Kiran R.P. The management of anastomotic pouch sinus after IPAA. // *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (5): 541–548. [PubMed]
21. Nyam D.C., Wolff B.G., Dozois R.R., Pemberton J.H., Mathison S.M. Does the presence of a pre-ileostomy closure asymptomatic pouch-anastomotic sinus tract affect the success of ileal pouch-anal anastomosis? // *J Gastrointest Surg*. 1997; 1 (3): 274–277. [PubMed]
22. Whitlow C.B., Opelka F.G., Gathright J.B. Jr., Beck D.E. Treatment of colorectal and ileoanal anastomotic sinuses. // *Dis Colon Rectum*. 1997; 40 (7): 760–763. [PubMed]
23. Akbari R.P., Madoff R.D., Parker S.C. Anastomotic sinuses after ileoanal pouch construction: incidence, management, and outcome. // *Dis Colon Rectum*. 2009; 52 (3): 452–455. [PubMed]
24. Wu B., Lian L., Li Y. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. // *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (2): 404–410. [PubMed]
25. Shen B., Achkar J.P., Lashner B.A. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J*. // *Gastroenterol*. 2002; 97 (4): 972–977. [PubMed]
26. Hashimoto T., Itabashi M., Ogawa S. Treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. // *Surg Today*. 2014; 44 (9): 1730–1734. [PubMed]
27. Shen B., Lashner B.A., Bennett A.E. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. // *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (8): 1527–1531. [PubMed]
28. Fazio V.W., Tjandra J.J. Transanal mucosectomy ileal pouch advancement for anorectal dysplasia or inflammation after restorative proctocolectomy. // *Dis Colon Rectum*. 1994; 37 (10): 1008–1011. [PubMed]
29. Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G., Larson D.R., Crownhart B.S., Dozois R.R. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. // *Br J Surg*. 2007; 94 (3): 333–340. [PubMed]
30. Hurst R.D., Molinari M., Chung T.P., Rubin M., Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. // *Arch Surg* 1996; 131:5497–5500, discussion 501–502 [PubMed]
31. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. // *Br J Surg*. 1998; 85 (6): 800–803. [PubMed]

32. Penna C., Dozois R., Tremaine W. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. // *Gut*. 1996; 38 (2): 234–239. [PMC free article] [PubMed]
33. Shen B., Remzi F.H., Brzezinski A. Risk factors for pouch failure in patients with different phenotypes of Crohn's disease of the pouch. // *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14 (7): 942–948. [PubMed]
34. Kuisma J., Järvinen H., Kahri A., Färkkilä M. Factors associated with disease activity of pouchitis after surgery for ulcerative colitis. // *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39 (6): 544–548. [PubMed]
35. Zazos P., Saibil F. Inflammatory pouch disease: the spectrum of pouchitis. // *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8739–8752. [PMC free article] [PubMed]
36. Navaneethan U., Shen B. Diagnosis and management of pouchitis and ileoanal pouch dysfunction. // *Curr Gastroenterol Rep*. 2010; 12 (6): 485–494. [PubMed]
37. Sandborn W. J., Tremaine W. J., Batts K. P., Pemberton J. H., Phillips S. F. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. // *Mayo Clin Proc*. 1994; 69 (5): 409–415. [PubMed]
38. Holubar S. D., Cima R. R., Sandborn W. J., Pardi D. S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (6): CD001176. [PubMed]
39. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. // *Gastroenterology*. 2003; 124 (5): 1202–1209. [PubMed]
40. Gosselink M. P., Schouten W. R., van Lieshout L. M., Hop W. C., Laman J. D., Ruseler-van Embden J. G. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. // *Dis Colon Rectum*. 2004; 47 (6): 876–884. [PubMed]
41. Suzuki H., Ogawa H., Shibata C. The long-term clinical course of pouchitis after total proctocolectomy and IPAA for ulcerative colitis. // *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (3): 330–336. [PubMed]
42. Madiba T. E., Bartolo D. C. Pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: incidence and therapeutic outcome. // *JR Coll Surg Edinb*. 2001; 46 (6): 334–337. [PubMed]
43. Viscido A., Kohn A., Papi C., Caprilli R. Management of refractory fistulizing pouchitis with infliximab. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004; 8 (5): 239–246. [PubMed]
44. Ferrante M., D'Haens G., Dewit O. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. // *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16 (2): 243–249. [PubMed]
45. Bell A. J., Price A. B., Forbes A., Cicilitira P. J., Groves C., Nicholls R. J. Pre-pouch ileitis: a disease of the ileum in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. // *Colorectal Dis*. 2006; 8 (5): 402–410. [PubMed]
46. Shen B., Fazio V. W., Remzi F. H., Lashner B. A. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. // *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (12): 2796–2807. [PubMed]
47. Lewis W. G., Kuzu A., Sagar P. M., Holdsworth P. J., Johnston D. Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. // *Dis Colon Rectum*. 1994; 37 (2): 120–125. [PubMed]
48. Prudhomme M., Dozois R. R., Godlewski G., Mathison S., Fabbro-Peray P. Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis. // *Dis Colon Rectum*. 2003; 46 (1): 20–23. [PubMed]
49. Kirat H. T., Kiran R. P., Lian L., Remzi F. H., Fazio V. W. Influence of stapler size used at ileal pouch-anal anastomosis on anastomotic leak, stricture, long-term functional outcomes, and quality of life. // *Am J Surg*. 2010; 200 (1): 68–72. [PubMed]
50. Shen B., Fazio V. W., Remzi F. H. Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures. // *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (12): 2340–2347. [PubMed]
51. Fazio V. W., Tjandra J. J. Pouch advancement and neoileoanal anastomosis for anastomotic stricture and anovaginal fistula complicating restorative proctocolectomy. // *Br J Surg*. 1992; 79 (7): 694–696. [PubMed]
52. Lee S. W., Niec R., Melnitchouk N., Samdani T. Transanal anorectal stricturoplasty using the Heineke-Mikulicz principle: a novel technique. // *Colorectal Dis*. 2016; 18 (1): 101–105. [PubMed]
53. Joyce M. R., Fazio V. W., Hull T. T. Ileal pouch prolapse: prevalence, management, and outcomes. // *J Gastrointest Surg*. 2010; 14 (6): 993–997. [PubMed]
54. Ehsan M., Isler J. T., Kimmins M. H., Billingham R. P. Prevalence and management of prolapse of the ileoanal pouch. // *Dis Colon Rectum*. 2004; 47 (6): 885–888. [PubMed]
55. Changchien E. M., Griffin J. A., Murday M. E., Bossart P. W. Mesh pouch pexy in the management of J-pouch prolapse. // *Dis Colon Rectum*. 2015; 58 (4): e46–e48. [PubMed]
56. Lee P. Y., Fazio V. W., Church J. M., Hull T. L., Eu K. W., Lavery I. C. Vaginal fistula following restorative proctocolectomy. // *Dis Colon Rectum*. 1997; 40 (7): 752–759. [PubMed]
57. Shah N. S., Remzi F., Massmann A., Baixauli J., Fazio V. W. Management and treatment outcome of pouch-vaginal fistulas following restorative proctocolectomy. // *Dis Colon Rectum*. 2003; 46 (7): 911–917. [PubMed]
58. Lolohea S., Lynch A. C., Robertson G. B., Frizelle F. A. Ileal pouch-anal anastomosis-vaginal fistula: a review. // *Dis Colon Rectum*. 2005; 48 (9): 1802–1810. [PubMed]
59. Burke D., van Laarhoven C. J., Herbst F., Nicholls R. J. Transvaginal repair of pouch-vaginal fistula. // *Br J Surg*. 2001; 88 (2): 241–245. [PubMed]
60. Heriot A. G., Tekkis P. P., Smith J. J., Bona R., Cohen R. G., Nicholls R. J. Management and outcome of pouch-vaginal fistulas following restorative proctocolectomy. // *Dis Colon Rectum*. 2005; 48 (3): 451–458. [PubMed]
61. Johnson P. M., O'Connor B. I., Cohen Z., McLeod R. S. Pouch-vaginal fistula after ileal pouch-anal anastomosis: treatment and outcomes. // *Dis Colon Rectum*. 2005; 48 (6): 1249–1253. [PubMed]
62. Garrett K. A., Remzi F. H., Kirat H. T., Fazio V. W., Shen B., Kiran R. P. Outcome of salvage surgery for ileal pouches referred with a diagnosis of Crohn's disease. // *Dis Colon Rectum*. 2009; 52 (12): 1967–1974. [PubMed]
63. Melton G. B., Fazio V. W., Kiran R. P. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. // *Ann Surg*. 2008; 248 (4): 608–616. [PubMed]
64. Shen B., Remzi F. H., Lavery I. C. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn's disease of the ileal pouch. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (5): 519–526. [PubMed]
65. Selvaggi F., Pellino G., Canonico S., Sciaudone G. Systematic review of cuff and pouch cancer in patients with ileal pelvic pouch for ulcerative colitis. // *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20 (7): 1296–1308. [PubMed]
66. Bobkiewicz A., Krokowicz L., Paszkowski J. Large bowel mucosal neoplasia in the original specimen may increase the risk of ileal pouch neoplasia in patients following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. // *Int J Colorectal Dis*. 2015; 30 (9): 1261–1266. [PMC free article] [PubMed]
67. Mathis K. L., Dozois R. R., Larson D. W., Cima R. R., Wolff B. G., Pemberton J. H. Outcomes in patients with ulcerative colitis undergoing partial or complete reconstructive surgery for failing ileal pouch-anal anastomosis. // *Ann Surg*. 2009; 249 (3): 409–413. [PubMed]
68. Sagar P. M., Dozois R. R., Wolff B. G., Kelly K. A. Disconnection, pouch revision and reconnection of the ileal pouch-anal anastomosis. // *Br J Surg*. 1996; 83 (10): 1401–1405. [PubMed]
69. Lian L., Fazio V. W., Remzi F. H., Shen B., Dietz D., Kiran R. P. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. // *Dis Colon Rectum*. 2009; 52 (14): 1414–1416. [PubMed]
70. Kiran R. P., Kirat H. T., Rottoli M., Khaja X., Remzi F. H., Fazio V. W. Permanent ostomy after ileoanal pouch failure: pouch in situ or pouch excision? // *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (1): 4–9. [PubMed]
71. Richard E., Vasilis A., Alexander G., Thanos Athanasiou, Ara Darzi, Feza H., John Nicholls, Victor W. Fazio, Paris P. Tekkis. A Comparison of Hand-Sewn Versus Stapled Ileal Pouch Anal Anastomosis (IPAA) Following Proctocolectomy A Meta-Analysis of 4183 Patients. // *Ann Surg*. 2006; 244: 18–26.
72. Hahnloser D., Pemberton J. H., Wolff B. G., Larson D. R., Crownhart B. S., Dozois R. R. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. // *British Journal of Surgery*. 2007; 94: 333–340.
73. Se-Jin Baek, Amy L., Lightner & Sarah Y., Boostrom & Kellie L., Mathis & Robert R., Cima & John H., Pemberton & David W., Larson & Eric J. Dozois Functional Outcomes Following Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Patients with Chronic Ulcerative Colitis: Long-Term Follow-up of a Case-Matched Study. // *J Gastrointest Surg*. DOI: 10.1007/s11605-017-3411-4.

Для цитирования. Атрошенко А. О., Данилов М. А., Абдулатипова З. М., Поздняков С. В., Долгопьятов И. А., Тетерин А. В., Чудных С. М., Михайлянц Г. С. Профилактика осложнений тонкокишечного J-образного резервуара // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 26–33.





Н. Б. Губергиц

Структурные особенности поджелудочной железы у больных различными клинимо-морфологическими формами хронического панкреатита

Н. Б. Губергиц, д.м.н., проф. кафедры внутренней медицины № 2¹

Е. А. Крылова, к.м.н., с.н.с., врач-эндоскопист²

Н. Г. Гравировская, к.м.н., с.н.с., врач ультразвуковой диагностики²



Е. А. Крылова

¹«Донецкий национальный медицинский университет», г. Лиман, Донецкая область, Украина

²ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина

Structural features of pancreas in patients with various clinical and morphological forms of chronic pancreatitis

N. B. Gubergrits, E. A. Krylova, N. G. Gravirovskaya

Donetsk National Medical University, Liman; Endotechnomed Co., Dnipro, Ukraine

Резюме

Статья посвящена результатам собственного исследования возможностей ультразвуковой диагностики различных клинимо-морфологических форм хронического панкреатита (ХП). Показано, что выраженные структурные изменения поджелудочной железы (псевдокисты, кальцинаты, вирсунголитиаз, выраженный фиброз) позволяют диагностировать клинимо-морфологические формы ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, клинимо-морфологические формы, ультразвуковое исследование.

Summary

The article is devoted to the results of our own research into the possibilities of ultrasound diagnostics of various clinical and morphological forms of chronic pancreatitis (CP). It was shown that pronounced structural changes in the pancreas (pseudocysts, calcinates, wirsungolithiasis, pronounced fibrosis) make it possible to diagnose clinical and morphological forms of CP.

Key words: chronic pancreatitis, clinical and morphological forms, ultrasound.

Хронический панкреатит (ХП) — широко распространенное заболевание, которое формируется в результате воздействия комплекса экзо- и эндогенных этиологических факторов — токсико-метаболических, генетических, алиментарных и многих других — и поэтому это заболевание в настоящее время справедливо считают полиэтиологическим [1, 2, 3, 4]. Полиэтиологичность ХП, которая существует подобно полиморбидности современного пациента, с возрастом приобретает прогрессирующий характер, и однозначно установить этиологию ХП бывает очень сложно [5, 6].

Несмотря на многообразие причин ХП, патогенез включает прямое повреждение ткани поджелудочной железы (ПЖ) с развитием протеолитического дисбаланса и (или) повышения давления в протоковой системе ПЖ, рефлюкс в вирсунгов проток желчи и (или) дуоденального содержимого [1, 2, 3, 4]. В результате

происходит внутриорганный активация ферментов с проникновением их из протоков в ткань ПЖ и развитием ее аутолиза, развивается длительное воспаление ПЖ, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и (или) стойкое снижение функции [6, 7].

Диагностика ХП сложна, и на сегодняшний день диагноз может быть установлен только на поздних стадиях, когда выявляются патологические изменения протоков, кальцинаты в протоках, псевдокисты. Диагноз ХП в клинической практике основывается на выявлении с помощью методов визуализации морфологических и функциональных изменений, которые развиваются с течением заболевания [6, 7, 8].

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из первых в диагностике заболеваний ПЖ, позволяет изучить особенности экоструктуры железы,

оценить изменения формы, контуров и размеров ее, выявить фиброзные изменения, наличие кальцинатов и вирсунголитиаз, визуализировать главный панкреатический проток (ГПП), внутри- и внепеченочные желчные протоки, выявить их дилатацию, признаки осложнений ХП (псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной и селезеночной вен) [1, 2, 3, 6, 9, 10]. УЗИ позволяет диагностировать ХП с чувствительностью 60–70 % и специфичностью 80–98 % [6, 10].

Цель работы: неинвазивным методом УЗИ изучить структурные особенности поджелудочной железы у больных различными клинимо-морфологическими формами хронического панкреатита.

Материал и методы

Обследованы 165 пациентов с ХП в возрасте ($47,3 \pm 0,7$) лет, среди них преобладали мужчины — 63,6 %.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 32 лет.

У 60 пациентов получены биоптаты ПЖ при биопсии под УЗ-контролем и во время плановых операций на органе, что позволило нам провести морфологическое исследование поджелудочной железы и использовать Марсельско-Римскую классификацию [3]. В соответствии с этой классификацией и с учетом морфологических изменений ПЖ, выявленных при визуализационных исследованиях, пациенты были распределены на четыре клинические группы: I группу составили 21 больной (12,6%) с обструктивной формой ХП, II — 44 пациента (26,6%) с кальцифицирующей, III — 60 больных (36,6%) с фиброзно-паренхиматозной формой, IV — 40 пациентов (24,2%) с ХП, осложненным псевдокистой.

Применялась стандартная методика полипозиционного ультразвукового сканирования печени, холедоха, селезенки, ПЖ. Изучались размеры органов, их структура, эхоплотность, эхопроводимость. Определялись диаметр холедоха, толщина и степень плотности его стенки, а также плотность его содержимого. Проводили пункционную аспирацию всех жидкостных образований брюшной полости. Исследования проводились на аппарате Krancbiller Sonoscor 30.

Для анализа полученных результатов использовали описательную и индуктивную статистику. В случае количественных данных и при условии их нормального распределения использовали среднее и стандартную ошибку средней. Для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения

использовались медиана, минимум, максимум, верхние и нижние квартили, а достоверность различий определяли по U-критерию Манна-Уитни. Для описания качественных данных использовали частоту выявления признака (%). В этом случае для определения достоверности различий между группами пользовались χ^2 -критерием. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Применяли корреляционный и факторный анализ. Все расчеты проводились в программе SPSS 9.0 для Windows (или Statistica 6) [11, 12].

Результаты исследования

Установлено, что у большинства больных ХП (59,4%) размеры ПЖ были достоверно увеличены по сравнению с контролем (табл. 1).

Чаще всего ПЖ была увеличена за счет головки: I группа — головка железы увеличена у всех больных, II — у 68,2%, III — у 61,7%, IV — у 52,5%. Причем в IV группе больных причиной увеличения размеров головки ПЖ у 61,9% была псевдокиста. Кисты других локализаций были в меньшей степени связаны с органом, и железу удавалось вывести из-под полостного образования и определить действительный размер органа. Увеличение толщины тела железы обнаруживали в редких случаях (II группа — в 2,3%, III — в 5,0%, IV — в 2,5%). А вот по частоте увеличения размеров хвоста обнаружены достоверные различия — в IV группе больных она была значительно выше (25,0%), чем у пациентов II (9,1%), III (11,7%) групп ($p < 0,05$), что также было обусловлено наличием псевдокисты в этой части органа, но в цифровом значении увеличение толщины хвоста ПЖ не имело достоверной разницы между группами.

При осложненных формах панкреатита в значительной степени страдает протоковая система. Расширение ГПП определяли у 60,0% больных. Анализ по группам показал, что достоверно чаще расширения ГПП определяли в I и II группах (табл. 2) по сравнению с III и IV ($p < 0,001-0,050$), а для больных последней группы расширение ГПП было наименее характерно — частота выявления этого признака была самой низкой по сравнению со всеми группами ($p < 0,001$). Расширение ГПП у больных этой группы отмечалось в тех случаях, когда псевдокиста была расположена в области головки или перешейка ПЖ, граничила с протоком или когда она имела большие размеры, сдавливая проток.

Диаметр ГПП у всех больных ХП в среднем был увеличенным до $(6,3 \pm 0,2)$ мм по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 1). Наиболее значительно диаметр ГПП был увеличен у больных I и II групп по сравнению с III и IV ($p < 0,001$). Частота выявления расширенного диаметра ГПП была выше у больных I и II групп по сравнению с пациентами III ($\chi^2 = 7,04$; $p = 0,008$ и $\chi^2 = 7,02$; $p = 0,008$ соответственно) и IV — ($\chi^2 = 19,40$; $p = 1,06 \text{ E-}05$ и $\chi^2 = 22,93$; $p = 1,68 \text{ E-}06$ соответственно). Локальные расширения ГПП определяли у 28,5% больных ХП, причем чаще всего у пациентов I группы по сравнению с III ($\chi^2 = 6,51$; $p = 0,011$) и IV ($\chi^2 = 5,31$; $p = 0,021$), что было обусловлено обструкцией протока за счет конкрементов, сдавления псевдокистой. У больных II группы частота проявления локальных расширений протока не отличалась достоверно, но была в 1,8 раза выше, чем в III и IV группах и в 1,4 раза ниже, чем в I.

Таблица 1
Характеристика параметров поджелудочной железы в группах больных

Показатель	Группа больных				Контроль (n = 15)
	I (n = 21)	II (n = 44)	III (n = 60)	IV (n = 40)	
Толщина головки, мм	$31,0 \pm 1,2^{**}$	$34,5 \pm 1,5^{**}$	$33,2 \pm 1,3^{**}$	$32,5 \pm 1,4^{**}$	$20,6 \pm 0,8$
Толщина тела, мм	$17,1 \pm 0,8^{**}$	$18,0 \pm 0,7^{**}$	$17,3 \pm 0,7^{**}$	$17,2 \pm 0,8^{**}$	$9,2 \pm 0,5$
Толщина хвоста, мм	$24,1 \pm 0,7^*$	$28,9 \pm 1,0^{**}$	$24,0 \pm 1,1^*$	$29,6 \pm 2,5^{**}$	$17,5 \pm 0,7$
Расширенный диаметр ГПП, мм	$7,0 \pm 0,5^{**}$	$6,9 \pm 0,5^{**}$	$5,7 \pm 0,3^{**}$	$4,9 \pm 0,5^*$	$1,3 \pm 0,2$

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — достоверная разница по сравнению с контролем.

Таблица 2
Характеристика состояния главного панкреатического протока поджелудочной железы в группах больных

Показатель	Группа больных							
	I (n = 21)		II (n = 44)		III (n = 60)		IV (n = 40)	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
ГПП не определяется	0	0	4	9,1	5	8,3	17	42,5***#
ГПП не расширен	2	9,5	4	9,1	22	36,7**	12	30,0#
ГПП расширен	19	90,5	36	81,8	33	55,0***	11	27,5***
Локальное расширение ГПП	11	52,4	16	36,4	12	20,0*	8	20,0*

Примечания: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверная разница по сравнению с I группой; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — достоверная разница по сравнению со II группой; \$ — $p < 0,001$ — достоверная разница по сравнению с III группой.

Таблица 3
Характеристика структуры поджелудочной железы в группах больных

Показатель		Группа больных							
		I (n = 21)		II (n = 44)		III (n = 60)		IV (n = 40)	
		Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Эхоструктура	Однородная	0	0	0	0	0	0	0	0
	Неоднородная	13	61,9	41	93,2**	53	88,3*	38	95,0*
	Пятнистая	8	38,1	3	6,8**	7	11,7*	2	5,0*
Эхогенность	Повышенная	11	52,4	33	75,0	42	70,0	28	70,0
	Снижена	0	0	3	6,8	3	5,0	1	2,5
	Смешанная	10	47,6	8	18,2*	15	25,0	11	27,5
Контуры	Четкие	4	19,1	20	45,5	13	21,7	16	40,0
	Нечеткие	17	81,9	24	54,6	47	78,3	24	60,0
	Ровные	2	9,5	2	4,6	6	10,0	8	20,0
	Неровные	19	90,5	42	95,4	54	90,0	40	80,0
Признаки фиброза		6	28,6#	28	63,6	27	45,0	11	27,5##
Относительная плотность, ед.				11,3 ± 1,1		11,4 ± 1,1		12,3 ± 1,3	

Примечания: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверная разница с I группой; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — достоверная разница со II группой.

У 66,7% больных I группы определяли наличие конкрементов в ГПП, что было причиной его обструкции с последующей дилатацией. Во II группе больных камни в ГПП обнаружены в 79,6% случаев, но они не приводили к обструкции протока. В III и в IV группах, по данным УЗИ, признаки калькулеза ГПП обнаружены с одинаковой частотой — у 10,0% больных.

Плотность ПЖ (эхогенность) была повышена более чем у половины больных (68,3%), причем чаще всего у больных II группы (75,0%) (табл. 3). Диффузно сниженная эхогенность ПЖ, которая свидетельствует об остром воспалительном процессе, отмечалась у небольшого числа больных II, III, IV групп (6,8; 5,0 и 2,5% соответственно).

Структура паренхимы ПЖ при панкреатите была изменена, причем

характерным был неоднородный, крупнозернистый и пятнистый рисунок в виде участков высокой и низкой плотности размером до 0,4–1,0 см (табл. 3). Частота выявления неоднородной структуры ПЖ была ниже в I группе больных по сравнению со II ($\chi^2 = 7,79$; $p = 0,005$), III ($\chi^2 = 5,56$; $p = 0,018$) и IV ($\chi^2 = 8,72$; $p = 0,003$) группами.

Для поражения ПЖ характерно изменение контура железы. Так, у подавляющего большинства больных (67,9%) контуры ее были нечеткими из-за перехода воспалительного процесса на окружающие ПЖ ткани. При межгрупповом анализе установлено, что у больных I и III групп частота выявления этого признака была выше, чем во II и IV группах (в 1,5 и 1,4 против 1,4 и 1,3 раза соответственно). Неровность контуров железы, кото-

рая возникает в процессе развития фиброза и остается в дальнейшем с разной степенью выраженности, установлена у 93,9% больных без достоверной разницы этого показателя по группам.

Признаки фиброза в виде линейных структур высокой плотности определялись в 42,4% случаев ХП, но достоверно чаще у больных II группы в сравнении с пациентами I ($\chi^2 = 5,67$; $p = 0,07$) и IV ($\chi^2 = 9,60$; $p = 0,002$) групп, то есть признаки фиброза чаще выявлялись у больных с длительным течением заболевания. В III группе фиброзирование ПЖ, по данным УЗИ, установлено несколько реже, чем во II группе — в 1,4 раза.

Относительная плотность паренхимы ПЖ была также значительно повышена у больных без достоверной разницы по группам. (табл. 3). Косвен-



Рисунок 1. Киста головки поджелудочной железы.



Рисунок 2. Формирующаяся киста головки поджелудочной железы.



Рисунок 3. Конкременты в главном панкреатическом протоке.

ными признаками патологии ПЖ являются: увеличение аорто-печеночного пространства (все случаи увеличения железы), смещение аорты и нижней полой вены при кистах головки и тела ПЖ, сдавление селезеночной вены и ее престенотическое расширение обнаружено у двух больных с большой кистой в области хвоста ПЖ. При сонографии у 30,3 % больных определялся симптом полости, что выражалось в наличии четкого эхонегативного образования с усилением акустического сигнала за ним (рис. 1).

Но если в I, II и III группах на УЗИ обнаружены признаки псевдокист у небольшого числа больных (19,1; 23,8 и 15,0% соответственно) и небольших размеров, то в IV группе псевдокисты обнаружены в 80,0% случаев. Изолированное полостное образование чаще обнаруживали в области хвоста, незначительно реже — головки, почти в два раза реже — тела ПЖ. Сочетанное поражение псевдокистами 2 или 3 отделов ПЖ обнаруживали в редких случаях (у 6 больных). В одном случае лоцировались множественные полостные образования в сочетании с выпотом в сальниковой сумке, что дополнительно свидетельствовало об остром воспалительном процессе.

В IV группе единичные кисты определялись у 25 больных (62,5%), кисты с локализацией в двух частях органа — у 6 человек (15,0%), при этом средний объем полостных образований в области головки составил $(63,8 \pm 27,4)$ см³, в области тела — $(65,9 \pm 28,3)$ см³, в области хвоста — $(159,2 \pm 65,0)$ см³. Наименьший объем псевдокист в области головки ПЖ объясняется тем, что в таких случаях рано проявлялись клинические симптомы сдавления парапанкреатических органов. В то же время кисты тела ПЖ как бы расплаываются между железой и желудком и более длительное время существуют с мало-симптомной клиникой.

У 7 больных на фоне неоднородной структуры ПЖ определялся участок пониженной эхогенности с нечетким «размазанным» контуром, сливающийся с окружающей тканью, без признаков капсулы, без четкой акустической тени, при этом дыхательная подвижность была снижена в большинстве случаев. Контур органа были нечеткими, особенно в области образования. При пальпации датчиком отмечалась выраженная локальная болевая чувствительность. Такая картина трактовалась как формирующаяся

псевдокиста (рис. 2). Локализовались эти образования в пяти случаях в области головки ПЖ.

Диагноз калькулезного панкреатита при УЗИ установлен у 34,5 % больных (табл. 4). При этом камни ГПП определялись в 87,5 % случаях и выглядели как эхопозитивные включения с акустической тенью в полости с эхонегативным содержимым. Размеры конкрементов колебались в пределах 2–15 мм (средний размер минимального камня $[3,43 \pm 0,37]$ мм, максимального — $[6,10 \pm 1,05]$ мм (рис. 3).

У этих больных конкременты были причиной расширения ГПП, который был при этом извитым, стенки уплотнены, появлялись локальные расширения, причем значительные по размерам: 4–17 мм, в среднем $(12,3 \pm 1,71)$ мм.

У 21,1 % больных (из них в 58,3 % изолированно и в 41,7 % случаев в сочетании с вируснолитиазом) по сонографическим данным выявляли кальцификаты паренхимы ПЖ, причем паренхима железы была представлена тканью умеренно повышенной плотности с множественными включениями высокой плотности, дающими нечеткую акустическую тень.

Таблица 4
Локализация и частота выявления кальцинатов главного панкреатического протока и кальцификатов паренхимы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Показатель	Группа больных							
	I (n = 21)		II (n = 44)		III (n = 60)		IV (n = 40)	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Кальцинаты ГПП	15	71,4	35	79,5	6	10,0	0	0
Кальцификаты паренхимы	8	38,1	9	20,5	4	6,6	0	0

Таблица 5
Степень тяжести структурных изменений поджелудочной железы, выявленных при УЗИ
(по Кембриджской классификации)

Степень тяжести	Группа больных								Всего	
	I (n = 21)		II (n = 44)		III (n = 60)		IV (n = 40)		(n = 165)	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Легкая	3	14,3	3	6,8	10	16,7	3	7,5	19	11,5
Средняя	4	19,1	8	18,2	18	30,0	3	7,5	37	22,4
Тяжелая	14	66,7	33	75,0	32	53,3	34	85,0	109	66,1

У 5,0% больных III группы наблюдалось выраженное диффузное или локальное уплотнение паренхимы органа, «индуративный панкреатит». У больных визуализировались расширенный, извилистый проток ПЖ со значительными локальными расширениями (от 6 до 10 мм) без конкрементов, а также уплотнение тканей, окружающих железу, то есть перипанкреатит. Расширение ГПП было выражено в меньшей степени, чем при калькулезе.

Выявлялись косвенные признаки патологии ПЖ: увеличение аорто-печеночного пространства (все случаи увеличения железы), смещение аорты и нижней полой вены при кистах головки и тела ПЖ, сдавление селезеночной вены и ее престенотическое расширение обнаружено у двух больных с большой кистой в области хвоста ПЖ.

Полученные данные позволили определить степень тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации [13] (табл. 5). По данным УЗИ, структурные изменения ПЖ легкой степени (по Кембриджской классификации) установлены у 11,5% больных, средней — у 22,4%, тяжелой — у 66,1%. При межгрупповом анализе определена однонаправленность распределения больных по этому критерию в I, II и IV группах. Так, у подавляющего большинства пациентов этих групп выявлены тяжелые структурные изменения ПЖ, причем чаще у больных с более длительным анамнезом заболевания (II — 75,0%, IV — 85,0%), несколько реже у больных с менее длительным анамнезом (I — 66,7%). Частота выявления

структурных изменений средней степени тяжести также достоверно по группам не отличалась и составляла 19,1; 18,2 и 7,5% соответственно. А вот у больных III группы почти с одинаковой частотой установлены тяжелые (53,3%) и средней тяжести (30,0%) структурные изменения ПЖ. Структурные изменения легкой степени определялись только у 14,3% больных I группы, у 16,7% III группы, а во II и в IV группах — в два раза реже (6,8 и 7,5% соответственно).

Заключение

Выявленные при УЗИ выраженные структурные изменения ПЖ (псевдокисты, кальцинаты, вирсунголиты, выраженный фиброз) позволяют диагностировать клинко-морфологическую форму ХП. При различных формах ХП отмечаются увеличение ПЖ, изменение ее структуры с деформацией контуров с преобладанием неоднородности и фиброзных включений. Расширение ГПП характерно для больных с обструктивным и кальцифицирующим ХП. Признаки фиброза характерны для больных с длительным течением заболевания (кальцифицирующий ХП).

Список литературы

1. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2013. — 236 с.
2. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит: учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР, 2005. — 45 с.
3. Beger HG, editors. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. — Oxford: Wiley Blackwell, 2018. — 1173 p.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: практическое руководство. — М.: ГЭОТАР — медицина, 2009. — 736 с.

5. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., Longnecker D.S., Miller F.H., Mortele K.J., Levy M.J., Kwon R., Lieb J.G., Stevens T., Toskes P.P., Gardner T.B., Gelrud A., Wu B.U., Forsmark C.E., Vege, S.S. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis evidence-based report on diagnostic guidelines. // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43 (8). — P. 1143–1162. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237.
6. Хатъков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеев С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., Барановский А.Ю., Белобородова Е.В., Белоусова Е.А., Буриев И.М., Быстровская Е.В., Вертянкин С.В., Винокурова Л.В., Гальперин Э.И., Горелов А.В., Гриневич В.Б., Данилов М.В., Дарвин В.В., Дубцова Е.А., Дюжева Т.Г., Егоров В.И., Ефанов М.Г., Захарова Н.В., Загайнов В.Е., Ивашкин В.Т., Израилов Р.Е., Корочанская Н.В., Корниенко Е.А., Коробка В.Л., Коханенко Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Ливзан М.А., Лоранская И.Д., Никольская К.А., Осипенко М.Ф., Охлобыстин А.В., Пасечников В.Д., Плотнокова Е.Ю., Полякова С.И., Саблин О.А., Симаненков В.И., Урсова Н.И., Цвиркун В.В., Цуканов В.В., Шабунин А.В., Бордин Д.С. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89, № 2. — С. 105–113.
7. Barbu T., Andren-Sandberg A. Pancreatic diseases in 2008: What are the burning issues? — *Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta*, 2008. — 266 p.
8. Duggan SN, Chonchubhair HMN, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma // *World J Gastroenterol*. — 2016. — Vol. 22 (7). — P. 2304–2313. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2304.
9. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, Gardner TB, Gelrud A, Sandhu BS, Lewis MD, Al-Kaade S, Cote GA, Forsmark CE, Guda NM, Conwell DL, Banks PA, Muniraj T, Romagnuolo J, Brand RE, Slivka A, Sherman S, Wisniewski SR, Whitcomb DC, Anderson MA. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2015. — Vol. 13. — P. 552–60.
10. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. // *Eur Radiol*. — 2017. — Vol. 27 (9). — P. 3820–44. DOI: 10.1007/s00330-016-4720-9.
11. Енюков И.С. Методы, алгоритмы, программы многомерного статистического анализа. М.: Финансы и статистика, 1986.
12. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003.
13. Axon ATR, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR Pancreatography in chronic pancreatitis: interventional definitions // *Gut*. — 1984. — Vol. 25. — P. 1107–1112.

Для цитирования. Губергриц Н.Б., Крылова Е.А., Гравировская Н.Г. Структурные особенности поджелудочной железы у больных различными клинко-морфологическими формами хронического панкреатита // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 34–38.



Взаимосвязь пищевой аллергии и состава кишечной микробиоты при синдроме раздраженной толстой кишки

М. С. Турчина, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней¹
Л. Ю. Королева, очный аспирант кафедры внутренних болезней¹
М. В. Букреева, ст. преподаватель кафедры внутренних болезней¹
М. В. Ерофеева, врач-терапевт²
Д. В. Борзова, студентка VI курса по специальности «лечебное дело»¹

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

²БУЗ Орловской области «Поликлиника № 1», г. Орел

Relationship between food allergies and composition of intestinal microbiota at irritable bowel syndrome

M. S. Turchina, L. Yu. Korolyova, M. V. Bukreeva, E. A. Erofeeva, D. V. Borzova

Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Polyclinic No. 1; Orel, Russia

Резюме

В настоящее время отмечается рост числа больных с синдромом раздраженной толстой кишки. Однако до настоящего момента не существует единой концепции этиопатогенеза функциональных нарушений пищеварительного тракта. Первоначально большое внимание в качестве причин, вызывающих синдром раздраженной кишки (СРК), уделялось расстройствам моторики и нарушению регуляторных взаимодействий системы «головной мозг — кишечник», но в последние годы фокус сместился на субклиническое воспаление в слизистой оболочке толстой кишки и развитие висцеральной гиперчувствительности. К причинам, способствующим формированию иммунного воспаления в кишечной стенке, относят нарушение состава кишечной микробиоты, а также пищевую аллергию и пищевую непереносимость. В данной статье рассматриваются качественные и количественные изменения кишечной микробиоты у больных с синдромом раздраженной толстой кишки при наличии у них пищевой аллергии, а также влияние состава кишечной микробиоты на клинический вариант синдрома раздраженной толстой кишки. В исследование были включены 257 пациентов с СРК. На первом этапе проводились оценка наличия в анамнезе пищевой аллергии, типа СРК в соответствии с Бристольской шкалой, а также микробиологическое исследование кала. На втором этапе проводилась оценка схем коррекции кишечной микробиоты у пациентов, имевших пищевую аллергию. Пациенты были разделены на две равные группы: первая группа получала кишечный антисептик в сочетании с поликомпонентным пробиотиком, вторая — кишечный антисептик в сочетании с *Saccharomyces boulardii*. При анализе полученных результатов отмечалось, что примерно у половины пациентов с СРК в анамнезе имелись проявления пищевой аллергии. В большинстве случаев пищевая аллергия ассоциировалась с развитием у пациентов варианта СРК с диареей и избыточным ростом условно патогенной микрофлоры при снижении количества лакто- и бифидобактерий. При сравнении схем коррекции нарушений кишечной микробиоты наибольшая эффективность отмечалась при сочетании кишечного антисептика и *Saccharomyces boulardii*.

Ключевые слова: пищевая аллергия, синдром раздраженной толстой кишки, кишечная микробиота.

Summary

Currently, there is an increase in the number of patients with irritable bowel syndrome (IBS). However, to date, there is no single concept of the etiopathogenesis of functional disorders of the digestive tract. Initially, great attention was paid to disorders of motility and impaired regulatory interactions of the brain-intestine as causes of irritable bowel syndrome, but in recent years the focus has shifted to subclinical inflammation in the colon mucosa and the development of visceral hypersensitivity. The reasons contributing to the formation of immune inflammation in the intestinal wall, include a violation of the composition of the intestinal microbiota, as well as food allergies and food intolerance. This article discusses the qualitative and quantitative changes in the intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome if they have food allergies, as well as the effect of the composition of the intestinal microbiota on the clinical variant of irritable bowel syndrome. The study included 257 patients with IBS. At the first stage, an assessment was made of the history of food allergies, such as IBS, in accordance with the Bristol scale, as well as a microbiological study of feces. At the second stage, the evaluation of intestinal microbiota correction schemes was carried out in patients who had food allergies. The patients were divided into two equal groups, the first group received intestinal antiseptic in combination with multi-component probiotic, the second — intestinal antiseptic in combination with *Saccharomyces boulardii*. When analyzing the obtained results, it was noted that approximately half of patients with IBS in the anamnesis had manifestations of food allergy. In most cases, food allergy was associated with the development of patients with IBS variant with diarrhea and excessive growth of conditionally pathogenic microflora with a decrease in the number of lactic and bifidobacteria. When comparing schemes for the correction of disorders of the intestinal microbiota, the greatest efficacy was observed with the combination of intestinal antiseptic and *Saccharomyces boulardii*.

Key words: food allergy, irritable bowel syndrome, intestinal microbiota.

Введение

В современном мире отмечается ежегодный рост аллергических реакций на продукты питания. Причиной пищевой аллергии может стать практически любой продукт, но чаще истинные аллергические реакции развиваются в ответ на употребление различных белков

(рыба, арахис, молоко, соя и т.д.) [1, 2, 3]. Среди иммунных реакций на продукты питания можно выделить IgE-опосредованные реакции I типа, при которых в ответ на воздействие пищевого аллергена синтезируются специфические Ig E. В последующем эти антитела связываются с высокоаффинными IgE-

рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток, провоцируя их дегрануляцию и высвобождение гистамина и других биологически активных субстанций. Реже пищевая аллергия протекает по клеточно-опосредованному механизму, вызывая отсроченные реакции [3, 4].

В норме при поступлении в организм пищевого аллергена сенсибилизации не происходит, так как пища расщепляется до соединений, не обладающих сенсибилизирующими свойствами (аминокислоты, моносахариды и т. д.), кроме того, кишечный барьер остается непроницаемым для нерасщепленных макромолекул белков [1, 5, 6]. При отсутствии патологии переваривание и всасывание питательных веществ обусловлено состоянием нейроэндокринной системы ЖКТ, адекватной выработкой пищеварительных ферментов, качественным и количественным составом микрофлоры кишечника, состоянием местного иммунитета слизистой кишечника и другими факторами [4, 6].

Одним из важнейших механизмов формирования иммунного ответа на пищевые аллергены является влияние пристеночной и полостной микрофлоры кишечника на проницаемость кишечного барьера [6, 7, 8]. Кроме того, слизистая оболочка кишки обладает собственной лимфоидной тканью, которая является наибольшим скоплением иммунных клеток в человеческом организме. Взаимодействуя с этой лимфоидной тканью, кишечная микрофлора принимает активное участие в формировании местного и системного иммунного ответа на пищевые аллергены [5, 6].

У здорового человека иммунный ответ на пищевые аллергены обеспечивается наличием специфической иммунологической ареактивности к антигенам пищи и аутоантигенам при сохранении иммунных реакций против патогенов [1, 9]. Изменения качественного и количественного состава пристеночной и полостной микрофлоры кишечника могут провоцировать неадекватный иммунный ответ на пищевые аллергены [5, 6]. Условно патогенная микрофлора может способствовать сенсибилизации организма к пищевым аллергенам, вызывая увеличение проницаемости кишечной стенки и влияя на дифференцировку Т-хелперов [6, 8, 10, 11].

Повышение проницаемости кишечного барьера и гиперреактивность организма способствуют раздраже-

нию афферентных волокон кишечной стенке, приводя к формированию висцеральной гиперчувствительности и усилению перистальтики кишечника. В свою очередь это вызывает развитие абдоминального болевого синдрома и нарушения стула по типу диареи как проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) [12, 13].

СРК является полифакторным заболеванием, но одним из наиболее значимых этиологических факторов, наряду с психоэмоциональными нарушениями, в развитии данного состояния является пищевая аллергия и пищевая непереносимость [14, 15, 16]. До 65 % пациентов с СРК отмечают связь симптомов с приемом конкретных пищевых продуктов [15]. Роль пищевой аллергии в патогенезе СРК подтверждается также тем фактом, что на фоне элиминационных диет нормализуется клиническая картина и существенно улучшается качество жизни пациентов [14].

В настоящее время в концепции патогенеза синдрома раздраженной толстой кишки (СРК) все большее внимание уделяется факту развития в слизистой оболочке толстой кишки субклинического воспаления с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [12, 13]. Таким образом, ряд исследований подчеркивают, что функциональная патология ЖКТ может иметь в своей основе органический субстрат. Дальнейшее изучение механизмов развития иммунного воспаления и висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК может позволить выявить лабораторные маркеры данного заболевания и сформулировать новые подходы к терапии [13].

Цель исследования: изучить влияние изменений кишечной микробиоты на клиническую картину СРК при наличии пищевой аллергии и предложить методы ее коррекции.

Материалы и методы

На первом этапе исследования была проведена оценка частоты встречаемости пищевой аллергии в анамнезе (отек Квинке, острая крапивница) у больных с синдромом раздраженной толстой кишки, а также клинического

варианта заболевания с учетом жалоб и формы стула в соответствии с Бристольской шкалой.

С этой целью были проанализированы результаты обращений пациентов за амбулаторной помощью к врачу-гастроэнтерологу в период с января по декабрь 2018 года. Средний возраст пациентов составил 45 ± 4 года. Критерием исключения из исследования служило наличие органической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для исключения органических заболеваний пищеварительного тракта пациентам проводилось эндоскопическое исследование, а также оценивались результаты биохимического и общего анализа крови. В дальнейшем все пациенты, имевшие пищевую аллергию в анамнезе, методом простой рандомизации были разделены на две равные группы. Пациенты I группы с целью терапии получали короткий курс нифуроксазида (800 мг в сутки на протяжении 5 дней) с дальнейшим приемом комбинированного пробиотика, содержащего несколько штаммов лакто- и бифидобактерий на протяжении 15 дней. II группа исследуемых получала нифуроксазид в сочетании с *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) на протяжении 20 дней. С целью контроля за эффективностью терапии были проведены бактериологическое исследование кала после окончания курса лечения и оценка нарушений стула на 5-й, 10-й и 20-й день.

Результаты и обсуждение

За изучаемый период на первичный амбулаторный прием к врачу-гастроэнтерологу обратились 257 пациентов с СРК. При этом у 107 (46,7 %) имелись клинические проявления пищевой аллергии в анамнезе. При первичном обращении определялся тип СРК в соответствии с Бристольской шкалой формы стула (рис. 1).

При анализе полученных данных отмечалось, что среди пациентов, имевших в анамнезе пищевую аллергию, достоверно чаще ($p \leq 0,01$) встречался тип СРК с диареей, что скорее всего связано с развитием субклинического воспаления и дисбалансом продукции противо- и провоспалительных цитокинов в стенке кишечника с преобладанием послед-

них. Данный факт способствует развитию висцеральной гиперчувствительности и ускорению моторики ЖКТ, что клинически проявляется формированием хронической диареи. При детализации жалоб многие пациенты отмечали, что частота и консистенция стула у них зачастую зависели от качественных нарушений пищевого рациона, что может быть связано с нарушением оральной толерантности к пищевым аллергенам и развитием избыточного иммунного ответа с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов в стенке кишечника.

В то же время при отсутствии отягощенного аллергоанамнеза среди пациентов чаще встречался тип СРК с преобладанием запоров.

Всем пациентам при первичном обращении проводилось бактериологическое исследование кала (рис. 2).

Среди пациентов с пищевой аллергией в анамнезе значительно чаще отмечался избыточный рост условно патогенной микрофлоры в сочетании с низким количеством лакто- и бифидобактерий ($p \leq 0,01$). В то же время среди пациентов с СРК, не имеющих пищевой аллергии в анамнезе, достоверно чаще отмечалось нормальное количество условно патогенных микроорганизмов при недостаточном росте лакто- и бифидобактерий ($p \leq 0,01$).

На втором этапе исследования пациенты с отягощенным аллергоанамнезом методом простой рандомизации были поделены на две группы по 53 и 54 человека соответственно. Пациентам каждой группы проводилось лечение, направленное на коррекцию кишечной микрофлоры. Оценка клинической картины проводилась на 5-й, 10-й и 20-й день лечения (рис. 3), после окончания терапии повторно проводилось микробиологическое исследование кала.

На фоне приема *Saccharomyces boulardii* в сочетании с нифуроксазидом к 20-му дню лечения отмечалось достоверно большее количество пациентов ($p \leq 0,01$) с нормализацией стула. Данную ситуацию можно объяснить тем фактом, что стимуляция роста собственной микрофлоры более эффективна, чем введение экзогенных

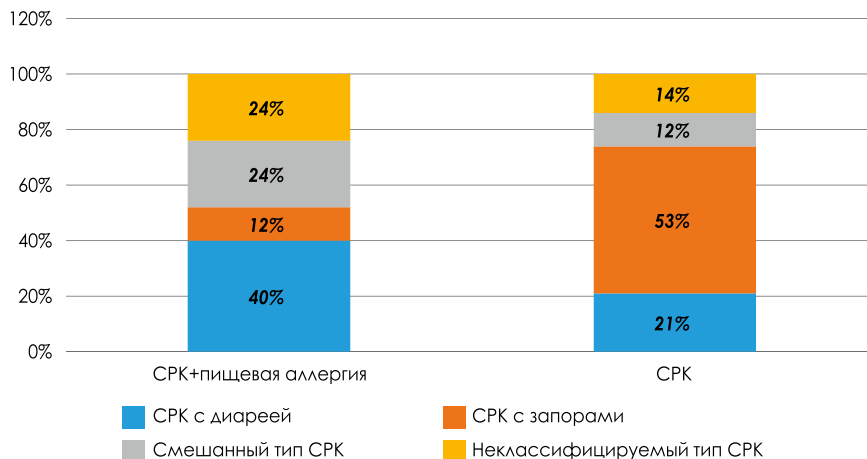


Рисунок 1. Клинические варианты СРК при наличии и отсутствии пищевой аллергии у пациентов.

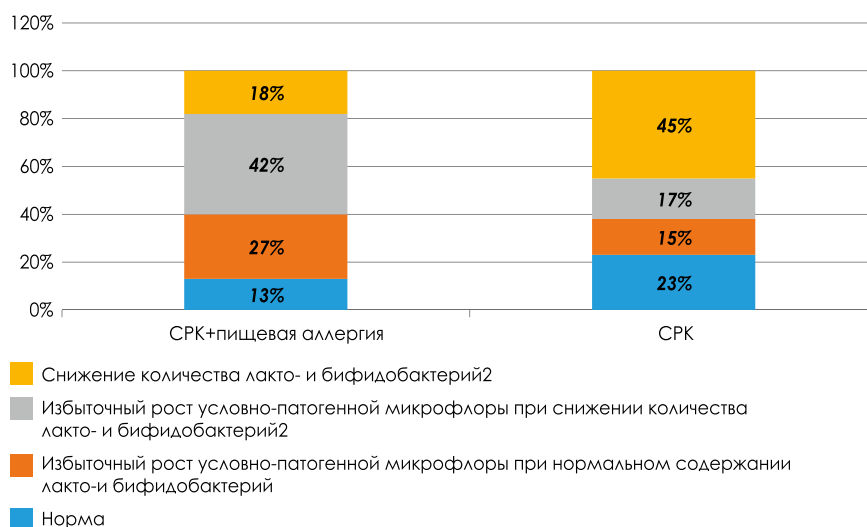


Рисунок 2. Оценка бактериологического исследования кала у пациентов с СРК.

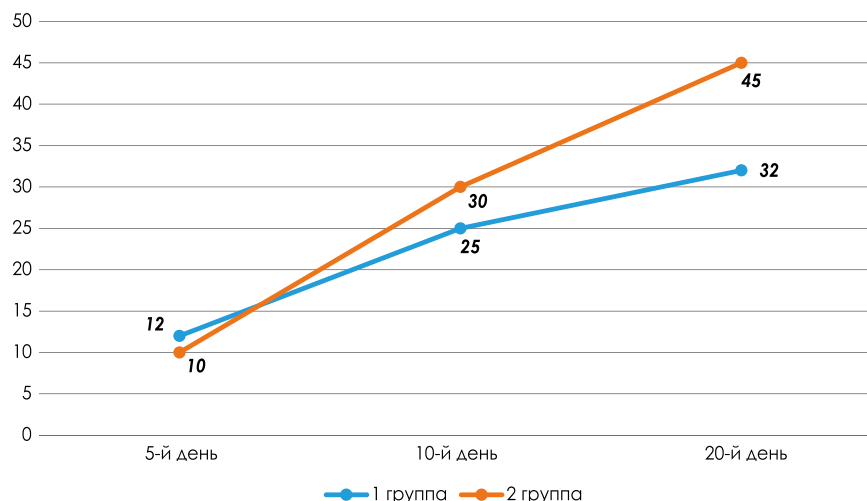


Рисунок 3. Динамика нормализации стула на фоне коррекции кишечной микрофлоры.

лакто- и бифидобактерий.

Анализ результатов микробиологического исследования кала после окончания курса терапии подтверж-

дает этот факт: нормальный состав кишечной микрофлоры наблюдался у 57% пациентов I группы и 74% пациентов II группы ($p \leq 0,001$).

Заключение

В настоящее время концепция патогенеза СРК претерпела существенные изменения. Если ранее данная патология рассматривалась исключительно в рамках функциональных нарушений, не имеющих никакой органической основы, то в свете последних данных немаловажным фактором, способствующим формированию висцеральной гиперчувствительности и нарушениям моторики, является субклиническое воспаление в стенке кишечника, приводящее к избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Развитию и прогрессированию субклинического воспаления слизистой оболочки кишечника способствуют целый ряд факторов, среди которых качественные и количественные нарушения кишечной микробиоты, воздействие пищевых аллергенов и нарушение пищевой толерантности.

В последние годы отмечается неуклонный рост пищевой аллергии и пищевой непереносимости среди взрослого населения, что связано с избыточным употреблением различных красителей и консервантов, выступающих в роли аллергенов, нарушением качественного и количественного состава кишечной микробиоты под воздействием приема медикаментов и других внешних факторов, что способствует повышению проницаемости кишечного барьера.

При наличии у больных с СРК пищевой аллергии наблюдаются качественные и количественные отклонения в составе кишечной микробиоты, что подтверждают данные, полученные в ходе исследования. При этом чаще отмечается избыточный рост условно патогенной микрофлоры в сочетании с уменьшением количества лакто- и бифидобактерий, что клинически, как правило, ассоциировано с развитием хронической диареи.

Лечение, направленное на коррекцию качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у пациентов с СРК и пищевой аллергией, приводит к нормализации стула. При этом более эффективна схема с комбинацией *Saccharomyces boulardii* и кишечных антисептиков.

Список литературы

1. Сидорович О. И., Лусс А. В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения. // Медицинский совет. — 2016. — № 16. — С. 141–147.
2. Allen J. K., Koplin J. J. Epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. // Immunol Allergy Clin N Am. — 2012. — Vol. 32. — P. 35–50.
3. Savage J., Johns C. B. Food allergy: epidemiology and natural history. // Immunol Allergy Clin North Am. — 2015. — Vol. 35. — P. 45–59.
4. Шамитова Е. Н., Викторич Н. Н. Развитие пищевой аллергии. // Молодой ученый. — 2016. — № 26. — С. 215–218.
5. Макаров С. Г., Болдырева М. Н., Лаврова Т. Е., Петровская М. И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 3. — С. 21–29.

6. Сидорович О. И., Глушкова Е. Ф., Лусс А. В. Аллергия и микробиоценоз кишечника. // Астма и аллергия. — 2016. — № 2. — С. 7–10.
7. Полуэктова Е. А., Кучумова С. Ю., Шифрин О. С., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. // РЖПЖ. — 2014. — № 3. — С. 89–98.
8. Макрова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Ерешко О. А., Ясаков Д. С., Садчиков П. Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. // Педиатрическая фармакология. — 2019. — Т. 16. — № 1. — С. 7–18.
9. Littman D. R., Pamer E. G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses // Cell Host Microbe. — 2011. — Vol. 10 (4). — P. 311–323.
10. Оганезова И. А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. // ПМЖ. — 2018. — № 9. — С. 39–44.
11. Harnsen H. J., Goffau M. C. The Human Gut Microbiota // Adv Exp Med Biol. — 2016. — Vol. 902. — P. 95–108.
12. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. // Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2012. — 303 (7). — P. 775–785.
13. Пахомова И. Г. Заболевания толстой кишки: от функциональных расстройств к органической патологии. // Медицинский совет. — 2013. — № 5. — С. 46–53.
14. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. // Am J Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 634–641.
15. Pasquale Mansueto, Alberto D'Alcamo, Aurelio Seidita, and Antonio Carroccio. Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity. // World J Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21 (23). — P. 7089–7109.
16. Rok Son Choung, Nicholas J. Talley. Food Allergy and Intolerance in IBS. // Gastroenterol Hepatol. — 2006. — 2 (10). — P. 756–760.

Для цитирования. Турчина М. С., Королева А. Ю., Букреева М. В., Ерофеева М. В., Борзова Д. В. Взаимосвязь пищевой аллергии и состава кишечной микробиоты при синдроме раздраженной толстой кишки // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 39–42.



Новое в понимании проблемы микробиома и заболеваний ЖКТ

В марте при поддержке компании «Валента Фарм» в рамках 112-й Международной весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА под руководством главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава России, академика РАН, профессора Владимира Трофимовича Ивашкина состоялся симпозиум «Новое в понимании проблемы микробиома». Внимание специалистов были представлены научные работы, посвященные клиническим демонстрациям и разборам гастроэнтерологических больных.

В докладе «Микробиом и нарушение моторики — две стороны одной медали?» Е. А. Полуэктова, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, обратила внимание участников симпозиума, насколько актуально на сегодняшний день изучение взаимосвязи микробиома и моторики ЖКТ. Она отметила: «При целом ряде заболеваний ЖКТ высокую эффективность демонстрирует комбинация пробиотических штаммов бифидо- и лактобактерий (Флорасан®-D).

В последнее время в рамках научных дискуссий ученые и врачи все чаще поднимают проблему расстройств желудочно-кишечного тракта, симптомы которых характеризуются субъективными ощущениями распирания живота или избыточного скопления газа в ЖКТ. Вздутие живота может как сопровождать функциональные заболевания ЖКТ, так и быть самостоятельной формой функциональных нарушений ЖКТ.

По словам А. И. Ульянина, аспиранта клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, сегодня каждый пятый взрослый испытывает симптомы вздутия живота. В качестве примера эксперт привел исследование, в котором приняли участие 30 пациентов с функциональными заболеваниями в возрасте

от 25 до 65 лет и здоровые добровольцы в возрасте от 21 до 63 лет. По его словам, предотвращению ощущений вздутия живота способствует альфа-галактозидаза: «Прием альфа-галактозидазы с пищей достоверно снижал активность расщепления сложных углеводов микроорганизмами толстой кишки (неперевариваемых олигосахаридов). При этом употреблявшие альфа-галактозидазу отмечали уменьшение эпизодов вздутия, в том числе пациенты с непереносимостью галактоолигосахаридов. Также она может быть применима в качестве вспомогательной терапии у пациентов с СРК», — отметил эксперт.

В докладе, посвященном дуоденогастральному (ДГР) и дуоденогастроэзофагеальному (ДГЭР) рефлюксам, А. С. Трухманов, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, рассказал участникам симпозиума об этиологии и патогенезе данных состояний, часто сопровождающих различные заболевания ЖКТ. Эксперт подробно остановился на рефлюкс-гастрите, возникающем у пациентов с ДГР, на роли ДГЭР в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Баррета, а также на современных возможностях лечения ДГР и ДГЭР: «Важно отметить, что до сих пор отсутствуют клинические рекомендации по лечению ДГР и ДГЭР, но мы знаем, что их медикаментозное лечение включает антациды, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту и проводится в комплексе с базисной терапией основного заболевания. Среди антацидов я бы хотел обратить внимание на комбинированный препарат нового поколения Антарейт® (магаладрат плюс симетикон), который не только нейтрализует соляную кислоту и связывает желчные кислоты, но и повышает устойчивость слизистой оболочки желудка и пищевода к воздействию агрессивных компонентов рефлюктата, а также способствует заживлению слизистой оболочки желудка», — отметил эксперт



Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности

Б. А. Шендеров, д.м.н., проф.¹, проф. кафедры междисциплинарной неврологии²

Е. И. Ткаченко, д.м.н., проф.³

М. М. Захарченко, к.м.н.⁴

А. В. Сеница, к.т.н.⁴

¹ПНИЛ «Конструирование и внедрение продуктов и рационов персонифицированного питания» ФГБОУ ВО «Московский государственный университет технологий и управления имени К. Г. Разумовского», г. Москва

²ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины», г. Москва

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург

⁴ООО «Крафт», г. Санкт-Петербург

Metabiotics: prospects, challenges and opportunities

B. A. Shenderov, E. I. Tkachenko, M. M. Zakharchenko, A. V. Sinita

Moscow State University of Technology and Management n. a. K. G. Razumovsky Moscow; Institute for Interdisciplinary Medicine, Moscow; Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; Kraft Co. Saint Petersburg; Russia

Резюме

В обзоре рассмотрены вопросы современного состояния профилактики и лечения метаболических заболеваний, ассоциированных с микроэкологическим дисбалансом кишечной симбиотической микробиоты. Показано, что пробиотики и другие традиционные приемы восстановления состава и структуры кишечной микробиоты с использованием биологических активных пищевых продуктов и функциональных продуктов питания на основе живых пробиотических бактерий в настоящее время не отвечают по своей эффективности и безопасности требованиям современной медицины. На смену традиционным пробиотическим средствам все более активно приходят метабиотики, приготовленные на основе структурных компонентов, метаболитов и сигнальных молекул, образуемых живыми пробиотическими штаммами. Обсуждаются преимущества метабиотиков перед традиционными пробиотиками, рассматриваются перспективы этих новых микроэкологических средств в будущей персонифицированной медицине.

Ключевые слова: кишечная микробиота, функции и биохимические реакции, связанные с организмом хозяина и его микробиотой, пробиотики и метабиотики.

Summary

In this review authors discuss modern condition of treatment and prophylaxis of human metabolic diseases associated with microecological imbalance of intestinal symbiotic microbiota. Now the most frequently for these aims various probiotic nutrient additives and functional fermented foods prepared on the basis of living bacteria have been used. Unfortunately such probiotics have not possessed the real effectiveness and are not completely safe. Instead of traditional commercially available living probiotics the authors suggest to use novel microecological means (metabiotics) that are structural components of probiotic bacterial strains, and/or their metabolites and/or signaling molecules with known chemical structure. Metabiotics can optimize host-specific physiological, regulator, metabolic and/or hormone/behavior functions and reactions. Metabiotics possess some advantages in future personalized medicine because they have exact chemical structure, well dosed, safe and long shelf-life.

Key words: intestinal microbiota, functional and biochemical functions and reactions connected with host and its microbiota, probiotics and metabiotics.

Экологическая система «макроорганизм — его нормальная микробиота» способна противостоять по крайней мере в известных пределах резким колебаниям микробных популяций. К сожалению, многие биологические и абиотические факторы и агенты могут повреждать естественные симбиотические микробиоценозы и их взаимодействие с эукариотическими клетками тканей и органов. Согласно данным шведских исследователей, половина из 2 тыс. зарегистрированных в этой стране фармакологических средств могут вызывать у человека побочные эффекты в пищеварительном тракте (тошнота, рвота, диарея, запоры и др.), ассоциируемые с дисбалансом микробиоты в этой системе [1].

Длительные изменения симбиотической микробиоты человека индуцируют риск многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных, нейродегенеративных, поведенческих и психических заболеваний, патологий опорно-двигательного аппарата, мочекаменной и желчно-каменной болезней, рака, нарушений менструального цикла, бесплодия, метаболического синдрома, оппортунистических эндо- и суперинфекций различной локализации и многих других [2–7].

В течение последних 50–75 лет для восстановления микробной экологии человека разработаны и используются многочисленные лекарственные препараты, биологически

активные добавки к пище, продукты функционального питания. Для их изготовления наиболее популярными являются специально подобранные штаммы живых лактобацилл, бифидобактерий и реже других микроорганизмов животного и человеческого происхождения (пробиотики), а также растворимые пищевые волокна (пребиотики), стимулирующих их рост. По последним данным, ряд комменсальных кишечных бактерий (*Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* spp. и др.), не относящихся к пробиотическим бактериям, также могут оказывать благоприятные эффекты на организм человека [7–9]. Традиционные микроэкологи-

ческие средства (пробиотики, симбиотики, комбиотики, пребиотики, синбиотики, вириобиотики, включая фагобиотики, генно-инженерные пробиотики), а также такой прием, как трансплантация микробиоты толстого кишечника, проявляют свои прямые или опосредованные эффекты как на местном, так и на системном уровнях в результате длительной и транзитной колонизации кожи и слизистых организма хозяина [5, 6, 8–10]. Мировой рынок традиционных микробиологических средств на основе живых симбиотических бактерий и пребиотиков в 2018 году достиг 45 млрд долл. США с ежегодным приростом в 2–5 % и к 2023 году приблизится к 53 млрд евро. Пробиотики, коммерчески присутствующие на современном рынке, являются лишь первой генерацией биотехнологических продуктов. Симбиотические микроорганизмы млекопитающих в настоящее время становятся основой новых более эффективных и безопасных средств, восстанавливающих или улучшающих микробиоту организма хозяина. С 2015 года число публикаций, связанных с пробиотиками и пребиотиками, в научной и клинической литературе уже достигло 12 тыс. и в ближайшие пять лет может возрасти в 2–3 раза [10]. Анализ опубликованных материалов, касающихся пробиотиков как средств, восстанавливающих микробиоту экологии человека, одновременно позволил обнаружить, что позитивные эффекты живых пробиотических микроорганизмов могут быть кратковременными, неопределенными и даже не наблюдаться при длительном применении. Хотя многолетний период использования подобных пробиотиков показал, что они являются достаточно безопасными лечебно-профилактическими средствами и продуктами питания, оказалось, что часть пробиотических живых бактерий представляет опасность, даже если они принадлежат к родам *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Появились доказательства, что они могут участвовать в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых

факторов патогенности (гемолиз, синтез D-галактозы, изменять активность ДНК-метилтрансфераз, сиртуинов, глюкоронидазы, приводить к дисфункции теломер, повреждать эпигенетическую целостность клеточных геномов, нести *rks*-гены, ответственные за новообразования) и другие функции [7, 11, 12].

В недавних проведенных исследованиях кишечного микробиома 786 людей, моно- и дизиготных близнецов преимущественно женского пола в возрасте 55–65 лет [13], в образцах крови и фекального содержимого было идентифицировано более 1116 метаболитов (аминокислоты, нуклеотиды, сахара, витамины, жирные кислоты, другие соединения и продукты их промежуточного метаболизма). Было обнаружено 469 схожих метаболитов одновременно как в образцах фекалий, так и пробах крови; 647 метаболитов были уникальны только для фекалий обследованных. Более 36 % всех соединений, обнаруженных в крови, происходили из микроорганизмов кишечного происхождения [14]. Схожие результаты были показаны и другими исследователями [15]. Установлено, что пик молекулярных микробных маркеров в сыворотке крови пропорционален биомассе специфических микроорганизмов. Основываясь на этом, российские исследователи [15] предложили оригинальную для своего времени концепцию гомеостаза низкомолекулярных микробных молекул, согласно которой их содержание в биологических жидкостях является важнейшим регуляторным механизмом симбиотических взаимоотношений хозяина и его микробиоты; нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний. Они активируют или ингибируют активность различных клеток макроорганизма, либо индифферентны для него.

Низкомолекулярные микробные соединения могут выступать в качестве метаболитических молекул, предшественников или ко-факторов биоактивных соединений, сигнальных молекул, молекул, обладающих одновременно метаболитической и сигнальной активностью. Эффек-

ты этих низкомолекулярных микробных компонентов могут проявляться на молекулярном (ДНК и хроматин, РНК-интерференция; посттрансляционная модификация) и клеточном (на поверхности и мембранах клеток, в митохондриях и рибосомах) уровнях, внутри клеточной цитоплазмы, в межклеточном пространстве, в тканях, органах и целых физиологических системах [16]. Общее число потенциальных метаболитов кишечных бактерий до настоящего времени определить невозможно. Можно лишь предполагать, что существуют тысячи и миллионы метаболитов микробной природы либо образуемых в результате микробной трансформации субстратов и метаболитов другой природы. Многие метаболиты кишечных бактерий, в том числе образуемые пробиотическими штаммами, структурно и функционально схожи у различных людей, но некоторые из них уникальны и могут обнаруживаться лишь у отдельных лиц. В любом случае при оценке метаболома человека следует иметь в виду, что микробные метаболиты могут выступать и как факторы поддержания здоровья, и как агенты, участвующие в патогенезе заболеваний [17, 19]. Среди низкомолекулярных соединений, связанных со структурой бактерий или образуемых представителями симбиотической микробиоты человека, наиболее изученными являются летучие и другие органические кислоты, лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации феномена *quorum sensing*, белки, АТФ и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях, различные белки, пептиды и аминокислоты, разнообразные газовые метаболиты микробных клеток (CH_4 , H_2S , NO , CO , H_2 , H_2O_2 и т. д.), нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды, витамины (большинство из группы В, биотин, фолиевая и пантотеновая кислоты, витамин К), короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты, аминокислоты, амины, полиамины, гормон-схожие субстанции, нейротрансмиттеры, регуляторные

молекулы различной химической природы, участвующие в *quorum sensing* — сигнализации, полисахариды, олигосахариды, различные поверхностные белки (пили, фимбрии, жгутики и др.), муцины, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, многочисленные биоактивные пептиды, гликопептиды, липополисахариды, плазмогены, пигменты и т. д. Представители комменсальной и симбиотической микробиоты продуцируют более двух десятков только различных антимикробных субстанций (молочная, уксусная, масляная, бензойная и другие органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, диацетил, бактериоцины, микроцины, антибиотики, дефензин-схожие пептиды, лизоцим, биосурфактаны, лектины и др.). Наиболее важным источником микробных метаболитов являются микроорганизмы пищеварительного тракта [16–18; 20–25]. Некоторые микробные метаболиты являются результатом работы генов, которые микроорганизмы приобретают в процессе постоянно идущего в микробных популяциях пищеварительного тракта горизонтального или вертикального переноса генетического материала; другие формируются как следствие микробной трансформации субстратов, образуемых клетками организма хозяина. Микробная трансформация экзогенных субстанций, попадающих из окружающей среды (лекарственные препараты, другие органические соединения, включая пищевые красители, загустители, многие ксенобиотики бытовой химии), также может сопровождаться формированием и выходом в просвет кишечника продуктов их микробной модификации. Они активируют, ингибируют или могут быть индифферентны в отношении различных эукариотических и прокариотических клеток хозяина [16, 20, 21]. Безмикробные фильтраты различных пробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий и других симбиотических микроорганизмов, содержащие разнообразные низкомолекулярные метаболиты, способны индуцировать или инак-

тивировать различные мутагены и карциногены, предотвращая или способствуя метастазированию опухолевых клеток [22–25].

Микробные соединения структурно и функционально нередко являются аналогами или гомологами субстанций пищевого происхождения и (или) продуцируемых эндогенно эукариотическими клетками хозяина. Можно с уверенностью говорить, что многие низкомолекулярные молекулы служат глобальными (универсальными) регуляторами внутри- и межпопуляционной информационной коммуникации любых живых организмов вне зависимости от уровня их эволюционной организации [16, 17, 26, 27].

Анализ собственных и других многочисленных исследований, выполненных в России и за рубежом в области изучения механизма позитивных эффектов пробиотиков, позволил нам в конце прошлого века сформулировать новое биотехнологическое направление в области микробиологической медицины — «Метабиотики» [16, 20, 27–29]. Его сутью является использование метаболомного потенциала симбиотических (пробиотических) микроорганизмов для промышленного производства оригинальных лекарственных препаратов, биологически активных пищевых добавок и продуктов функционального питания на основе низкомолекулярных микробных субстанций известной химической структуры, обладающих разнообразной биологической и (или) фармакологической общей и специфической активностью, а также хорошим профилем безопасности для человека. Эти микробные биоактивные соединения нашли применение в качестве нового биотехнологического сырья при промышленном производстве свободных от жизнеспособных микроорганизмов микробиологических средств различного состава и форм применения для профилактики и лечения хронических заболеваний человека, а также восстановления возникающих дефицитов различных нутриентов у спортсменов и лиц пожилого возраста. Для та-

ких микробных продуктов, помимо термина «метабиотики», предложенного нами более 20 лет назад, использовали термины «убитые нагреванием пробиотики», «метаболитные пробиотики», «постбиотики», «биологические лекарства», «парапробиотики» [20, 21].

В настоящее время на мировых рынках лекарственных препаратов, продуктов функционального питания, биологически активных пищевых добавок уже присутствует более двух десятков различных метаболитов, изготовленных на основе как микробных клеточных субстанций, так и различных низкомолекулярных метаболитных, регуляторных и сигнальных молекул. В качестве примера успешного выведения на российский рынок метаболитов служит биологически активная пищевая добавка Бактистатин. В период с 1994 по 2006 год с использованием *Bacillus subtilis* (штамм № 3) нами разработана технология получения биологически активной добавки, которая представляет собой безмикробный фильтрат культуральной жидкости этого штамма бацилл. В этой биодобавке нами были выявлены более 100 низкомолекулярных метаболитов, в том числе витамины группы В (В₅, В₂, В₁, В₆), витамины С и РР (никотиновая кислота), свободные аминокислоты (аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, валин, гидроксипролин, гистидин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, изолейцин, лизин, метионин, лейцин, орнитин, пролин, серин, тирозин, треонин, триптофан, фенилаланин, цистин, цитрулин), короткоцепочечные (уксусная, масляная, пропионовая), свободные (16) и этерифицированные (20) жирные кислоты, метаболиты ароматической аминокислоты триптофана и полифенолов. В состав Бактистатина также входят 18 химических элементов (Na, Mg, K, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Se, Cr, Mo и др.). В нем также дополнительно были выявлены амикомацин А и В (производные дигидроизокумарина), обладающие противобактериальным, противогрибковым, противоопухолевым и противовирусным эффек-

тами, фенгицины А, В и С (циклические липопептиды, с антимикробной активностью), метилбутановая, молочная, гидроксизокапроновая, щавелевая, фосфорная, фенилуксусная, гидрокориновая, фенилмолочная, 3-гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилмолочная кислоты, метакрилоил глицин, соединения фенольного ряда (фенол, катехол (1,2-дигидроксibenзол, пирокатехин, гидрохинон, 3-метилкатехол), пептиды (DL-Аланил-L-лейцин) и цикло(лейцилпролил) (L-Phe-D-Pro лактам), неидентифицированный циклический дипептид (3-бензиогексагидропирроло[1,2-a]пиазин-1,4-дион (Цикло(D-фенилаланин-L-пролил) и другие три неидентифицированных циклических дипептида, некоторые идентифицированные азотистые соединения (капролактam, фенилэтиламин, фенилаланин, тимин, урацил, дигидроурацил, индол, тирамин, 5-гидрокси-1H-индол, 9H-пурин-6-ол, 13-докозенамид, амид эруковой кислоты), спирты и гликоли (этиленгликоль, пропиленгликоль, метиол, бензиловый спирт, гептаэтиленгликоль, нонаэтиленгликоль, декаэтиленгликоль). Перечисленные низкомолекулярные соединения, обнаруженные в составе Бактистатина, потенциально способны участвовать отдельно или в сочетании с другими нутриентами и микробными биоактивными молекулами в аэробном дыхании, в энергических и окислительно-восстановительных реакциях, встраиваться во множество биохимических природных соединений, в сложные комплексы липидов, белков и углеводов, в клеточные мембраны, митохондрии и другие субклеточные структуры. В ходе исследований на различных животных и у человека установлено, что оральный прием Бактистатина способствует перевариванию углеводов, жиров и белков в кишечнике, снижает диарейный синдром, оказывает иммуномодулирующий и детоксикационный эффекты. Назначение Бактистатина нормализует микробную экологию пищеварительного тракта, восстанавливает барьерную функцию кишечника, стимулирует

рост симбиотических лактобактерий и бифидобактерий, подавляет размножение патогенных и оппортунистических бактерий, грибов и отдельных вирусов. Бактистатин также восстанавливает многие другие клинические проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта животных и человека, обусловленных кратковременным и (или) длительным воздействием биологических и химических факторов и агентов на симбиотическую кишечную микробиоту [21, 30–33]. Многочисленные низкомолекулярные соединения метабитика Бактистатин, не исключено, способны выступать как молекулы, нормализующие кислотно-щелочной баланс в клетках и тканях, как сигналы, remodelирующие мембраны, митохондрии и другие внутриклеточные органеллы, участвующие в метаболических процессах, развитии клеток мозга и диффузной регуляторной эндокринной APUD-системы, как регуляторы модуляции межклеточных ионных каналов, как эпигенетические компоненты, участвующие в реализации экспрессии генов в метагеноме и метаэпигеноме организма, посттрансляционной модификации белков и других не полностью в настоящее время установленных биохимических реакциях живых организмов [20, 21, 39]. В настоящее время ведется усовершенствование данного продукта в сторону создания комбинированных препаратов с добавлением активных ингредиентов адресного действия.

В дальнейшем на основе метабитиков можно будет создавать их полусинтетические и синтетические аналоги. Таким же путем шло в свое время развитие антибиотической промышленности [16, 29]. Исключительную важность при реализации в жизнь концепции «Метабитики» приобретает детальное изучение метаболома всех известных и потенциальных пробиотических штаммов с целью возможности их последующего использования в качестве стартерных культур для промышленного производства микробных субстанций различного фармакологического или диетического на-

значения. В качестве метабитиков в перспективе могут быть использованы десятки и сотни как известных, так и новых низкомолекулярных биоактивных соединений микробного происхождения [5, 16, 20, 21, 29]. Метабитики по сравнению с традиционными пробиотиками на основе живых организмов обладают рядом преимуществ: имеют известную химическую структуру, четкие мишени приложения; их проще дозировать, контролировать их безопасность и фармако-биологическую активность. Они лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по тканям и органам, быстрее и в большей степени элиминируются из организма. Наконец имеют более длительный период сохранности [26]. Биоактивные соединения, производимые представителями симбиотической микробиоты человека, также существенно отличаются в лучшую сторону при сравнении с химически схожими веществами пищевого или иного происхождения.

Авторы убеждены, что метабитики общего, специфического и персонифицированного назначения на основе микробных отдельных и гибридных низкомолекулярных соединений самостоятельно или в сочетании с различными растительными нутриентами, регуляторными и сигнальными молекулами в ближайшие годы в ближайшем будущем выйдут на рынки и войдут в арсенал персонифицированной медицины. Известно, что в настоящее время уже идентифицировано более 6 тыс. видов различных растительных фенолов, общее суточное поступление которых с пищей ежедневно может достигать 800 мг. Полифенольные соединения, поступающие с пищей в организм человека, принадлежат к флавоноидам, фенольным кислотам, стильбенам, лигнанам и другим группам. Важно заметить, что подавляющее количество этих растительных соединений поступает в полость толстого кишечника, минуя абсорбцию в тонкой кишке [34]. При гидролизе полифенолов микробными ферментами формирующиеся мономеры

и агликоны в последующем подвергаются декарбоксилированию и расщеплению фенольного кольца с формированием разнообразных низкомолекулярных компонентов с высокой биологической и фармакологической активностью. У различных бактерий метаболизм фенольных соединений, также как и адсорбции и экскреции промежуточных и конечных метаболитических продуктов, существенно различаются [34]. Микробные низкомолекулярные соединения, образуемые из различных полифенольных соединений, позволяют создать широчайший спектр метабитиков, целенаправленно поддерживающих здоровье практически любых конкретных систем организма

Следующие генерации метабитиков (полусинтетические, синтетические) еще в большей степени будут развивать концепцию метабитиков, улучшат их эффективность, специфичность эффектов и безопасность, а также уменьшат опасность используемых в настоящее время традиционных микробиологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих [29].

Говоря о метабитиках, следует помнить, что это научно-прикладное биотехнологическое направление находится на самом раннем этапе своего развития. До настоящего времени спектр кишечных микроорганизмов, способных образовывать колонии на искусственных питательных средах, едва превышает 1 500 видов [35]. Многие сотни и тысячи видов других микробов, колонизирующих кишечный тракт человека, еще предстоит изолировать. Даже такие симбиотические микроорганизмы, как лактобациллы, сегодня таксономически полностью не охарактеризованы (уже идентифицировано более 230 видов *Lactobacillus*; ежегодно выявляются около 10 новых видов) [М. Е. Sanders, исполнительный директор ISAPP, октябрь 2018]. Многие исследователи, технологи и клиницисты имеют недостаточное представление о количестве

и спектре вновь обнаруживаемых микробных низкомолекулярных биоактивных соединений, их детальных физико-химических характеристиках, мишенях и молекулярных механизмах действия, факторах и условиях, влияющих на проявление их позитивной активности и побочного действия на макроорганизм, особенно при использовании потенциальных метабитиков в неадекватных концентрациях. Вероятно, при обсуждении метабитиков, этих новых форм лекарственных препаратов, функциональных продуктов питания или биологически активных пищевых добавок следует помнить о необходимости создания новых адекватных модельных систем, высокочувствительных к низким концентрациям этих микробных соединений и их комплексов. Мы полагаем, что для этих целей можно использовать уже имеющиеся международные банки различных линий эукариотических клеток, полученных от конвенциональных и безмикробных животных, а также создавать новые модельные субклеточные структуры (мембраны, митохондрии, рибосомы, экзосомы, ионные каналы), включая и те, которые будут созданы с использованием приемов синтетической биологии [20, 21]. Это позволит на молекулярном уровне выявлять эффекты низких концентраций метабитиков на энергетический, белковый, жировой и углеводный метаболизм клеток, работу их мембран, митохондрий, ионных каналов и т. д. Получаемые на этих моделях результаты окажутся еще более информативны, если создаваемые метабитики будут содержать низкомолекулярные микробные соединения, несущие в своей структуре меченые изотопы.

Использование разнообразных приемов ОМИК-технологий, безмикробных и гнотобиотических животных различного уровня организации, а также новых и синтетических моделей клеточных культур и изолированных из них органелл позволит специалистам, исследующим и конструирующим метабитики целевого назначения, добиться

еще больших успехов в реализации этого направления в практическую медицину и нутрициологию [36, 37]. Россия — одна из первых стран в мире, оценивших биотехнологическую перспективность и значимость создания метабитиков различного назначения, способных предупреждать, восстанавливать и регулировать физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции, сигнальную внутри- и межклеточную коммуникацию, эпигенетическую регуляцию экспрессии генов и посттрансляционную модификацию их конечных продуктов.

Нет пищевых продуктов, лекарственных препаратов, физиологически активных функциональных ингредиентов, которые абсолютно одинаково воздействуют на всех. Правильно организованный рацион питания, учитывающий индивидуальные потребности человека, позволяет восстанавливать экспрессию тех полиморфных генов, которые неблагоприятны для здоровья, и, напротив, оптимизировать эпигеномный контроль и реализацию тех аллельных генов, которые обеспечивают лучшую адаптацию человеческого суперорганизма и гармоничную работу его симбиотических составляющих в обычных условиях, при нагрузках и в экстремальных состояниях. Понимание этого еще в большей степени улучшает специфичность, эффективность и безопасность микробиологических приемов профилактики и лечения заболеваний, связанных с дисбалансом симбиотической микробиоты млекопитающих [25, 29].

Сегодня мы находимся только в начале новой эры молекулярной персональной биотерапии и питания. Однако не вызывает сомнения, что вскоре станет возможным целенаправленно и успешно манипулировать как человеком, так и его микробиотой в результате интерференции в их информационное взаимодействие, стабильность и эпигеномную регуляцию экспрессии генов путем использования различных типов низкомолекулярных соединений эукариотического, прокариотического и пищевого происхождения [16, 24]. Уже нынешний уровень

наших знаний структуры и функций симбиотической микробиоты человека во все периоды его жизни и развития требует революционных изменений в подготовке будущих специалистов в области медицины с переносом акцентов с парадигмы «человек — это сообщество эукариотических клеток» на парадигму «человек — это суперорганизм, сообщество эукариотических, прокариотических клеток и вирусов»; при этом в обучающих программах следует подчеркивать, что ведущим фактором здоровья человека является именно состояние его симбиотической микробиоты.

Список литературы

1. Falony G., Joossens M., Viera-Silva S., Wang J., Darzi Y. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016; 352 (6285): 560–564.
2. Шендеров Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы*. 2014; 5: 72–80.
3. Carding S., Verbeke K., Vipond D. T., Corfe B. M., Owen L. J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26: 26191. doi.org/10.3402/mehd.v26.26191.
4. Gilbert J. A., Quinn R. A., Debelius J., Morton J., Garg N. et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*. 2016; 535: 94–103.
5. Maguire M., Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019; 30 (2): 179–201. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0024.
6. Sonnenburg J. L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56–64.
7. Heeney DD, Gareau MG, Marco ML. Intestinal *Lactobacillus* in health and disease, a driver or just along for the ride? *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 140–147. Doi:10.1016/j.cpbio.2017.08.004.
8. Venema K., do Carmo A. P. Probiotic and Prebiotics: Current Research and Future Trends. Wageningen: Caizer Academic Press. 2015: 560 p.
9. Engevik M. A., Versalovic J. Biochemical feature of beneficial microbes: foundation for therapeutic microbiology. *Microbial Spectr*. 2017; 5 (5). DOI: 10.1128/microbiol-spec.BAD-0012-2016.
10. Hutkins R. W. 2019. *Microbiology and Technology of Fermented Foods*, 2nd ed.; Hoboken, N.J., Ed.; Wiley-Blackwell: Hoboken, NJ, USA.
11. Sommer M. O., Church G. M., Dantas G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. *Virulence*. 2010; 1: 299–303.
12. Van Reenen C. A., Dicks L. M. T. Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities? A review. *Arch Microbiol*. 2011; 193: 157–68.
13. Zierer J., Jackson M. A., Kastenmuller G., Maqngino M., Long T., Telenti A. et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nature genetics*. 2018. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0135-7.
14. Hood L. Tackling the microbiome. *Science*. 2012; 336 (6086): 1209. DOI: 10.1126/science.1225475.
15. Beloborodova N. V., Osipov G. A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. *MicrobEcol Health Dis*. 2000; 12: 12–21.
16. Shenderov B. A. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe*. 2011; 17: 490–495.
17. Leeber S., Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren J-P, Matherway M O'C et al. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49: 217–223. DOI: 10.1016/j.cpbio.2017.10.007.
18. Червинец Ю. В., Червинец В. М., Шендеров Б. А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018; 17 (1): 19–26.
19. Dorrestein P. C., Mazmanian S. K., Knight R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host. *Immunity*. 2014; 40: 824–832.
20. Шендеров Б. А. Метабиотики-новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 4: 40–49.
21. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. Д., Сеница А. В., Захарченко М. М. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 151 (3): 83–92.
22. Aguilar-Toalá J. E., Garcia-Varela R., Garcia H. S., Mata-Harod V., González-Córdova A. F. et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018; 75: 105–114.
23. Shaikh A. M., Sreeja V. Metabiotics and their Health Benefits. *Intl. J. Food. Ferment*. 2017; 6 (1): 11–23.
24. Shenderov B. A. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. Eds. Luigi Nibali, Brian Henderson. 2016. London. John Wiley & Sons, Inc. 179–197.
25. Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities — Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advan Biosci Biotechnol*. 2018; 9: 147–189. DOI: http://www.scrip.org/journal/abb.
26. Aguilar-Toalá J. E., Garcia-Varela R., Garcia H. S., Mata-Harod V., González-Córdova A. F. et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018; 75: 105–114.
27. Sharma M., Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front. Microbiol*. 2016; 7: 1940. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01940.
28. Shenderov BA. Modern condition and prospective host microecology investigations. *Microbial Ecology in Health & Diseases*. 2007; 19:3, 145–149. DOI:10.1080/08910600701520933.
29. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2013; 24: 20399. doi.org/10.3402/mehd.v24iO.20399.
30. Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский Совет*, 2015; 3: 94–99.
31. Волков М. Ю., Захарченко М. М., Сеница А. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Новые продукты функционального питания на основе биотехнологий. *Военно-медицинский журнал*. 2006; 5: 69–70.
32. Волков М. Ю., Ткаченко Е. И., Воробейчиков Е. В., Сеница А. В. Метаболиты *Bacillus subtilis* как новые обещающие пробиотические препараты. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2007; 2: 75–80.
33. Минущин О. Н., Ардацкая М. Д., Сергеев А. В., Волков М. Ю., Сеница А. В. Опыт применения пробиотика «Бактистатин» в терапии хронического панкреатита. *Фармация*. 2006; 3: 39–43.
34. Yadav M., Verma M. K., Chauhan N. S. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol*. 2018; 200: 203–219.
35. Rajlic-Stojanovic M., de Vos W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014; 38: 996–1047.
36. Шендеров Б. А. Направления развития гнобиологии: теоретические и практические аспекты. *Лечение и профилактика*. 2014; 1: 80–84.
37. Ткаченко Е. И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 105 (5): 4–7.

Для цитирования. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Захарченко М. М., Сеница А. В. Метабиотики: перспективы, вызовы и возможности // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 43–48.



Клинико-эндоскопические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением

Е. С. Сирчак, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней

М. П. Стан, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Й. И. Пичкар, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

С. С. Сирчак, к.м.н., зав. хирургическим отделением № 1 КНП «Мукачевская центральная районная больница» (г. Мукачево, Украина)

Медицинский факультет ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

Clinical and endoscopic features of gastroesophageal reflux disease in patients with obesity

Ye.S. Sirchak, M.P. Stan, Yo.I. Pichkar, S.S. Sirchak

Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Резюме

Представлены клинико-эндоскопические результаты исследования 94 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ожирением, а также 85 больных с ГЭРБ. Выявлена высокая частота атипичного клинического проявления ГЭРБ на фоне ожирения (внепищеводная форма заболевания). Также установлены при эндоскопическом исследовании преимущественно рефлюкс-эзофагит степеней LA B и C у больных с ожирением и высокий процент случаев (до 59,5%) дуоденогастрального рефлюкса при сочетании ГЭРБ и ожирения, особенно у пациентов с атипичной клинической формой рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, диагностика.

Summary

Clinical and endoscopic results of a study at 94 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity, as well as 85 patients with GERD are presented. A high incidence of atypical clinical manifestations of GERD on the background of obesity (an extraesophageal form of the disease) was revealed. An endoscopic study has mainly established reflux esophagitis of grades B and C (LA) in patients with obesity and a high percentage of cases (up to 59.5%) of duodenogastric reflux with a combination of GERD and obesity, especially in patients with atypical clinical form of reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, diagnosis.

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 млрд взрослых людей в мире имеют избыточный вес, и более 600 млн населения планеты страдают от ожирения, а до 2025 года количество людей с ожирением увеличится до 40–50% [1, 2]. Ожирение — это не только медицинская, но и социальная проблема, что обусловлено значительным повышением риска возникновения серьезных осложнений, которые возникают на фоне ожирения и приводят к ухудшению качества жизни и преждевременной смерти пациентов [3, 4].

Нарушения в организме больных с ожирением имеют системный метаболический характер и приводят к развитию серьезных поражений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, к формированию метаболического синдрома, онкологических заболеваний, лежат в основе развития сахарного диабета второго типа и т.д. [4]. Ожирение также негативно влияет на состояние органов желудочно-кишечного тракта [3]. Установлена связь между

ожирением и такими заболеваниями органов пищеварения, как стеатоз печени и поджелудочной железы, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [2].

Проведенные популяционные исследования указывают на выраженную зависимость между увеличением массы тела и прогрессированием симптомов и осложнений ГЭРБ. Установлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 3,5 кг/м² связано с повышением риска прогрессирования симптомов рефлюксной болезни. Осложнения ГЭРБ, такие как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, также тесно связаны с ожирением. Также доказано, что каждые пять единиц увеличения ИМТ повышают на 35% риск формирования пищевода Барретта у больных ожирением и ГЭРБ [5].

Таким образом, особый интерес представляет изучение особенностей клиники, диагностики ГЭРБ у больных с разными метаболическими нарушениями, в том числе и с ожирением.

Цель исследования: изучить клинико-эндоскопические особенности ГЭРБ у больных с ожирением. Научное исследование является фрагментом государственной темы кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ГВУЗ «УжНУ» № 851 «Механизмы формирования осложнений при заболеваниях печени и поджелудочной железы, методы их лечения и профилактики», номер государственной регистрации 0115U 001103.

Материалы и методы

На клинических базах кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ГВУЗ «УжНУ» (эндокринологическое и гастроэнтерологическое отделения Закарпатской областной клинической больницы им. А. Новака и терапевтическое отделение государственного учреждения территориального медицинского объединения Министерства внутренних дел Украины в Закарпатской области) за 2016–2018 гг. обследовано 94 больных с избыточным весом и ожирением разной степени выраженности и ГЭРБ. Они составили основную группу об-

Таблица 1
Показатели антропометрического исследования у обследованных больных и контрольной группы

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Больные I группы (n = 94)	Больные II группы (n = 85)
ИМТ, кг/м ²	21,43 ± 3,22	38,2 ± 8,31 [^]	25,8 ± 6,56*
ИТБ, ум. од.	0,81 ± 0,55	1,34 ± 0,77 [^]	0,91 ± 0,44*

Примечание: разница между показателями у больных и контрольной группы достоверная: [^] — p < 0,05; разница между показателями у больных I и II групп достоверная: * — p < 0,05.

Таблица 2
Распределение обследованных больных в зависимости от ИМТ

Показатель	Больные I группы (n = 94)	Больные II группы (n = 85)
Нормальный вес (ИМТ: 18,0–24,9)	–	72,9%*
Избыточный вес (ИМТ: 25,0–29,9)	21,3%	27,1%
Ожирение I степени (ИМТ: 30,0–34,9)	41,5%*	–
Ожирение II степени (ИМТ: 35,0–39,9)	37,2%*	–

Примечание: разница между показателями у больных I и II группы достоверная: * — p < 0,01.

следованных (I группа). Среди них мужчин было 53 (56,4%), женщин — 41 (43,6%). Средний возраст составил 39,7 ± 5,2 года. Группу сравнения составили 85 больных ГЭРБ (II группа). Среди них мужчин было 53 (62,4%), женщин — 32 (37,6%). Средний возраст составлял 48,3 ± 5,7 года.

В контрольную группу вошло 20 практически здоровых лиц (мужчин было 11 [55,0%], женщин — 9 [45,0%]). Средний возраст составлял 41,4 ± 7,3 года.

Все исследования были выполнены с согласия пациентов, а методика их проведения отвечала Хельсинской декларации 1975 года и ее пересмотра 1983-го.

Больным проведены общеклинические исследования в соответствии с локальными протоколами. Все обследованные пациенты подлежали антропометрическим, общеклиническим, лабораторным и инструментальным методам исследования.

При антропометрическом исследовании определяли индекс массы тела (ИМТ), обвод талии (ОТ), обвод бедер (ОБ) и рассчитывали индекс талия/бедро (ИТБ = ОТ/ОБ). Соответственно полученным данным больных распределили в зависимости от показателя ИМС согласно рекомендациям ВОЗ, при котором значение ИМС 16,0 и менее соответствовало выраженному дефициту массы тела; 16,0–18,5 — недостаточной массе тела; 18,0–24,9 — нормальной массе; 25,0–29,9 — избыточной массе; 30,0–34,9 — ожирению

I степени (ст.); 35,0–39,9 — ожирению II ст.; 40,0 и более — ожирению III ст. (морбидное ожирение).

Диагноз ГЭРБ установлен согласно критериям унифицированного клинического протокола (приказ МЗ Украины от 31.10.2013 № 943) с учетом жалоб, данных эндоскопического исследования и т.д. Для подтверждения диагноза обследованным больным выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с помощью оборудования для эндоскопии с видеопроцессором Pentax EPM-3300 с использованием гибких фиброэндоскопов фирмы Pentax E-2430, GIF-K20, а также проведен суточный рН-мониторинг (по методике проф. В. Н. Чернобрового). Для эндоскопической оценки степени поражения пищевода использовали Лос-Анджелесскую (LA) классификацию (1998): степень А — единичные эрозии ≤ 5 мм; степень В — ≥ 1 эрозии длиной > 5 мм, не занимающей все расстояние между 2 соседними складками пищевода; степень С — ≥ 1 эрозии, которая занимает целое пространство между ≥ 2 складками пищевода, занимающее ≤ 75 % периметра пищевода; степень D — эрозии или язвы, занимающие ≥ 75 % периметра пищевода. *Helicobacter pylori* (HP) инфекцию у исследуемых больных диагностировали с помощью быстрого уреазного теста (CLO-test), а также C¹³-уреазного дыхательного теста (IZINTA, Венгрия). Обследованным пациентам также выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости

(аппарат HDI-1500, США), электрокардиографическое обследование.

Анализ и обработка полученных результатов осуществлялись с помощью компьютерной программы Statistics for Windows 10.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки полученных результатов.

Результаты

У всех обследованных больных I группы при анализе результатов антропометрического исследования выявлен избыточный вес тела или ожирение различной степени выраженности, что проявлялось увеличением ИМТ, а также ИТБ (табл. 1).

У больных группы сравнения с ГЭРБ (II группа) преимущественно установлен нормальный вес тела (у 72,9%), и только у 27,1 % обследованных выявлен избыточный вес (табл. 2).

Поражение верхних отделов пищеварительной системы у обследованных больных II группы чаще проявлялось отрыжкой кислым, комом в горле, изжогой, дисфагией (типичные пищеводные проявления ГЭРБ), табл. 3.

Обращает внимание атипичное протекание ГЭРБ у больных с ожирением. Внепищеводные клинические проявления рефлюксной болезни у больных с ожирением диагностированы чаще, чем у больных группы сравнения (II группа), а именно у 39,4 против 25,9 % соответственно; p < 0,05. После детального анализа установлено, что часть больных I группы (45,9 %) часто жалуется на першение в горле, охриплость голоса, сухой кашель (внепищеводные, а именно — отоларингологические проявления ГЭРБ). 54,1 % больных ожирением, которые также проконсультированы кардиологом, жаловались на загрудинные боли по ходу пищевода и нарушение в работе сердца, что чаще возникало после употребления жирной, жареной пищи, газированных напитков, алкоголя, кофе (внепищеводные кардиологические проявления ГЭРБ).

Проведение ФЭГДС у всех обследованных нами больных I и II групп подтвердил диагноз ГЭРБ. При эндоскопическом обследовании у всех больных как основной группы (пациенты с ГЭРБ и ожирением), так и группы сравнения (больные с ГЭРБ) наблю-

дали гастроэзофагеальный рефлюкс и рефлюкс-эзофагит (РЭ) различной степени выраженности (табл. 4)

При анализе данных установлено, что в группе больных с ГЭРБ (без ожирения) степень РЭ чаще отвечала LA-A, тогда как у больных с ГЭРБ на фоне ожирения (независимо от клинической формы заболевания) чаще определяли LA-B и LA-C степени. Эндоскопическая картина больных с сочетанной патологией отличалась от группы с ГЭРБ с более выраженным генерализованным, стойким отеком и гиперемией с множественными геморрагическими элементами, а также в группе больных с ГЭРБ на фоне ожирения чаще определяли кандидозный эзофагит и дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Обращает внимание, что ДГР у больных основной группы (ГЭРБ в сочетании с ожирением) чаще диагностировано у пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, тогда как у больных группы сравнения (с ГЭРБ) — у пациентов с пищеводными проявлениями рефлюксной болезни.

Таким образом, у больных ожирением ГЭРБ часто проявляется атипично (до 39,4% случаев) под маской поражения верхних отделов органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Эндоскопические изменения эрозивной формы ГЭРБ у обследованных нами больных с ожирением чаще соответствовали степеням тяжести LA B и C. Также следует подчеркнуть, что у 36,8% (с пищеводными проявлениями) и 59,5% (с внепищеводными проявлениями) обследованных нами

Показатель	Обследованные	
	I группа (n = 94)	II группа (n = 85)
Пищеводные проявления ГЭРБ	(n = 57), 60,6%	(n = 63), 74,1%*
- изжога	53,7%	82,5%**
- отрыжка кислым	85,1%	90,5%*
- дисфагия	44,4%	65,1%*
- ком в горле	57,4%*	36,5%
Внепищеводные проявления ГЭРБ	(n = 37), 39,4%*	(n = 22), 25,9%
Отоларингологические	(n = 17), 45,9%	(n = 10), 45,5%
- першение в горле	88,2%	90,0%
- охриплость голоса	70,6%	70,0%
- сухой, лающий кашель	47,1%	50,0%
Кардиологические	(n = 20), 54,1%	(n = 12), 54,5%
-загрудинные боли по ходу пищевода	80,0%	83,3%
- перебои в работе сердца	75,0%	66,7%

Примечание: разница между показателями у больных I и II группы достоверная: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

пациентов с ГЭРБ на фоне ожирения при эндоскопическом исследовании установлено ДГР, который напрямую зависит от степени выраженности ожирения.

Выводы

1. ГЭРБ у больных ожирением в 39,4% случаев проявляется внепищеводной симптоматикой (отоларингологическая, кардиологическая формы).
2. Характерной особенностью ГЭРБ у больных ожирением является высокая частота дуоденогастрального рефлюкса при эндоскопическом исследовании, особенно при внепищеводной форме рефлюксной болезни (до 59,5% соответственно).

Список литературы

1. ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения / [И. А. Кляритская, Ю. А. Мошко, И. А. Иськова, В. В. Кривой] // Крымский терапевтический журнал. — 2017. — № 2. — С. 45–49.
2. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения / [М. Ф. Осипенко, Е. А. Казакова, Е. А. Бикбулатова, Ю. Д. Шакалите] // Доказательная гастроэнтерология. — 2014. — № 2. — С. 36–38.
3. Лаврик А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных морбидным ожирением / А. С. Лаврик, Е. Д. Дмитренко // Харківська хірургічна школа. — 2015. — № 6 (75). — С. 128–130.
4. Кушнир И. Э. ГЭРБ у пациентов с ожирением: патофизиологические механизмы развития, особенности течения и подходы к терапии / И. Э. Кушнир. — Здоров'я України. Тематичний номер. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. — 2013. — № 3 (29). — С. 70–71.
5. Chang P. Obesity and GERD / P. Chang, F. Friedenberg // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2014. — № 43 (1). — P. 161–173.

Таблица 4
Характер эндоскопических изменений у обследованных больных

Эндоскопические проявления	I группа (n = 94), больные с ожирением и ГЭРБ		II группа (n = 85), больные с ГЭРБ	
	Пищеводные проявления ГЭРБ (n = 57)	Внепищеводные проявления ГЭРБ (n = 37)	Пищеводные проявления ГЭРБ (n = 63)	Внепищеводные проявления ГЭРБ (n = 22)
Рефлюкс-эзофагит (степень тяжести соответственно LA-классификации)				
LA-A	15,8%	10,8%	46,0%	54,5%
LA-B	57,9%	56,8%	31,7%	45,5%+
LA-C	22,8%	32,4%	17,5%	—
LA-D	3,5%	—	4,8%	—
Кандидозный эзофагит	24,6%**	5,4%	3,2%	—
ДГР	36,8%	59,5%*	19,0%*	4,8%

Примечание: разница между показателями у больных I группы с пищеводными и внепищеводными проявлениями достоверная: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; разница между показателями у больных II группы с пищеводными и внепищеводными проявлениями достоверная: + — $p < 0,05$.

Для цитирования. Сирчак Е. С., Стан М. П., Пичкар Й. И., Сирчак С. С. Клинико-эндоскопические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 49–51.

Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом

В. А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации

О. В. Гаус, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Modern views on development mechanisms and tactics for treatment of patients with gallbladder disease associated with metabolic syndrome

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

На фоне высокой распространенности метаболического синдрома в популяции желчнокаменная болезнь представляет важную проблему современного здравоохранения наряду с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Ведущая роль в формировании патологии желчного пузыря у больных метаболическим синдромом отводится инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени. Патогенетически обоснованным при этом является назначение препаратов урсodeзоксихолевой кислоты. В данной статье представлены современные взгляды на механизмы формирования желчнокаменной болезни в условиях метаболических нарушений, а также предложена тактика ведения данной категории больных на основании результатов собственного исследования.

Ключевые слова: метаболический синдром, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, урсodeзоксихолевая кислота, пероральная литолитическая терапия.

Summary

The high prevalence of metabolic syndrome in population has led to the cholelithiasis is important problem of modern health care along with coronary heart disease, arterial hypertension and diabetes. The main role in the formation of gallbladder pathology in patients with metabolic syndrome belongs to insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease. The prescription of ursodeoxycholic acid is pathogenetically justified. This article presents modern views on the mechanisms formation of gallstone disease in the conditions of metabolic disorders and management of this patients based on the results own research.

Key words: metabolic syndrome, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid, oral litholytic therapy.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний органов пищеварения у взрослого населения развитых стран. Предполагают, что к 2050 году ЖКБ будет страдать каждый пятый житель планеты [1]. Высокая распространенность данной нозологии связана прежде всего с ее многофакторностью.

Одним из доказанных факторов риска развития ЖКБ является метаболический синдром (МС) [2, 3]. При этом ключевая роль в формировании патологии желчного пузыря отводится нарушениям липидного обмена, опосредованным печенью. В настоящее время доказана и не подвергается сомнению патофизиологическая взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ) с ЖКБ [2, 4, 5]. С одной стороны, функционально измененные гепатоциты при НАЖБ синтезируют неполноценные желчные мицеллы с повышенным содержанием холестерина (ХС), что усиливает литогенность желчи [6, 7]. С другой стороны, перенасыщение пузырной желчи ХС стимулирует выработку стенкой желчного пузыря муцина, который способствует агрегации микролитов желчи [3].

Экспериментально показано, что в условиях инсулинорезистентности (ИР) — пускового звена в развитии

каскада метаболических нарушений — происходит активация фактора транскрипции FoxO1 (англ. forkhead box O1), который увеличивает экспрессию транспортеров ХС в желчь ABCG5, ABCG8 (англ. ATP-binding cassette of lipids) [8]. Кроме того, при ИР уменьшается экспрессия фермента гидроксилазы CYP8B1 (англ. cholesterol 12- α -hydroxylase), что сопровождается развитием резистентности к ядерным рецепторам желчных кислот FXR (англ. Farnesoid X Receptor) и повышению литогенного профиля самих желчных кислот (ЖК). У 36 % экспериментальных мышей с воспроизведенной ИР через 1 неделю формировались холестериновые камни в желчном пузыре, а через 12 недель ЖКБ имели 100 % особей. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что именно ИР на уровне печени обеспечивает важнейшую связь между МС и повышенным риском развития ЖКБ.

Кроме того, в условиях постоянной повышенной секреции ХС в желчь отмечается жировая инфильтрация самой стенки желчного пузыря, в результате чего снижается сократительная способность органа [9, 10]. Показано, что на поверхности гладкомышечных клеток желчного пузыря у пациентов с ЖКБ снижено количество рецепторов к холецистокинину [11]. Такое снижение

рецепторов к холецистокинину встречается только при наличии холестериновых конкрементов. Полагают, что это связано с избыточным накоплением ХС и гидрофобных ЖК в плазматической мембране гладкомышечных клеток желчного пузыря [12].

Открытие ICLCs клеток (англ. *Sajal-like cells*) в стенке желчного пузыря дает новое понимание патогенеза его гипомоторики. Считается, что эти клетки действуют в качестве источников электрических импульсов, в ответ на которые осуществляются ритмичные сокращения желчного пузыря. У пациентов с ЖКБ выявлено значительно меньшее число ICLCs-клеток по сравнению с лицами без ЖКБ ($26,24 \pm 10,89$ и $56,29 \pm 13,35$ клеток/мм² соответственно) [13]. В эксперименте доказано, что гидрофобные ЖК и диета с высоким содержанием холестерина запускают апоптоз ICLCs-клеток [14].

Имеются данные о том, что в стенке желчного пузыря при ее жировой инфильтрации выявляются провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [15, 16].

Биологические эффекты ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α сходны, при том что ИЛ-6 больше, чем ФНО α и ИЛ-1, влияет на синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, С-реактивный белок [15, 16]. Кроме того, ФНО α обладает способностью снижать сократимость гладкомышечных клеток и увеличивать секрецию муцина [17].

В экспериментальном исследовании показана роль фермента PON 3 (англ. *paraoxonase 3*) в развитии ЖКБ [18]. На фоне ожирения снижается количество PON 3 на мембранах гепатоцитов, это приводит к нарушению митохондриального дыхания, накоплению реактивных форм кислорода и повышению экспрессии воспалительных генов. Дефицит PON 3 сопровождается увеличением синтеза печенью ХС-ЛПНП и токсичных гидрофобных желчных кислот, повышающих литогенность желчи.

Длительное время среди врачей существовало мнение о том, что золотым стандартом лечения ЖКБ является лапароскопическая холецистэктомия. В мировой практике по числу оперативных вмешательств холецистэктомия, проведенная по поводу ЖКБ, занимает второе место после аппендэктомии [1, 5]. В США выполняется более 700 тысяч таких операций ежегодно [4]. Однако высокая оперативная активность по поводу холецистолитиаза породила новую проблему в гастроэнтерологии — постхолецистэктомический синдром, частота которого, по разным оценкам, достигает 50–70% [1, 3, 4].

Лечение ЖКБ с применением ЖК, получившее название пероральной литолитической терапии, является наиболее оправданным, поскольку именно они играют важную роль в гомеостазе ХС в печени и тонкой кишке. ЖК образуются в результате окисления холестерина в печени двумя путями: классическим с участием фермента 7- α -гидроксилаза (CYP7A1, англ. *cholesterol 7-alpha-hydroxylase*) и альтернативным [19]. Первичные ЖК — холевая (CA, англ. *cholic acid*) и хенодеоксихоле-

вая (CDCA, англ. *chenodeoxycholic acid*) являются конечными продуктами классического пути. Стереоизомером CDCA является урсодезоксихолевая кислота (UDCA, англ. *ursodeoxycholic acid*), которая представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью ЖК. Альтернативный путь инициируется ферментом 27-гидроксилазой (CYP27A1, англ. *cholesterol 27-hydroxylase*), расположенным на внутренней мембране митохондрий в различных тканях. Продуктами альтернативного пути являются оксистерины, в частности 25-гидроксистерол и 27-гидроксистерол, которые играют ключевую роль в регуляции воспаления, пролиферации клеток, а также нарушений липидного обмена. После синтеза в печени ЖК связываются с аминокислотами глицином и таурином с образованием их конъюгатов, которые по системе желчевыводящих протоков выводятся из печени и находятся в желчном пузыре. В ответ на прием пищи происходит сокращение желчного пузыря, и ЖК в составе желчи попадают в двенадцатиперстную кишку, где участвуют в эмульгации жиров и активации липазы поджелудочной железы. В толстой кишке под действием 7- α -гидроксилазы бактерий часть конъюгатов ЖК подвергается обратному деконъюгированию, а часть метаболизируется до вторичных желчных кислот: литохолевой (LCA, англ. *lithocholic acid*) и дезоксихолевой (DCA, англ. *deoxycholic acid*). Примерно 95% первичных и вторичных ЖК всасываются в подвздошной кишке и транспортируются обратно в печень, а 5% теряются с калом ежедневно.

Механизм действия ЖК по-прежнему является актуальным вопросом. Последние достижения в этой области большую роль отводят ядерным рецепторам ЖК FXR, которые участвуют не только в процессах метаболизма самих ЖК, но также в регуляции липидного обмена, поддержании гомеостаза глюкозы, уменьшении воспаления в ткани печени [19]. Впервые FXR были описаны в 1995 году, ЖК были впоследствии идентифицированы как уникальные эндогенные лиганды этих рецепторов [20]. Все ЖК обладают различной способностью активировать FXR: CDCA (UDCA) > DCA > CA > LCA. В свою очередь, FXR регулируют обратный захват ЖК путем изменения активности ферментов CYP7A1 и CYP8B1.

FXR также регулирует процессы воспаления и фиброобразования в печени, поскольку их экспрессия обнаружена на гепатоцитах, клетках Купфера, клетках Ито, а также на эндотелиальных клетках сосудов. В эксперименте показано, что перевязка желчных протоков у крыс вызывает развитие цирроза печени, а введение им синтетического лиганда FXR предотвращает развитие фиброза и цирроза печени за счет снижения экспрессии матричных белков, включая α_1 -коллаген, трансформирующий фактор роста β и тканевые ингибиторы металлопротеиназ-1 и -2 [21, 22].

Литолитический эффект ЖК хорошо изучен. Хенодезоксихолевая кислота восполняет дефицит ЖК в желчи, регулируя ее литогенность, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) уменьшает насыщенность желчи холестерином посредством угнетения его абсорбции в кишечнике,

подавления синтеза в печени и понижения экскреции в желчь [23]. Кроме того, УДХК замедляет осаждение холестерина (увеличивает время нуклеации) и способствует образованию жидких кристаллов. Однако сведения о токсичном влиянии хенодезоксихолевой кислоты на гепатоциты ограничивают применение ее в практике [24]. Таким образом, на сегодняшний день с целью консервативного лечения ЖКБ применяется только один препарат из группы ЖК — УДХК.

Безусловно, применение УДХК оправданно при сочетании НАЖБП и ЖКБ на фоне МС, поскольку препарат, кроме литолитического, обладает рядом дополнительных эффектов: мембраностабилизирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим, антихолестатическим, противовоспалительным [25]. Выявлена связь молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что позволяет применять УДХК в лечении ИР [26].

В 2003 году были идентифицированы мембранные рецепторы ЖК — TGR 5, также известные как GPCR-1 (англ. G-protein-coupled bile acid receptor), обнаруженные на эпителиальных клетках стенки желчного пузыря, эндотелиальных клетках сосудов, адипоцитах, панкреоцитах, а также макрофагах печени, селезенки и кишечника [27]. Активация TGR 5 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и препятствует развитию атеросклероза [28]. Активируемые первичными и вторичными ЖК TGR 5 могут играть решающую роль в защите от НАЖБП, воспалительных заболеваний кишечника, атеросклероза и сахарного диабета второго типа. Имеются данные, что под действием ЖК TGR 5 стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида GLP-1 (англ. glucagon-like peptide-1) энтероэндокринными клетками [29]. GLP-1 регулирует гомеостаза глюкозы, аппетит, секрецию инсулина и глюкагона клетками поджелудочной железы.

Кроме того, УДХК стабилизирует мембраны гепатоцитов, уменьшает токсичное действие продуктов ПОЛ, восстанавливает чувствительность пероксисомальных рецепторов PPAR γ (англ. peroxisome proliferator-activated receptor γ), рецепторов к лептину, грелину, адипонектину, снижает уровни ФНО α и ИЛ-6 [30].

Убедительно показана эффективность УДХК в профилактике образования конкрементов в полости желчного пузыря и в желчевыводящих протоках у пациентов с ожирением, находящихся на этапе снижения массы тела, в том числе и после бариатрических оперативных вмешательств [31].

Суточная доза УДХК при уже имеющейся ЖКБ подбирается индивидуально из расчета 10–15 мг препарата на 1 кг фактической массы тела пациента и принимается однократно вечером перед сном. Длительность курса определяется ретроспективно, по времени достижения конечного результата — ликвидации БС или растворения холестериновых конкрементов. По существующим стандартам ведения пациентов с ЖКБ отсутствие положительной динамики, по данным ультрасонографии желчного пузыря, через 6 месяцев терапии препаратами УДХК является объективным основанием для ее прекращения [32].

Одним из основных критериев, определяющих успех консервативной литолитической терапии, является тщательный отбор пациентов для ее проведения. Сообщается, что из общей популяции больных ЖКБ только 20–30 % могут быть подвергнуты пероральной литолитической терапии препаратами УДХК, учитывая следующие показания [3, 32]:

1. клинические (отсутствие желчных колик или редкие приступы; отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков; при несогласии больного на холецистэктомию с целью стабилизации процесса камнеобразования);
2. ультразвуковые (размеры одиночного конкремента не более 10 мм; гомогенная, низкоэхогенная структура камня; округлая или овальная форма конкремента; поверхность конкремента, близкая к ровной или в виде тутовой ягоды; слабая (плохо заметная) акустическая тень позади конкремента; диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента; медленное падение конкремента при перемене положения тела; множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее 1/4 объема желчного пузыря натощак).

Кроме того, перед назначением терапии необходимо убедиться, что конкременты в полости желчного пузыря по своему составу относятся к холестериновым. С этой целью пациентам предварительно выполняется обзорная рентгенография с прицельной оценкой содержимого полости желчного пузыря (холестериновые камни на рентгенограмме не визуализируются) или, что предпочтительнее, компьютерная томография органов брюшной полости с определением коэффициента ослабления конкремента по шкале Хаунсфилда (коэффициент более 70 свидетельствует о высоком содержании в нем солей кальция) [32].

Но, несмотря на это, даже при адекватном и рациональном отборе пациентов эффективность лечения ЖКБ с использованием УДХК достигает 70 % [3, 4, 5, 32]. Учитывая тот факт, что сама терапия является длительной и дорогостоящей, особо актуальным представляется вопрос об уточнении показаний к ее проведению, а также о разработке способов прогнозирования эффективности предстоящего консервативного лечения.

С этой целью нами было проведено собственное одноцентровое открытое проспективное исследование по выявлению предикторов эффективности пероральной литолитической терапии ЖКБ у лиц с МС. Под наблюдением находились 54 пациента, среди них 32 женщины (59,3 %) и 22 мужчины (40,7 %) в возрасте от 36 до 65 лет (средний возраст $52,33 \pm 7,48$ года). У всех лиц, помимо клинических методов обследования, проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи; биохимическое исследование крови, где определялись уровни общего билирубина (ОБ) и его фракций, общего белка и альбумина, аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ); качественное и количественное содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того,

исследовался развернутый липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), а также уровень глюкозы в плазме венозной крови.

Инструментальные методы диагностики включали УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию органов брюшной полости для определения рентгенопозитивности конкрементов в полости желчного пузыря (при их наличии) и эзофагогастродуоденоскопию для исключения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Дополнительные лабораторные исследования были направлены на определение уровней ИЛ-6, матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в сыворотке крови.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 8.0. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U), двух зависимых групп (при оценке показателей до и после лечения) — метод согласованных пар Уилкоксона (Z).

Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s).

Для предсказания значений одной бинарной категориальной зависимой переменной (будет эффективна пероральная литолитическая терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты через 6 месяцев лечения или нет) по совокупности количественных признаков применялся множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Всем был назначен препарат УДХК (Урсосан, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.») из расчета 10 мг на 1 кг массы тела, вся суточная доза принималась однократно на ночь. При оценке лабораторных показателей через 6 месяцев лечения выявлено статистически значимое снижение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, ММП-9, а также повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови.

При проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости отмечено статистически значимое уменьшение толщины левой доли печени (ТЛД) после курса лечения УДХК. При этом у пациентов с начальной стадией ЖКБ отмечалось полное исчезновение билиарного сладжа независимо от его сонографического варианта (100%), тогда как в группе больных с диагностированным холецистолитиазом полное растворение холестериновых камней достигнуто у 14 лиц (43,8%), положительная динамика в виде уменьшения диаметра конкрементов — у 13 (40,6%), у 5 (15,6%) не было выявлено значимых сонографических изменений.

В ходе проведения корреляционного анализа выявлено, что снижение уровня ММП-9 на фоне проведенной терапии статистически значимо было связано с уменьшением концентрации ГГТП ($r_s = 0,53$; $p = 0,0003$) и повышении

ем уровня ее ингибитора ТИМП-1 ($r_s = 0,69$; $p = 0,0006$) в сыворотке крови; а снижение сывороточного уровня ХС-ЛПНП сопровождалось уменьшением ТЛД печени ($r_s = 0,534$; $p = 0,0001$).

Кроме того, было обнаружено, что пациенты, у которых не удалось добиться растворения холестериновых конкрементов по завершении курса пероральной литолитической терапии, изначально имели более высокие уровни ХС-ЛПНП ($U = 5,187$; $p = 0,00002$), ГГТП ($U = 6,209$; $p = 0,000001$), ММП-9 ($U = 8,00$, $p = 0,0000001$) и ТИМП-1 ($U = 3,833$; $p = 0,001$) в сыворотке крови, глюкозы в плазме венозной крови ($U = 3,842$; $p = 0,0016$), а также показатели окружности талии ($U = 4,271$; $p = 0,0005$), ТЛД печени ($U = 4,936$; $p = 0,0004$) и выраженности сонографических изменений паренхимы печени при их оценке полуколичественной системой по шкале баллов ($U = 3,672$; $p = 0,002$).

Исходя из полученных данных, можно сделать предположение о том, что у больных ЖКБ, ассоциированной с МС, исходные значения антропометрических (окружность талии), лабораторных (уровни ХС-ЛПНП, ГГТП, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови, глюкозы в плазме венозной крови) и сонографических (ТЛД печени, выраженность изменений паренхимы печени при их оценке полуколичественной системой по шкале баллов) показателей определяют эффективность пероральной литолитической терапии.

Для прогнозирования эффективности данной терапии препаратами УДХК у каждого конкретного пациента в зависимости от совокупности признаков (или предикторов) нами был применен метод множественной логистической регрессии. Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производился отбор уравнения, имеющего самые высокие значения верного предсказания. Уравнение имело следующий окончательный вид:

$$P = \frac{\exp \{6,1023 - 0,0162 \times X1 - 0,0025 \times X2 - 0,0158 \times X3 - 0,0102 \times X4 - 0,0537 \times X5\}}{1 + \exp \{6,1023 - 0,0162 \times X1 - 0,0025 \times X2 - 0,0158 \times X3 - 0,0102 \times X4 - 0,0537 \times X5\}},$$

где P — вероятность успешной пероральной литолитической терапии; X1 — окружность талии, см; X2 — уровень ММП-9 в сыворотке крови, нг/мл; X3 — концентрация ГГТП в сыворотке крови, Е/л; X4 — толщина левой доли печени, мм; X5 — концентрация ХС-ЛПНП в сыворотке крови, ммоль/л; 6,1023 — свободный член уравнения.

При пошаговом включении в уравнение логистической регрессии всех предикторов уровень конкордации постепенно увеличивался и достиг максимума — 83,04% на пятом шаге. Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой, площадь под которой составила 0,8075, что указывает на хорошее качество данной математической модели. Уровень значимости теста согласия для данного уравнения множественной логит-регрессии составил 0,5.

Полученные результаты исследования позволяют практическому врачу оценивать эффективность пероральной литолитической терапии для каждого конкретного пациента еще до ее назначения.

В заключение хотелось бы отметить, что применение УДХК у больных ЖКБ, ассоциированной с МС, оказывает двойное значимое влияние на торможение процессов формирования и роста конкрементов в полости желчного пузыря. С одной стороны, отмечается замедление прогрессирования НАЖБП, с другой — улучшение параметров липидного спектра крови, играющих важную роль в патогенезе ЖКБ.

Список литературы

1. Stinton L.M., Stinton E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012; 6 (2): 172–187.
2. Jessri M., Rashidkhani B. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2015; 33 (1): 39–49.
3. Буверов А. О. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей: Краткое руководство для практикующих врачей. Москва; 2015.
4. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 13 (2): 157–171.
5. Ahmed M.J., Mahmood R., Rana R.S. et al. Metabolic Syndrome: An Indicator of Complicated Gall Stone Disease? *Cureus*. 2018; 10 (11): e3659.
6. Ильченко А. А., Делюкина О. В. Клиническое значение билиарного сладжа. *Consilium medicum*. 2005; 7: 134–137.
7. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2015; 1 (124): 132–137.
8. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med*. 2008; 14 (7): 778–782.
9. Ильченко А. А., Долгашева Г. М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холестеатоза, стеатохолестита). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 8: 80–93.
10. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 128–133.
11. Lavoie B., Nausch B., Zane E.A. et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol. Motil*. 2012; 24 (7): e313–e324.
12. Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J. Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2010; 299 (3): G742–G750.
13. Pasternak A., Matyja A., Gil K. et al. Interstitial cajal-like cells and bile lithogenicity in the pathogenesis of gallstone disease. *Pol. Przegl. Chir*. 2013; 85 (6): 311–316.
14. Pasternak A., Matyja A., Gil K. et al. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2012; 50 (4): 581–585.
15. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2013; 11 (3): 125–129.
16. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7: 51–54.
17. Lorenzo M., Fernández-Veledo S., Vila-Bedmar R. et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- α in myocytes and brown adipocytes. *J. Anim. Sci*. 2008; 86 (14): E94–104.
18. Shih D.M., Yu J.M., Vergnes L. et al. PON3 knockout mice are susceptible to obesity, gallstone formation, and atherosclerosis. *FASEB J*. 2015; 29 (4): 1185–1197.
19. Yuan L., Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol*. 2015; 7 (28): 2811–2888.
20. Forman B.M., Goode E., Chen J. et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell*. 1995; 81 (5): 687–693.
21. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin. Liver Dis*. 2016; 36 (1): 69–86.
22. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Динамика клинико-лабораторных и сонографических параметров при успешной консервативной литолитической терапии у больных желчнокаменной болезнью в ассоциации с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 119 (7): 18–23.
23. Lee J.M., Hyun J.J., Choi I.Y. et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (50): e2037.
24. Ibrahim Z.S. Chenodeoxycholic acid increases the induction of CYP1A1 in HepG2 and H4IIE cells. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (5): 1976–1982.
25. Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 13 (2): 157–171.
26. Ouyang H., Mei X., Zhang T. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier. *Eur. J. Pharmacol*. 2018; 840: 20–27.
27. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M. et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (11): 9435–9440.
28. Pols T.W., Nomura M., Harach T. et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metab*. 2011; 14 (6): 747–757.
29. Katsuma S., Hirasawa A., Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 329 (1): 386–390.
30. Chen Y.S., Liu H.M., Lee T.Y. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells*. 2019; 8 (3). pii: E253.
31. Machado FHF, Castro Filho HF, Babadopulos RFAL et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Cir Bras*. 2019 Feb 14; 34 (1): e2019001000009.
32. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 4: 114–123.

Для цитирования. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 2. — 13 (388). — С. 52–56.





*Гастроэнтерология
Санкт-Петербурга*



Российское научное медицинское общество терапевтов
Научное общество гастроэнтерологов России
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России

XXI

Международный медицинский
Славяно-Балтийский научный
форум

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2019



XXI

Съезд Научного общества
гастроэнтерологов России
Конференция гастроэнтерологической
службы Санкт-Петербурга

15–17 мая 2019 года

Санкт-Петербург, конгресс-центр «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
(Московский пр., 97а)

www.gastroforum.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Медицинский алфавит

Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуски: «Дерматология», «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

УРСОДЕЗ®

Лечение и защита печени!

250 мг

№40, 50, 100, 120

500 мг

№30



РАБЕПРАЗОЛ-С3

10 мг

№ 14, 28

20 мг

№ 14, 28

Наслаждайся любимой едой без изжоги!

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА 
www.ns03.ru