

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

20 (357) 2018



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

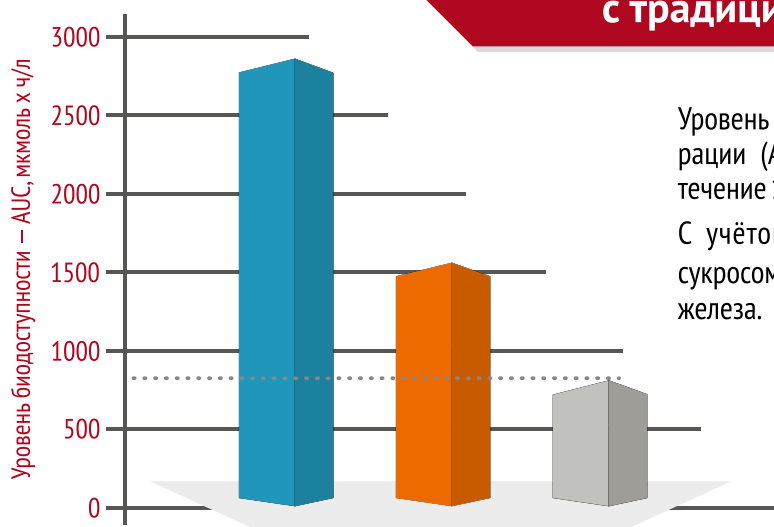
СидерАЛ[®]

ФОРТЕ

пирофосфат железа (III)
в сукросоме (липосоме)

Эффективная терапия железодефицитной анемии благодаря сукросомальной нанотехнологии

Сукросомальная технология позволяет значительно повысить биодоступность железа по сравнению с традиционными препаратами железа



Уровень биодоступности — площадь под кривой концентрации (AUC, мкмоль x ч/л) сывороточного железа (III) в течение 12 часов после приема препаратов железа.

С учётом эндогенного уровня железа биодоступность сукросомального железа **в 2,7 раза выше**, чем у сульфата железа.

■ Сукросомальное железо, 0,5 мг/кг
■ Сульфат железа, 0,5 мг/кг
■ Контроль (эндогенное железо)

G. Tarantino. Ultrafer: Liposomal iron in pregnancy increases birth weight. Abstract of the Vitafoods Europe Conference, 2014 Geneva

Обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое выздоровление больных железодефицитной анемией, в том числе беременных, благодаря сукросомальной нанотехнологии

СидерАЛ[®] Форте (пирофосфат железа (III) + аскорбиновая кислота, заключенные внутри фосфолипидной микросферы - сукросомы). Специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии. **Форма выпуска и состав.** Капсулы для приема внутрь; 1 капсула содержит 30 мг пирофосфата железа (III) и 70 мг витамина С. В упаковке 20 капсул в 2 блистерах. **Показания.** Рекомендован во всех случаях железодефицитных состояний: железодефицитная анемия различного происхождения; повышенная потребность в железе (беременность, лактация, активный рост, интенсивные тренировки); значительные и/или длительные кровопотери (менструации, донорство и т.п.); состояния после оперативного лечения органов ЖКТ; хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ. **Способ применения.** Принимать по 1 капсуле в день в течение месяца, далее — по рекомендации врача. Запивать достаточным количеством воды. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. **Побочные реакции.** Не отмечены. **Производитель.** ФармаНутра, Италия.
РУ №КЗ.16.01.79.007Е.000774.09.17 от 07.09.2017



sideral.ru

Практическая гастроэнтерология. Том 2

Медицинский алфавит №20 (357) 2018

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. Синица

Почтовый адрес редакции:

1129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1,
подъезд 4, яч. 804А

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

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.

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.

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.

Плавунин 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.

Скоромец 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.

Уст. тираж 8000. 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 30 июля 2018 года.

Содержание

- 5 Функциональные расстройства сфинктера ОДДИ и желчного пузыря: аналитический обзор положений IV Римского консенсуса
М.А. Осадчук, Д.В. Балашов, И.Л. Давыдкин, Т.А. Гриценко, А.М. Осадчук
- 10 Оценка эффективности и безопасности новой сукросомальной пероральной формы железа в лечении анемии при воспалительных заболеваниях кишечника
Н.И. Стуклов, О.В. Князев, А.И. Парфенов, И.Г. Басиладзе, А.В. Пивник
- 15 Пигментные гепатозы. Клинические особенности, пункционная биопсия, электронная микроскопия, диагноз, прогноз
С.Д. Подымова
- 23 Патогенетические основы и эффективность применения препаратов кальцитонина и блокаторов медленных кальциевых каналов в лечении рецидива язвенной болезни
Л.А. Фомина, В.В. Чернин
- 27 Диабетическая энтеропатия в практике гастроэнтеролога (клинический случай)
Е.И. Ямашкина, И.В. Бровкина
- 29 Влияние пробиотических штаммов эшерихий и энтерококков на активность кишечных пищеварительных ферментов при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс
Л.В. Громова, Е.И. Ермоленко, Ю.В. Дмитриева, А.С. Алексеева, А.Л. Сепп, М.П. Котылева, А.Н. Суворов
- 33 Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени
Л.М. Мосина, В.В. Столярова, М.В. Есина, Л.В. Чегодаева, А.Е. Гераськин, Ю.В. Титойкина
- 37 Клинико-рентгенологическая диагностика дивертикула Ценкера
А.Б. Абдураимов, С.Г. Хомерики, М.В. Павлов, А.Б. Афанасьев, З.Ф. Михайлова
- 42 Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков
А.Г. Шулепова, А.С. Балалыкин, Д.В. Данилов, Н.В. Фомичева
- 48 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом
Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, Ю.П. Успенский, З.Х. Гулунов
- 52 Подписка

Contents

- 5 Functional disorders of ODDI sphincter and gallbladder: analytical review provisions of IV Rome consensus
M.A. Osadchuk, I.L. Davydkin, T.A. Gritsenko, A.M. Osadchuk, D.V. Balashov
- 10 Estimation of efficiency and safety of new sucrosomial peroral form of iron in treatment of anemia in inflammatory bowel diseases
N.I. Stuklov, O.V. Knyazev, A.I. Parfyonov, I.G. Basiladze, A.V. Pivnik
- 15 Pigmentary hepatitis. Clinical features, puncture biopsy, electronic introscope, diagnosis, prognosis
S.D. Podymova
- 23 Pathogenetic bases and using of calcitoninum and blockers of slow calcium channels in treatment of peptic ulcer recurrence
L.A. Fomina, V.V. Chernin
- 27 Diabetic enteropathy in practice of gastroenterologist (clinical case)
E.I. Yamashkina, I.V. Brovkina
- 29 Effect of probiotic strains of escherichia and enterococci on activities of intestinal digestive enzymes at correction of experimental dysbiosis in rats
L.V. Gromova, E.I. Ermolenko, Y.V. Dmitrieva, A.S. Alekseeva, A.L. Sepp, M.P. Kotyleva, A.N. Suvorov
- 33 Analysis of heart rate variability in patients with non-alcoholic fatty liver disease
L.M. Mosina, V.V. Stolyarova, M.V. Esina, L.V. Chegodaeva, A.E. Geras'kin, Yu.V. Titoykina
- 37 Clinical and radiological diagnosis of Zenker's diverticulum
A.B. Abduraimov, Z.F. Mikhailova, S.G. Chomerici, M.V. Pavlov, A.B. Afanasiev
- 42 Results of X-ray endoscopic diagnostics of extrahepatic bile duct diseases
A.G. Shuleshova, A.S. Balalykin, D.V. Danilov, N.V. Fomichova
- 48 Gastroesophageal reflux disease at persons with metabolic syndrome
Yu.A. Fominykh, I.A. Gorbachova, Yu.P. Uspenskiy, Z.H. Gulunov
- 52 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 «ДВФМУ», 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 БГУ ВО «НГУ», вед. научный сотрудник, рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремينا 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 БШ, 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

Шатихин Андрей Иванович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

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

Shafikhin A. 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. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. — 2015. — Том 2 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — 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.

Функциональные расстройства сфинктера ОДДИ и желчного пузыря: аналитический обзор положений IV Римского консенсуса

М. А. Осадчук, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии¹
Д. В. Балашов, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии¹
И. Л. Давыдкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии²
Т. А. Гриценко, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии²
А. М. Осадчук, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Functional disorders of ODDI sphincter and gallbladder: analytical review provisions of IV Rome consensus

M. A. Osadchuk, I. L. Davydkin, T. A. Gritsenko, A. M. Osadchyuk, D. V. Balashov

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Samara State Medical University, Samara; Russia

Резюме

Цель. Представить аналитический обзор положений IV Римского консенсуса, посвященного функциональным расстройствам желчного пузыря и сфинктера Одди. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди среди функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта наименее изучены. В настоящее время нет высококачественных исследований, которые могут служить основанием для разработки полностью обоснованного алгоритма диагностики и лечения больных с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. В свою очередь, получение новых сведений о патогенезе, оптимальных способах диагностики и лечения данной патологии могут в значительной степени изменить представления о функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди.

Ключевые слова: функциональное расстройство желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди билиарного типа, дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа.

Summary

The aim. Analytical review of the provisions of the Rome Consensus IV, dedicated to functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi disorders. Functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi among the least studied of functional disorders of the gastrointestinal tract. Currently, there are no high-quality studies that can serve as a basis for the development of a fully informed algorithm of diagnosis and treatment of patients with Functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi disorders. In turn, obtain new information on the pathogenesis, the optimal methods of diagnosis and treatment of this disease can significantly change ideas about Functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi disorders.

Key words: functional gallbladder disorders, functional biliary sphincter disorder, functional pancreatic sphincter dysfunction.

Функциональные расстройства желчного пузыря (ФрЖП) и сфинктера Одди (СО) относятся к недостаточно изученной патологии. В настоящее время рекомендации по обследованию и лечению больных с ФрЖП и СО лишены серьезной доказательной базы, что требует в ближайшей перспективе планирования и проведения высококачественных клинических исследований. Определение функциональных расстройств ФрЖП и СО также весьма против-

речиво. Под ними понимают билиарную боль, обусловленную дискинезией желчевыводящих путей, желчного пузыря (ЖП) и стенозом СО или ампулы Фатерова соска, и не связанную с желчнокаменной болезнью.

Цель

Представить аналитический обзор положений IV Римского консенсуса, посвященного ФрЖП и СО.



М. А. Осадчук



Д. В. Балашов



И. Л. Давыдкин



Т. А. Гриценко



А. М. Осадчук

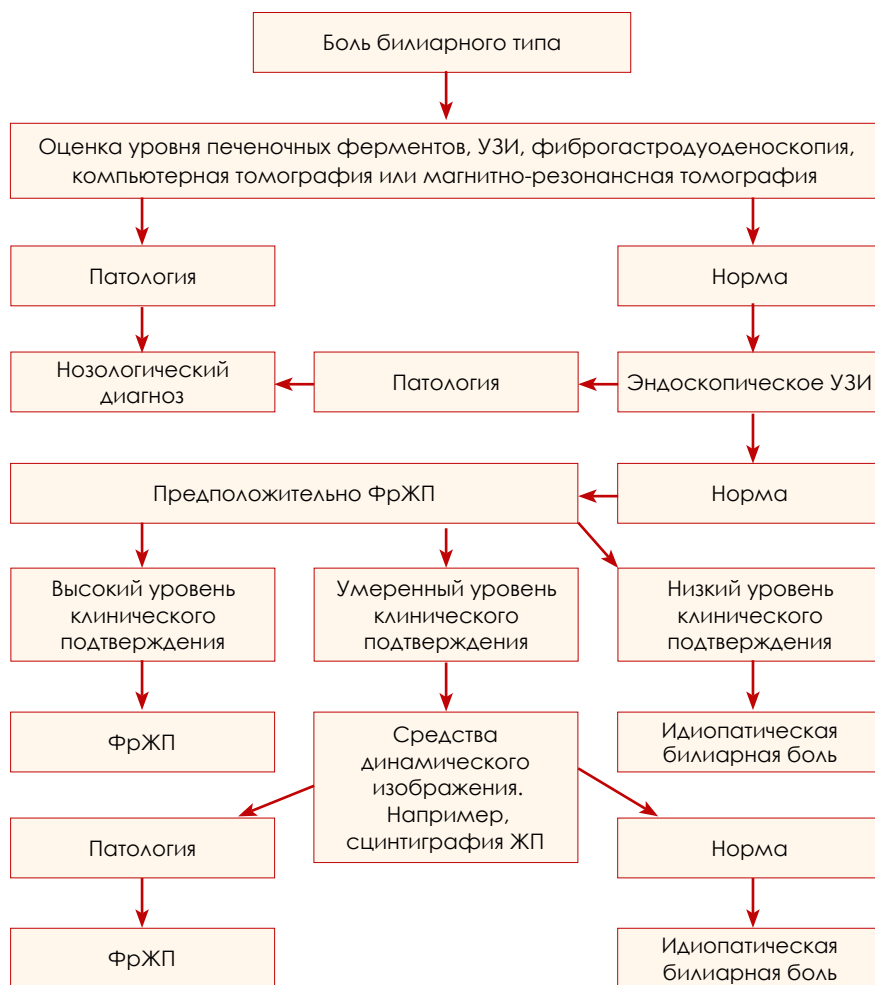


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ФрЖП по Cotton P.B. et al. [5].

Концепция *билиарной боли* основывается на том, что дисфункция ЖП и СО возникает в отсутствии признаков органического заболевания и, вероятно, может излечиваться при удалении ЖП или абляции СО.

Диагностические критерии билиарной боли

Эпизоды боли в эпигастрии / правом подреберье должны включать все признаки: боль должна быть стойкой и продолжаться не менее 30 минут; боль повторяющаяся, не ежедневная с различными интервалами; нарушает активность или требует обращения за неотложной помощью; отсутствует значимая связь (менее 20%) с моторикой кишечника и облегчение (менее 20%) при изменении положения тела и при подавлении кислотности.

Дополнительные критерии: ассоциация боли с тошнотой и рвотой; иррадиация в спину или правую подлопаточную область ведет к пробуждению от сна.

Комментарий. В новых Римских критериях IV в состав билиарной боли включены ФрЖП и дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу (ДСОб). Уточнена характеристика билиарной боли.

ФрЖП — симптомокомплекс, не имеющий определенного патогенеза и органических причин, в том числе конкрементов или билиарного сладжа.

Эпидемиология. Наблюдается рост случаев билиарной боли, связанной с ФрЖП. В США приводятся данные о том, что у 10–20% взрослых лиц и у 10–50% детей, перенесших холецистэктомию, наблюдалось ФрЖП [2]. Тем не менее ФрЖП редко диагностируется за пределами США [11].

Диагностические критерии ФрЖП: билиарная боль; отсутствие билиарных камней и другой органической патологии.

Дополнительные критерии: низкая фракция выброса ЖП (менее 40%)

при сцинтиграфии; нормальные показатели печеночных трансаминаз, прямого билирубина и амилазы / липазы в сыворотке крови.

Комментарий. С помощью ультразвукового сканирования (УЗИ) при постановке диагноза ФрЖП должен исключаться холецистолитиаз. При необходимости УЗИ повторяют и дополняют эндоскопическим УЗИ. Другие исследования требуются для исключения язвенной болезни, субклинического хронического панкреатита, жировой болезни печени, заболеваний опорно-двигательного аппарата. При наличии предположений на наличие других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо выполнение пищеводной манометрии, исследование эвакуаторной функции желудка, определение транзита содержимого. В настоящее время нередко для уточнения диагноза ФрЖП используют компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и холецистографию с внутривенным введением технеция (^{99m}Tc), стимулированную холецистокинином. Тем не менее определение степени их полезности в диагностике ФрЖП требует проведения серьезных клинических исследований [5]. Это связано с тем, что нередко у бессимптомных лиц и у больных с различными функциональными заболеваниями ЖКТ определяется замедленная эвакуация содержимого ЖП. Кроме того, введение контраста может индуцировать возникновение боли билиарного типа. Алгоритм диагностики ФрЖП представлен на рис. 1.

Лечение. Считается, что симптомы ФрЖП достаточно быстро разрешаются, поэтому раннее вмешательство не является обоснованным. Эффективными средствами лечения могут быть релаксирующая терапия, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), спазмолитики, нейромодуляторы. При тяжелых симптомах и неэффективности консервативной терапии может рекомендоваться холецистэктомия. Результаты хирургического лечения широко варьируют. Есть данные, что эффективность холецистэктомии превышает 80%. Однако отсутствуют вы-

сокачественные рандомизированные исследования, подтверждающие такую статистику [2, 5].

Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу (ДСОб). Под дисфункцией ДСОб понимают наличие боли билиарного типа, как правило, регистрирующееся у лиц после холецистэктомии, когда наличие конкрементов или другая патология исключены.

Эпидемиология. Распространенность ДСОб типу неизвестна. ДСОб чаще регистрируется у лиц, перенесших плановую холецистэктомию, при отсутствии камней в ЖП с нетипичными симптомами заболевания [11].

Критерии ДСОб включают: билиарную боль; повышение показателей печеночных ферментов или расширение желчного протока; отсутствие камней или других структурных аномалий.

Дополнительные критерии: нормальные показатели амилазы / липазы; аномальная манометрия СО; аномальная гепатобилиарная скintiграфия.

Комментарий. В настоящее время деление ДСОб на три клинических типа, принятое в предыдущих Римских консенсусах, считается устаревшей. Ранее считалось, что пациенты с первым типом ДСОб, имеющие дилатацию желчных протоков и повышение активности печеночных ферментов, должны подвергаться билиарной сфинктеротомии без выполнения манометрии сфинктера, тогда как больным со вторым типом ДСОб (имеющие дилатацию желчных протоков или повышение активности печеночных ферментов) и третьим типом ДСОб (больные, страдающие билиарной болью без каких-либо объективных нарушений) требуется выполнение манометрии сфинктера. Последние исследования выявили факт того, что пациенты с предварительным диагнозом ДСОб чаще имеют органический стеноз сфинктера, а не функциональную патологию. В этом случае билиарная сфинктеротомия будет эффективна. У пациентов с третьим типом ДСОб положительный эффект сфинктеротомии сопоставим с эффектом плацебо [4]. Поэтому в настоящее время у лиц с билиарной болью после холецистэктомии и при наличии объективных признаков

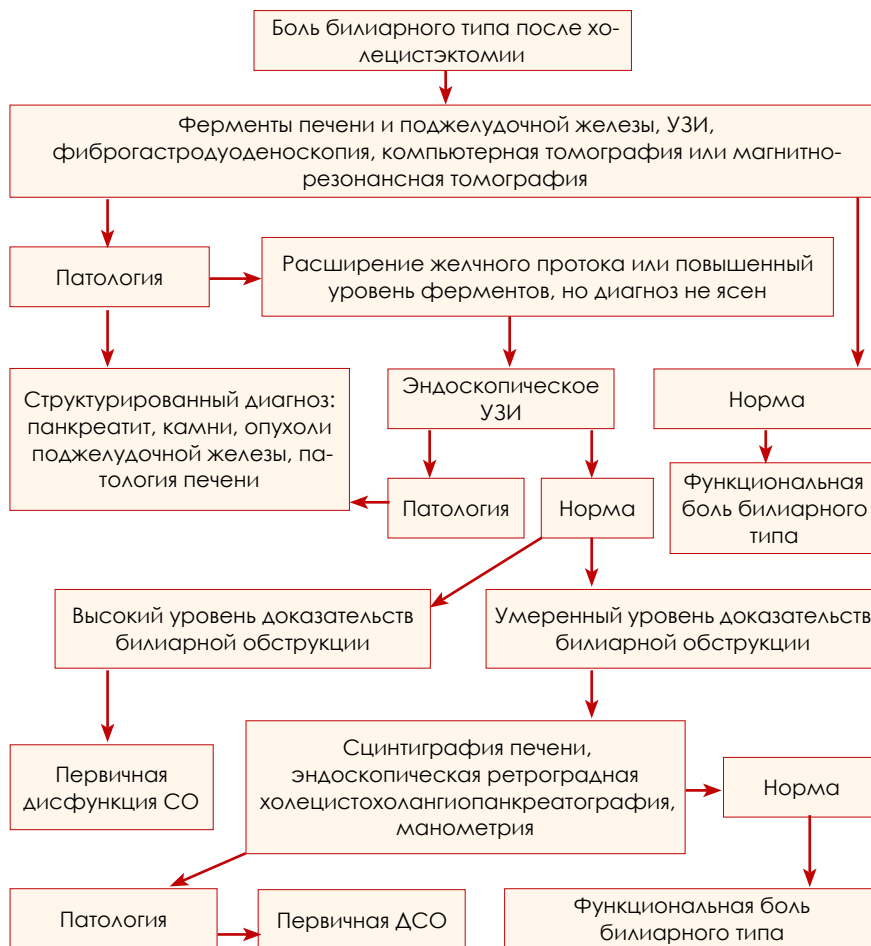


Рисунок 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при боли билиарного типа, возникшей после холецистэктомии [5].

(дилатация желчных протоков или повышение активности печеночных ферментов) рекомендуется ставить ДСОб в качестве предположительного диагноза. При этом в дальнейшем требуется выполнение исследований, направленных на отбор группы пациентов, нуждающихся в сфинктеротомии. В настоящее время критерии ДСОб соответствуют второму типу ДСОб (дилатация желчных протоков или повышение активности печеночных ферментов), принятому предыдущими Римскими критериями. Нормальные показатели ферментов были перенесены в поддерживающие критерии ДСОб, так как некоторые эпизоды билиарной боли могут происходить и при отсутствии их повышения. Патологические показатели манометрии имеют определенные значения для определения в потребности в билиарной сфинктеротомии. Необходимость проведения гепатобилиарной скintiграфии все еще обсуждается [5].

Диагноз ДСОб требует исключения внутрипротоковых конкрементов, длинной культи пузырного протока, наличия послеоперационных осложнений (стриктуры, утечка желчи), панкреатита, язвенной болезни, функциональной диспепсии, скелетно-мышечной патологии и других более редких причин. Небилиарные причины боли следует искать при нетипичной многолетней клинической симптоматике при отсутствии камней в ЖП и отрицательном эффекте от билиарной сфинктеротомии. Начальное обследование включает стандартные лабораторные и инструментальные методы. Эндоскопическое УЗИ — лучший метод для диагностики конкрементов в желчных протоках и патологии дуоденального сосочка [7]. Алгоритм диагностики дисфункции СО представлен на рис. 2.

Лечение. Рекомендации по лечению ДСОб в настоящее время не обладают серьезной доказатель-

ной базой. Основной целью терапии является купирование болевого синдрома. В слепых рандомизированных исследованиях показано, что эффект плацебо весьма силен и обладает долгосрочной эффективностью у трети больных с ДСОб [4].

Медикаментозная терапия

Из-за имеющихся рисков и неопределенности эффекта от проведения сфинктеротомии, хирургическому лечению ДСОб должно предшествовать медикаментозное лечение. С целью уменьшения базального давления сфинктера при ДСОб в качестве средств консервативного лечения предлагается использовать нифедипин, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 — типа, тримебутин, гиосцин бутилбромид, октреотид и оксид азота. Антагонисты H_2 -рецепторов, габексат мезилат, улинастатин и гастрокинетические препараты показали способность ингибировать СО. Амитриптилин может быть использован в качестве анальгетического средства. Терапия с дулоксетином показала обнадеживающие результаты [5, 15, 16]. Ни одно из предлагаемых средств не является специфичным для терапии ДСОб, и их использование имеет положительный клинический эффект при других функциональных расстройствах ЖКТ. Чрескожная электронейростимуляция и иглоукалывание способны уменьшать давление в СО, но их долгосрочная эффективность не установлена [6].

Сфинктеротомия является наиболее эффективной у лиц с определенной обструкцией сфинктера (бывший первый тип ДСОб). При этом выполнения манометрии не требуется. У лиц со вторым типом ДСОб доказательная база для проведения билиарной сфинктеротомии не является сильной. У лиц с третьим типом ДСОб не следует проводить сфинктеротомию и манометрию. При этом эндоскопическая ретроградная холецистохолангиопанкреатография является опасной и несет риск развития тяжелых осложнений [5]. Так, риск развития острого панкреатита при выполнении процедуры опытным специалистом составляет

10–15 % [8]. При сфинктеротомии существует 1 % риска перфорации и кровотечения и значительный риск позднего рестеноза, особенно после выполнения панкреатической сфинктеротомии. Доказывается высокая степень эффективности хирургической сфинктеропластики, но ее следует проводить только при неудачной сфинктеротомии [4, 5].

Дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа (ДСОп)

Идея ДСОп популярна и является продолжением представлений о дисфункции СО и ДСОб. Так, в экспериментах на животных доказано, что обструкция сфинктера способна вызывать панкреатит. Также развитие панкреатита происходит при клинических ситуациях в случае возникновения опухолей сосочка, обструкции панкреатического протока камнями, слизистыми пробками или интрапанкреатическими новообразованиями. Опиаты увеличивают давление в СО и, соответственно, вызывают рецидивы острого панкреатита [9]. Также у пациентов с необъяснимыми приступами панкреатита часто определяется повышенное давление в панкреатическом сфинктере.

Эпидемиология. Распространенность ДСОп неизвестна. Установлено, что повышенное давление в панкреатическом сфинктере регистрируется у 50–87 % лиц с хроническим панкреатитом вне зависимости от этиологии [5].

Критерии ДСОп включают: рецидивирующие эпизоды панкреатита (типичная боль с повышением амилазы или липазы более трех норм и (или) визуальные доказательства острого панкреатита); исключены другие причины панкреатита; отрицательные результаты ультразвукового исследования; аномальная манометрия СО.

Комментарий. Доказательством того факта, что панкреатит ассоциируется с высоким давлением в сфинктере, является прекращение рецидивов после абляции СО. Недавно проведенные высококачественные исследования свидетельствуют о том, что частота рецидивов панкреатита

в течение двух лет после сфинктеротомии достигает 50 % [3]. При отсутствии такого лечения вероятность повторных рецидивов панкреатита в 3,5 раза больше. С другой стороны, не было показано преимуществ двойной сфинктеротомии в лечении ДСОп: билиарной и панкреатической над изолированной — билиарной. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о том, является ли дисфункция СО эпифеноменом, вторичным по отношению к другим заболеваниям процессом, или идиопатическим — первичной патологией. Учитывая неопределенности в понимании патогенеза ДСОп, представления о рекомендациях по диагностике и лечению данного расстройства в настоящее время являются спекулятивными.

О наличии ДСОп могут свидетельствовать документированные приступы острого панкреатита при наличии повышенного давления в панкреатическом сфинктере и отсутствии каких-либо известных этиологических причин и структурных изменений.

Дисфункция СО может являться причиной панкреатогенной боли даже при отсутствии определенных признаков панкреатита, что является основой для выделения ДСОп в отдельное функциональное расстройство. У значительного количества пациентов с идиопатическими болями обнаруживается повышенное давление в панкреатическом сфинктере. Такие больные подвергались сфинктеротомии, но доказательства пользы от такого лечения являются недостаточными [14].

В качестве альтернативных методов оценки функциональной способности СО предлагается использовать магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и эндоскопическое УЗИ до и после внутривенного введения секрета. Результаты этих тестов не коррелируют с манометрией, но могут использоваться для предсказания исходов сфинктеротомии у лиц с идиопатическим панкреатитом [10]. Их роль должна изучаться. Использование стентирования и введение ботулинического токсина в сфинктер не было эффективным [5].

Лечение. Пациентам с ДСОп следует избегать употребления провоцирующих факторов (например, алкоголь, опиаты). Могут назначаться средства, способные расслаблять СО (например, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов). Вместе с тем отсутствуют качественные исследования, подтверждающие их эффективность. Ранее при двух рецидивах идиопатического панкреатита рекомендовалось применение холецистэктомии, так как предполагалось наличие скрытого микролитиаза или мелких камней в развитии данного заболевания. Но в настоящее время такой подход не является предпочтительным, так как появились современные методы визуализации микролитиаза. Есть рекомендации при наличии микролитиаза использовать сфинктеротомию или препараты УДХК. В недавно проведенных исследованиях продемонстрирован положительный эффект препаратов УДХК на функционирование клеток желчных протоков за счет воздействия на рецепторы холецистокинина типа 1 (CCK1R), что уменьшает литогенность желчи и вызывает опосредованный спазмолитический эффект [1]. Так, при ДСОп по 2 и 3 типам эффективность сочетанной терапии УДХК и ЭРХПГ достигает 92,5 %. При этом ремиссия продолжается от 27 до 73 месяцев [12]. В настоящее время сфинктеротомия может быть рекомендована только при вторичной дисфункции СО [5].

Известно, что урсосан за счет образования двойных молекул встраивается в мембрану холангиоцитов, обеспечивая стабилизацию их структуры, что обуславливает их невосприимчивость к действию цитотоксических мицелл. За счет уменьшения концентрации холестерина и стимуляции холереза урсосан эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. Препарат обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, что индуцирует угнетение экспрессии антигенов гистосовместимости (HLA-1 — на мембранах гепатоцитов и HLA-2 — на холангиоцитах), обеспечивает нормализацию естественной киллерной активности лим-

фоцитов, образование ИЛ-2 с последующим нивелированием прогрессирования фиброобразования за счет регулирования процессов апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ. Так, при введении УДХК значительно уменьшается инфильтрация воспалительными клетками в билиарной системе за счет ингибирования ФНО- α /каспазы 8/каспазы-3. [17, 18]. При билиарной дисфункции урсосан назначают длительно из расчета 10–15 мг на кг веса больного не менее чем на 3–6 месяцев.

Неизвестно, играет ли роль дисфункция панкреатического сфинктера в патогенезе и прогрессировании хронического панкреатита. Так, эндоскопическая панкреатическая сфинктеротомия уменьшала боль в краткосрочных неконтролируемых исследованиях у 60–65 % с хроническим панкреатитом и ДСОп. При этом долгосрочные данные остаются неизвестными, а роль эндоскопического лечения не ясна [5].

ФрЖП и СО среди функциональных расстройств ЖКТ наименее изучены. В настоящее время нет высококачественных исследований, которые могут служить основанием для разработки полностью обоснованного алгоритма диагностики и лечения больных с ФрЖП и СО. В свою очередь, получение новых сведений о патогенезе, оптимальных способах диагностики и лечения данной патологии могут в значительной степени изменить представления о ФрЖП и СО.

Список литературы

- Desai A. J., Dong M., Harikumar K. G. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 Sep 1; 309 (5): G377–G386.
- Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S. L. et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? // *Dig. Dis. Sci.* — 2014; 59: 2850–2863.
- Cote G. A., Imperiale T. F., Schmidt S. E. et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2012; 143: 1502–1509 e1.
- Cotton P. B., Durkalski V., Romagnuolo J. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on

pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // *JAMA.* — 2014; 311: 2101–2109.

- Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R. et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* — 2016; 150: 1420–1429.
- Lee S. K., Kim M. H., Kim H. J. et al. Electroacupuncture may relax the sphincter of Oddi in humans // *Gastrointest. Endosc.* — 2001; 53: 211–216.
- Malik S., Kaushik N., Khalid A. et al. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes // *Dig. Dis. Sci.* — 2007; 52: 508–512.
- Mazaki T., Mado K., Masuda H. et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis // *J. Gastroenterol.* — 2014; 49: 343–355.
- Pariente A., Berthelemy P., Arotcarena R. The underestimated role of opiates in sphincter of Oddi dysfunction // *Gastroenterology.* — 2013; 144: 1571.
- Pereira S. P., Gillams A., Sgouros S. N. et al. Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III // *Gut.* — 2007; 56: 809–813.
- Preston J. F., Diggs B. S., Dolan J. P. et al. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States // *Am. J. Surg.* — 2015; 209: 799–803.
- Testoni P. A., Caporusio S., Bagnolo F. et al. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jul; 95 (7): 1702–7.
- Vetthrus M., Berhane T., Soreide O. et al. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis // *J. Gastrointest. Surg.* — 2005; 9: 826–831.
- Vitton V., Delpy R., Gasmi M. et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008; 20: 15–21.
- Wilcox C. M., Varadarajulu S., Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review // *Gastrointest Endosc.* — 2006; 63: 1037.
- Wu Q., Cotton P. B., Durkalski V. et al. Sa1499 duloxetine for the treatment of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: an open-label pilot study // *Gastrointest Endosc.* — 2011; 73: AB189.
- Wan J. F., Chu S. F., Zhou X. et al. Ursodeoxycholic acid protects interstitial Cajal-like cells in the gallbladder from undergoing apoptosis by inhibiting TNF- α expression. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 May 17.
- Bahar R., Wong K. A., Liu C. H. et al. Update on New Drugs and Those in Development for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018 Mar; 14 (3): 154–163.



Оценка эффективности и безопасности новой сукросомальной пероральной формы железа в лечении анемии при воспалительных заболеваниях кишечника

Н. И. Стуков, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии, рук. курса гематологии²

О. В. Князев, д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника³

А. И. Парфенов, д.м.н., проф. рук. отдела воспалительных заболеваний кишечника³

И. Г. Басиладзе, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики¹, врач-гематолог отделения гематологии³

А. В. Пивник, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики¹, проф. рук. отдела гематологии и иммунодефицитных состояний³

¹Медицинский институт ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов Министерства образования России, г. Москва

²Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Estimation of efficiency and safety of new sucrosomal peroral form of iron in treatment of anemia in inflammatory bowel diseases

N.I. Stuklov, O.V. Knyazev, A.I. Parfyonov, I.G. Basiladze, A.V. Pivnik

People's Friendship University of Russia, Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen — a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov; Moscow, Russia

Резюме

В статье описано значение дефицита железа в развитии анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), возможные подходы к его коррекции. Обсуждаются вопросы недостаточной эффективности и плохой переносимости стандартных препаратов железа, что связано с наличием мальабсорбции и хронического воспаления стенки кишечника, изучается возможность использования новой пероральной формы сукросомального железа. Целью работы явилось определение эффективности и безопасности новой сукросомальной пероральной формой железа Сидерал Форте у больных с анемией при ВЗК. В материалы вошли данные 56 пациентов с анемией и ВЗК. У 28 больных детально изучен обмен железа и характеристики анемии, у 28 других проведено исследование эффективности и безопасности антианемического лечения с использованием Сидерала Форте. Результаты терапии показали достоверный прирост концентрации гемоглобина, железа сыворотки в течение трех месяцев. Доказана хорошая переносимость сукросомального железа.

Ключевые слова: анемия, воспалительные заболевания кишечника, Сидерал Форте, сукросомальное железо.

Summary

The article describes the role of iron deficiency in the development of anemia in inflammatory bowel diseases (IBD), existing approaches to treatment. The problems of insufficient efficiency and poor tolerance of standard iron preparations are discussed, which is associated with the presence of malabsorption and chronic inflammation of the intestinal wall, the possibility of using a new oral form of sucrosomal iron is being studied. The aim of the study was to determine the efficacy and safety of the new Sucralomal oral form of iron Sideral Forte in patients with anemia in IBD. The materials of the study included data from 56 patients with anemia and IBD. In 28 patients, iron metabolism and anemia characteristics were studied in detail, and 28 others studied the efficacy and safety of antianemic treatment using Sideral Forte. The results of therapy showed a significant increase in the concentration of hemoglobin, serum iron for three months. Good tolerability of sucrosomal iron has been demonstrated.

Key words: anemia, inflammatory bowel diseases, Sideral Forte, sucrosomal iron.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа хронических болезней, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Анемия — наиболее частое внекишечное проявление ВЗК, которое встречается от 6 до 74% случаев [1], у амбулаторных больных — около 16%, а у госпитализированных — до 68% [2].

В качестве основных причин анемии у этой когорты пациентов выделяют мальабсорбцию и желудочно-кишечные кровотечения, которые приводят к развитию абсолютного дефицита железа (ДЖ) [3]. Его распространенность превышает частоту анемии и, по разным данным, составляет от 36 до 90% [3–8]. Крайней стадией абсолютного ДЖ является ЖДА, которая характеризует-

ся гипохромией, микроцитозом, низкими показателями ферритина сыворотки (ФС), сывороточного железа (СЖ), насыщения трансферрина железом (НТЖ), высокими цифрами трансферрина (ТрФ) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) [9].

Помимо абсолютного ДЖ, при ВЗК часто наблюдается относительный ДЖ, что связано с другими причинами, среди которых доминирует роль хронического воспаления, при котором отмечается высокое содержание С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), основного железа регуляторного протеина — гепцидина (ГП), высокие значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [10]. Повышение концентрации гепцидина приводит к резкому снижению всасывания железа в кишечнике, параллельно с этим происходит его депонирование в макрофагах, в результате чего развивается гипохромная микроцитарная анемия с низкими СЖ, ТрФ, НТЖ и высокими значениями ФС [9]. Другой механизм развития анемии воспаления связан со снижением продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО), что приводит к снижению скорости деления эритрокариоцитов. Такие состояния в литературе часто описываются как анемии хронической болезни (АХБ) [9, 11].

Таким образом, анемии при ВЗК, как ожидается, являются результатом сочетания абсолютного ДЖ или ЖДА и относительного ДЖ или АХБ [12]. Согласно литературным данным, соотношение ЖДА/ЖДА + АХБ/АХБ у пациентов с ВЗК составляет 2/4/1, то есть клинически значимый ДЖ определяется в шесть раз чаще, чем его отсутствие [13].

Исследование обмена железа для дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ является обязательным перед планированием антианемического лечения. Присутствие хронического воспаления при всех активных формах ВЗК изменяет диагностические критерии дефицита железа. У пациентов без биохимических (высокие значения С-реактивного белка и т. д.) или клинических (диарея, эндоскопическая картина) признаков воспаления низкий уровень ФС определяют при его содержании менее 20 мкг/л, а при наличии данных маркеров предел этого параметра должен быть увеличен до 100 мкг/л [14, 15]. Некоторые авторы предлагают принимать во внимание и параметр НТЖ менее 16–20% [16].

При использовании стандартных пероральных препаратов для лечения ЖДА требуется назначение от 200 до 300 мг элементарного железа в сутки [17, 18]. Для больных ВЗК такой алгоритм не применим [19], так как только максимум 10–20 мг перорального железа в день может быть эффективно использовано организмом, а остальное не будет абсорбировано. Непоглощенные соли железа являются токсичными для слизистой оболочки кишечника [20–25], могут активировать воспалительные процессы [26, 27], а также быть причиной развития синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике. У больных ВЗК при приеме классических пероральных препаратов железа отмечено частое развитие таких побочных эффектов, как тошнота, рвота и боли в животе (до 70%), что приводит

к отказу от лечения пероральными препаратами железа в 21 % случаев [26]. В этой категории пациентов они должны быть рекомендованы в низких дозах [1].

Таким образом, для лечения анемии у больных ВЗК, сопровождающимися хроническим кровотечением, нарушением всасывания и хроническим воспалением, в большинстве случаев требуется назначение препаратов железа. Традиционно с этой целью используются классические формы пероральных препаратов, однако доказана их низкая эффективность, плохая переносимость, частые отказы от лечения, их использование может приводить к обострению ВЗК.

В последние годы появляются публикации о новом пероральном сукросомальном препарате железа Сидерале Форте [9, 31]. Лекарственная форма Сидерал Форте, содержащая 30 мг элементарного железа в одной капсуле, позволяет снизить разовую дозу, что уменьшает концентрацию железа в просвете кишечника по сравнению с классическими пероральными препаратами. Механизм всасывания Сидерала Форте связан с проникновением в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника, что позволяет значимо повышать СЖ даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки и преодолевать гепцидиновый барьер, то есть увеличивать показатели гемоглобина даже при выраженном влиянии АХБ [9, 31–33]. Помимо высокой эффективности, эта форма является более безопасной, так как не проникает и не накапливается в энтероцитах и не вызывает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9, 33, 34].

Цель работы: оценка эффективности и безопасности новой сукросомальной пероральной формой железа Сидерал Форте у пациентов ВЗК.

Материалы и методы

Работа проведена в отделении воспалительных заболеваний кишечника (зав. отделением д. м. н. Князев О. В.) отдела патологии кишечника (руководитель — д. м. н., проф. Парфенов А. И.) Московского клинического научного центра имени А. С. Логинова (МКНЦ). Всего в исследование включили 56 больных ВЗК с анемией. Больные были обследованы по принятому в центре клиническому протоколу, после установления диагноза всем назначали стандартное лечение для нетяжелых форм ВЗК. Критерии исключения: тяжелая степень и высокая активность ВЗК, тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л) прием препаратов железа в течение трех месяцев до начала исследования, гиперхромная макроцитарная анемия, анемия, развившаяся в результате других факторов (острая постгеморрагическая, гемолитическая, анемия на фоне заболеваний крови, злокачественной опухоли и т. д.). Клинический анализ крови и обмен железа определяли в клинической лаборатории МКНЦ (зав. лабораторией к. м. н. Носкова К. К.). Параметры ГП, ЦИК, ЭПО, содержание B_{12} и фолатов в сыворотке исследовали в лаборатории по изучению анемий городской поликлиники № 62 (зав. лабораторией к. б. н. Левина А. А.).

АНКЕТА

(заполняется до лечения, через месяц и через 3 месяца от его начала)

ФИО пациента _____

Показатели		Баллы (1 - практически не беспокоит, 5 - очень сильно беспокоит)				
		1	2	3	4	5
Анемические жалобы						
1	Слабость					
2	Утомляемость					
3	Шум в ушах					
4	Головокружение					
5	Одышка					
Сидеропенические жалобы						
1	Сухость кожи					
2	Ломкость ногтей					
3	Выпадение волос					
4	Нарушение вкуса					
5	Нарушение обоняния					
Нарушение функции желудочно-кишечного тракта						
1	Тошнота, рвота					
2	Боли в животе					
3	Запоры					
4	Поносы					
5	Кровь в стуле, черный стул					

Дата _____

Подпись _____

Рисунок 1. Анкета.

Для изучения характеристик анемий и обмена железа при ВЗК исследовали 28 пациентов (16 женщин и 12 мужчин) со средним возрастом $40,5 \pm 13,9$ года, из которых с БК было 13 пациентов, с ЯК — 15 (группа исследования). Анализы брали при госпитализации пациентов в отделение.

В качестве показателей лабораторной эффективности лечения использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови и рутинные параметры обмена железа. Клиническую эффективность и переносимость

Сидерала Форте определяли по выраженности анемических (слабость, утомляемость, шум в ушах, головокружение, одышка), сидеропенических жалоб (сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, нарушение вкуса и обоняния) и жалоб, связанных с проявлением ВЗК (тошнота или рвота, боли в животе, запоры, поносы, кровь в стуле или черный стул). С этой целью разработали специальную анкету (рис. 1) для заполнения пациентом, где подробно описаны основные три группы симптомов анемии и ВЗК, которые выражены в баллах от 1 до 5 в зависимости от тяжести проявления. Для оценки показателей анкеты вычисляли среднее значение по каждому пункту, затем среднее значение каждого пяти пунктов по трем группам жалоб. Таким образом, получили, что меньшее среднее значение групп жалоб соответствует меньшему количеству активности проявления каждого симптома.

Результат оценивали до начала лечения и через три месяца

Статистическую обработку проводили с помощью программы MS Excel, для оценки различий между двумя выборками использовали U-критерия Манна-Уитни, достоверность устанавливали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе исследования всех пациентов разделили на три подгруппы в зависимости от содержания ФС. Количество больных с ФС менее 20 мкг/л, соответствующим критерию ЖДА, составило 17 (60%). Промежуточные значения ФС от 20 до 100 мкг/л, описываемые в литературе как ЖДА + АХБ, определены у семи пациентов (25%). Депонирование железа (ФС более 100 мкг/л), характерное для АХБ, выявлено у четырех больных (15%). Таким образом, ДЖ (ЖДА и ЖДА + АХБ), требующий назначения препаратов железа в качестве монотерапии, выявлен у 85% больных ВЗК с анемией.

Таблица 1
Эритроцитарные показатели, обмен железа, маркеры воспаления и ЭПО у больных ВЗК с анемией при различном содержании ФС

Параметры	Референсные значения	ФС < 20 мкг/л	ФС = 20–100 мкг/л	ФС > 100 мкг/л
HGB, г/л	> 120	104,5 ± 15,2	106,7 ± 16,8	106,3 ± 18,9
MCH, пг	28–32	24,1 ± 3,6	28,0 ± 1,4	24,3 ± 2,5
MCV, фл	80–100	79,6 ± 6,3	85,1 ± 2,9	77,6 ± 9,5
СОЭ, мм/ч	< 15	24,1 ± 17,3	37,3 ± 15,9	38,0 ± 18,3
СЖ, мкмоль/л	12–25	5,7 ± 3,1	10,3 ± 9,9	17,8 ± 17,0
ОЖСС, мкмоль/л	40–70	75,5 ± 11,9	70,1 ± 17,4	45,1 ± 32,5
НТЖ, %	20–35	9,5 ± 3,8	7,3 ± 3,2	31,5 ± 33,9
ФС, мкг/л	15–250	4,6 ± 3,6	30,9 ± 12,9	513,3 ± 470,0
B12, пг/л	300–800	350,9 ± 265,4	235,7 ± 244,9	387,5 ± 369,3
Фолаты, нг/л	4–14	8,2 ± 6,4	5,9 ± 2,8	18,3 ± 19,4
ЦИК, ед.	< 120	183,7 ± 82,6	221,4 ± 65,1	200,0 ± 57,2
ГП, нг/л	40–60	194,5 ± 220,0	43,6 ± 26,7	242,5 ± 165,8
ЭПО, МЕ/л	3,5–35,0	54,8 ± 95,7	15,3 ± 10,2	4,8 ± 1,4

Таблица 2
Эритроцитарные показатели, обмен железа, маркеры воспаления до и через три месяца после начала лечения у больных ВЗК с анемией, получавших препараты железа

Параметры	Референсные значения	Этапы исследования	Сукросомальное железо перорально
HGB, г/л	> 120	До лечения	102,1 ± 10,5
		Через 3 месяца	120,7 ± 17,0**
МСН, пг	28–32	До лечения	24,2 ± 3,7
		Через 3 месяца	27,3 ± 4,2*
MCV, фл	80–100	До лечения	74,3 ± 4,1
		Через 3 месяца	82,1 ± 7,9*
СОЭ, мм/ч	< 15	До лечения	27,1 ± 13,8
		Через 3 месяца	17,9 ± 8,7*
СЖ, мкмоль/л	12–25	До лечения	3,7 ± 2,0
		Через 3 месяца	7,6 ± 3,7**
СРБ, мг/л	< 4	До лечения	13,3 ± 10,8
		Через 3 месяца	4,1 ± 3,5*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — разница между значениями до лечения и через три месяца.

Характеристики указанных подгрупп больных ВЗК указаны в табл. 1.

Из таблицы видно, что при значениях ФС менее 20 мкг/л анемии имеют гипохромный, микроцитарный характер, характеризуются низкими значениями СЖ, НТЖ, высокими показателями ОЖСС, что полностью соответствует критерию ЖДА. Однако средние значения СОЭ, ЦИК и ГП находятся выше нормальных значений, что говорит о выраженном влиянии воспаления и прогнозирует плохой ответ на терапию классическими препаратами железа.

При промежуточных значениях ФС (20–100 мкг/л) эритроцитарные показатели наименее изменены, отмечаются высокие средние значения СОЭ и ЦИК, отсутствует повышение ЭПО в ответ на гипоксию.

При показателях ФС более 100 мкг/л анемии морфологически (по параметрам МСН, MCV) аналогичны протекающим с абсолютным ДЖ, также имеют высокие показатели СОЭ, ЦИК, ГП, которые сочетаются с неадекватно низкой продукцией ЭПО.

Таким образом, можно сделать заключение, что при всех вариантах ДЖ отсутствуют типичные формы ЖДА, наличие высоких значений маркеров воспаления и неадекватно низкой продукции ЭПО позволяет утверждать, что анемии на фоне ВЗК являются или ЖДА + АХБ, или АХБ. Содержание витаминов группы В у данной категории больных не имеет клинического значения (нами не анализировались больные с гиперхромными и макроцитарными анемиями). Рутинные эритроцитарные показатели не позволяют предположить наличие абсолютного ДЖ, дифференцировать его с депонированием при АХБ. Внутривенная ферротерапия у 15% больных ВЗК с анемией противопоказана, поэтому лечение надо проводить или рутинно пероральными препаратами (что ограничено из-за низкой переносимости классических препаратов железа), или парэнтерально, но при условии тотального определения ФС всем больным.

Учитывая полученные данные, становится актуальным исследование новой пероральной формы сукросомального железа с обязательной оценкой ее эффективности и переносимости при лечении анемии у больных ВЗК. Параметры показателей крови указанных больных представлены в табл. 2.

Из таблицы следует, что на фоне специфической терапии ВЗК через три месяца отмечается достоверное снижение СРБ, СОЭ, что говорит об эффективности лечения основного системного воспалительного процесса. Назначение сукросомального железа привело к значимому увеличению HGB, СЖ в указанный период наблюдения. Помимо этого, Сидерал Форте привел к достоверному росту показателей МСН и MCV, что говорит о полной нормализации обмена железа. Таким образом, по полученным данным можно сделать заключение, что терапия сукросомальным железом является эффективной при условии адекватного лечения основного заболевания.

Что касается безопасности лечения, то, в отличие от существующих данных о переносимости классических форм перорального железа, ни один пациент, получающий терапию Сидералом Форте, не прекратил лечение и полностью закончил прием препарата.

Данные оценки клинической эффективности и переносимости Сидерала Форте изображены на рисунке, где видно уменьшение средних баллов (средних проявлений) в группах больных по анемическим, сидеропеническим симптомам и желудочно-кишечным проявлениям ВЗК в течение всего периода лечения. Через три месяца приема Сидерала Форте отмечено снижение степени проявления анемического синдрома ($p < 0,01$), выявлен значимый положительный эффект по явлениям сидеропении ($p < 0,01$) и достигнуто улучшение функции желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$), то есть снижение клинических симптомов ВЗК. Полученные данные позволяют утверждать, что Сидерал Форте является эффективным (по лабораторным и клиническим данным), безопасным и патогенетически

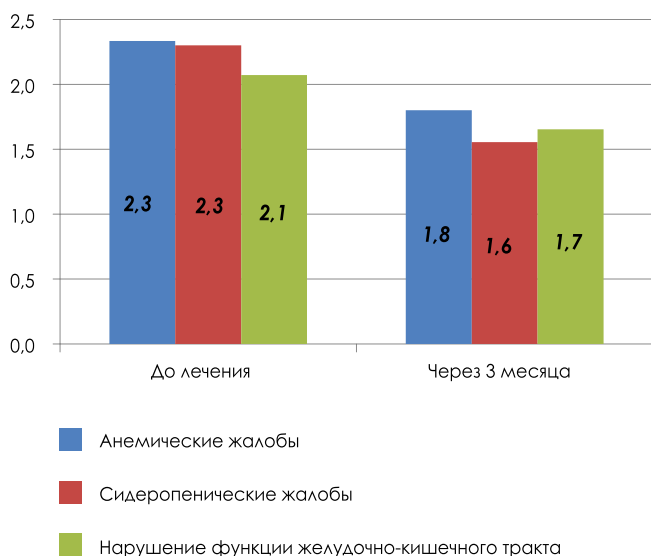


Рисунок 2. Средние значения (в баллах) анемических, сидеропенических жалоб и проявлений ВЗК до начала и три месяца после приема препарата железа.

обоснованным методом лечения анемии у больных ВЗК. Данный препарат позволяет проводить адекватное лечение анемии и изменить парадигму относительно плохой переносимости препаратов железа. Мы рекомендуем Сидерал Форте в качестве основного препарата для лечения анемии, связанной с ВЗК.

Выводы

1. В 85% анемии при ВЗК связаны с дефицитом железа (абсолютным и относительным), что требует назначения препаратов железа в качестве монотерапии.
2. Доказана высокая лабораторная и клиническая эффективность Сидерала Форте в течение трех месяцев лечения.
3. Доказана хорошая переносимость (снижение проявлений ВЗК, отсутствие отказов от лечения) Сидерала Форте у больных с анемией при ВЗК.

Список литературы

1. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 Suppl 7A: 44S-49S.
2. Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100: 285-293.
3. Gasché C, Reinisch W, Lochs H, Parsaei B, Bakos S, Wyatt J, Fueger GF, Gangl A. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci.* 1994; 39: 1930-1934.
4. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 2300-2307.
5. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, Yaniv I, Shamir R. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 585-589.
6. Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14: 21-26.
7. Ormerod TP. Observations on the incidence and cause of anaemia in ulcerative colitis. *Gut.* 1967; 8: 107-114.
8. Ormerod TP. Anaemia in ulcerative colitis. *Proc R Soc Med.* 1968; 61: 931.
9. Стуков Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. *Клиническая медицина.* 94 (6): 410-418.
10. Gomollón F, Gisbert J. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009 Oct 7; 15(37): 4659-4665.
11. Goodnough LT, Nissen AR. Anemia and its clinical consequences in patients with chronic diseases. *Am J Med.* 2004; 116 Suppl 7A: 1S-2S.
12. Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis.* 2003; 9: 316-320.
13. Лишинская А.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И., Князев О.В., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В кн.: Тезисы 42-й научной сессии ЦНИИГ; 2016: 46-7.
14. Tsiolakidou G, Koutroubaki IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 4798-4806.
15. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1011-1023.
16. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubaki I, Kulnigg S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1545-1553.
17. Стуков Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения. Современные критерии эффективности терапии // *Клиническая медицина.* — 2013. — № 12. — С. 61-68.
18. Стуков Н.И. Современная профилактика и лечение железодефицитной анемии в различных клинических группах в зависимости от тяжести анемии, возраста и пола // *Поликлиника.* 2014. — № 5 (1). — С. 49-56.
19. Rockey DC. Treatment of iron deficiency. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1367-1368.
20. Kawai M, Sumimoto S, Kasajima Y, Hamamoto T. A case of ulcerative colitis induced by oral ferrous sulfate. *Acta Paediatr Jpn.* 1992; 34: 476-478.
21. Reifen R, Matas Z, Zeidel L, Berkovitch Z, Bujanover Y. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 394-397.
22. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1989-1999.
23. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, Tischler M, Allard JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1088-1094.
24. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr.* 2002; 132: 3146-3150.
25. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 543-548.
26. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1507-1523.
27. Oldenburg B, Koningsberger JC, van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 429-438.
28. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 1058-1065.
29. Allen LH. Iron supplements: scientific issues concerning efficacy and implications for research and programs. *J Nutr.* 2002; 132: 813S-819S.
30. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol.* 2004; 76: 74-78.
31. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., Giordano G., Equitani F. Sucrosomial iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood.* 2015; 126 (23): 4561.
32. Indriolo, S. Signorelli, S. Greco, P. Ravelli. Comparison between liposomal iron and ferrous sulfate in patients with iron deficiency anemia and inflammatory bowel disease. A pilot controlled study. Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases. *Dig. Liv. Dis.* 2014: 46.
33. Carrier J., Aghdassi E., Platt I, Cullen J., Allard J.P. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (12): 1989-99.
34. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. *Nutrafoods.* 2013; 12: 71-8.



Пигментные гепатозы. Клинические особенности, пункционная биопсия, электронная микроскопия, диагноз, прогноз

С. Д. Подымова, д.м.н., проф.

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Pigmentary hepatosis. Clinical features, puncture biopsy, electronic introscopy, diagnosis, prognosis

S. D. Podymova

Moscow Clinical Scientific Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

Термин «пигментный гепатоз» стал собирательным понятием, включающим различные нарушения обмена билирубина. Основными заболеваниями являются синдромы Жильбера, Криглера–Найяра, Дабина–Джонсона и Ротора. При синдроме Жильбера установлено нарушение последовательности гена, ответственного за образование фосфатгидрогеназы, синдром Криглера–Найяра — врожденная хроническая неземолитическая желтуха с повышением несвязанного билирубина, синдром Дабина–Джонсона — заболевание, представляющее собой наследственные доброкачественные конъюгированные билирубинемии, обусловленные нарушением экскреции пигментов в желчь, синдром Ротора аналогичен синдрому Дабина–Джонсона, но при этом дефект экскреции менее выражен. В статье рассматривается морфология, клиническая картина, основные синдромы, дифференциальная диагностика, прогноз и схемы лечения, специфические для каждого синдрома.

Ключевые слова: пигментные гепатозы, билирубин, синдромы Жильбера, Криглера–Найяра, Дабина–Джонсона, Ротора.

Summary

The term “pigmentary hepatosis” has become a collective concept, including various disorders of bilirubin metabolism. The main diseases are the syndromes Gilbert, Krigler-Nayyar, Dabin-Johnson and Rotor. With Gilbert's syndrome, the sequence of the gene responsible for the formation of phosphate hydrogenase has been violated, Krigler-Nayyar syndrome — congenital chronic non-hemolytic jaundice with increased unbound bilirubin, Dabin-Johnson syndrome — a disease that is hereditary benign conjugated bilirubinemia due to impaired excretion of pigments in bile, Rotor syndrome is similar to the Dabin-Johnson syndrome, but the excretion defect is less pronounced. The article deals with morphology, clinical picture, main syndromes, differential diagnosis, prognosis and treatment regimens specific for each syndrome.

Key words: pigmentary hepatosis, bilirubin, Gilbert syndrome, Krigler-Nayyar, Dabin-Johnson, Rotor syndrome.

Пигментные гепатозы (доброкачественные гипербилирубинемии) — заболевания, связанные с генетическим дефектом обмена билирубина, проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза и холестаза.

Заболевание описано еще в 1901 году, когда наблюдалась перемежающаяся желтуха у молодых людей без признаков гемолиза, закупорки желчных путей и поражения печени, обозначенная «простой семейной холемией». В 1938 году был предложен термин «ювенильная интермиттирующая желтуха». В дальнейшем это нарушение пигментного обмена с повышением содержания непрямого билирубина было описано под различными названиями: семейная негемолитическая желтуха, конституционная дисфункция печени, доброкачественная гипербилирубинемия, функциональная гипербилирубинемия, ретенционные желтухи. Подчеркивая «печеночный» генез гипербилирубинемий, А. С. Блюгер, Э. З. Крупникова [1] предложили называть их «хроническими доброкачественными пигментными гепатозами».

Термин «пигментный гепатоз» стал собирательным понятием, включающим различные нарушения обмена билирубина. Нами этот термин используется для обозначения данной группы наследственно обусловленных желтух в связи с тем, что он отражает основную морфологическую особенность болезни.

Морфологическая характеристика

При всех формах пигментных гепатозов печень сохраняет гистологическое строение, близкое к норме, каких-либо признаков диспротеиноза, некроза печеночных клеток, как правило, нет.

При исследовании нами пунктатов печени 70 больных (в трех случаях пункция проводилась повторно) с разными формами гипербилирубинемии не выявлено грубых морфологических изменений.

Накопление липофусцина

Обращает на себя внимание частое и довольно значительное накопление в печеночных клетках по ходу желчных капилляров мелкого золотистого и желтовато-коричневого пигмента. Пигмент концентрируется преимущественно в центре долек, а в случае особенно большого накопления его можно видеть в промежуточных и периферических отделах долек. У молодых людей количество липофусцина в печеночных клетках в норме, по данным пункционной биопсии, сравнительно невелико. Частое накопление пылевидного золотистого коричневого пигмента отмечают при гипербилирубинемии типа синдрома Жильбера. При синдроме Дабина–Джонсона характерно накопление в центре долек более грубых зерен темно-коричневого пигмента. При всех формах гипербилирубинемий пигмент обнаруживает сходные гистохимические свойства, характерные

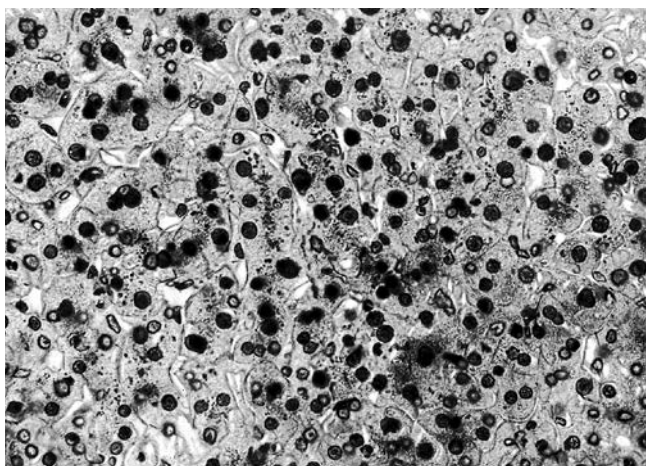


Рисунок 1. Пигментный гепатоз. Активность кислой фосфатазы в зоне желчных капилляров. Метод Гомори. Ув. 200 ×.



Рисунок 2. Пигментный гепатоз. Билиарный полюс гепатоцита. Уменьшение количества митохондрий (показано стрелками) Ув. 24 000 ×.

для хромолипидов — липофузинов. Он непостоянно и довольно слабо окрашивается суданом III, принимая оранжевый оттенок. При этой окраске выявляется больше пигмента, чем при окраске гематоксилином и эозином. Пигмент окрашивается черным суданом в парафиновых срезах, что свидетельствует о присутствии в нем фосфолипидов. Кроме того, он восстанавливает феррицианид в феррацианид (положительный тест Шморля). Приобретение некоторыми гранулами пигмента красноватого оттенка может указывать на присутствие высокомолекулярных ненасыщенных жирных кислот. Пигмент обнаруживает также яркую коричнево-красную первичную люминесценцию. ШИК-реакция и реакция тетразониевого сочетания отрицательны. Активность окислительных ферментов в центре долек, где происходит максимальное накопление пигмента, понижается. Продукт реакции диформазан скапливается лишь в участках цитоплазмы, свободных от пигмента, в зернах пигмента ферменты не выявляются. Следовательно, усиленное образование пигмента, возможно, является результатом аутоокислации металлофлавопротеидов (ферментов типа сукцинатдегидрогеназы) с их превращением в липофузин. Этот процесс может служить одним из источников энергии в клетке, т.е. является одним из приспособительных механизмов.

В стенках синусоидов установлена умеренная реакция на щелочную фосфатазу. Активность фермента заметна только в синусоидах, окружающих центральные вены, а также расположенных вблизи портальных трактов. В печеночных клетках активность фермента отсутствует. При реакции на кислую фосфатазу активность фермента оказалась более высокой в центре долек, чем на периферии, там, где концентрируются гранулы липофузина (рис. 1).

Накопление липофузина нередко сочетается со своеобразной мелкокапельной (мелкозернистой) жировой дистрофией. Наши данные позволяют считать, что эти капельки жира, образующиеся при распаде клеточных ультраструктур (митохондрий), в дальнейшем превращаются в зерна липофузина. Таким образом, пылевидное ожирение можно рассматривать как стадию образования липофузина. Об этом свидетельствуют общность гистохимических свойств пигмента и мелких капелек жира, а также нередкое сочетание отложения липофузина и мелкокапельного ожирения. Пигмент и капли жира располагаются вместе в зоне желчных капилляров. Обращает на себя внимание то, что в пунктатах печени с наибольшим отложением пигмента жировая дистрофия или отсутствует, или бывает очаговой. Вместе с тем можно предполагать, что отсутствие липофузина, изредка наблюдаемое при гипербилирубинемии, может быть временным состоянием, сменяющимся его интенсивным накоплением.

При электронно-микроскопическом исследовании выявляют наряду с патологически нарушенными клетками почти неизмененные гепатоциты. Наиболее выраженные изменения характеризуются разрежением цитоплазмы; она выглядит оптически прозрачной с большим количеством крупных вакуолей диаметром до 1,5–2,0 мкм. Эндоплазматическая сеть представлена везикулярными фрагментами, среди которых можно различить отдельные структуры, образованные зернистыми мембранами.

Митохондрии плотные, кристы выделяются нечетко. Часто в митохондриях встречаются отложение плотного глыбчатого материала, по-видимому, кальциевых солей. В цитоплазме много лизосом, они часто формируются в обширные конгломераты с образованием сегросом или глыбок плотного вещества типа липофузина. На синусоидальном и билиарном полюсе гепатоцита уменьшено количество митохондрий (рис. 2). Ядро округлой формы, хроматин разрежен, вместе с тем четко контурируется ядрышко.

В других клетках изменения цитоплазмы, митохондрий и эндоплазматической сети выражены меньше, элементы зернистой эндоплазматической сети не изменены. Отмечается большое скопление лизосом в различных стадиях трансформации (вторичные лизосомы, сегросомы, остаточные тельца).

В таких клетках синусоидальный полюс сохраняет свою структуру с множеством митохондрий. Наконец, встречаются клетки преимущественно с накоплением в цитоплазме больших количеств гликогена. Среди этих клеток наблюдаются как бы переходные формы от срав-

нительно мало измененных до клеток с вакуолизированной цитоплазмой и формированием сегросом.

В отличие от хронического гепатита признаков развития соединительной ткани, коллагенизации найти не удается, иногда в пространстве Диссе отмечается некоторое уплотнение основного вещества, однако волокнистых образований не обнаруживается.

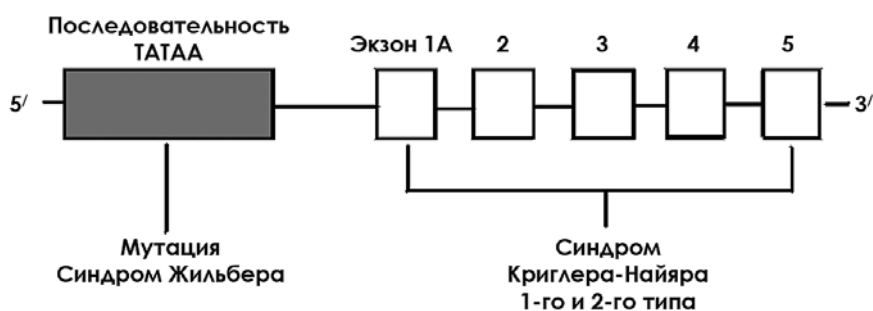


Рисунок 3. Строение гена УДФГТ, содержащего пять экзонов и промоторный участок (последовательность ТАТАА).

Клиническая картина

Пигментные гепатозы имеют семейный характер и обусловлены недостаточностью ферментов, ответственных за глюкуронидизацию билирубина или недостаточностью переносчика, ответственного за каналикулярную экскрецию пигмента. Гипербилирубинемия вызвана преимущественно нарушением одной из фаз внутрипеченочного обмена билирубина. Основными заболеваниями являются синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора. Среди наблюдавшихся нами 70 больных синдром Жильбера был диагностирован у 52, постгепатитная гипербилирубинемия — у 14, синдром Ротора — у 3, синдром Дабина-Джонсона — у 1 больного.

Синдром Жильбера

Синдром Жильбера развивается вследствие наследственно обусловленного понижения глюкуронидизации билирубина. Наблюдается у 2–7% населения, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Развитие заболевания обусловлено снижением активности билирубин-уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ) на 30–50% по сравнению с нормальными показателями.

В основе синдрома Жильбера лежит генетический дефект — различные мутации и полиморфизм гена билирубин-УДФГТ, в большинстве случаев в экзоне 1А варибельного участка обнаруживается наличие на промоторном участке гена дополнительного динуклеотида ТА (рис. 3).

Возраст. Заболевание выявляется в юношеском возрасте и продолжается в течение многих лет, обычно всю жизнь. Средний возраст наблюдаемых нами больных — 25 лет. Большинство были в третьем и втором десятилетиях жизни.

Пол. По данным литературы, соотношение мужчин и женщин — 10 : 1. Из 70 наблюдаемых больных мужчин было 59, женщин — 11.

Профессия. Среди пациентов довольно часто встречаются врачи, студенты-медики, инженеры.

Желтуха. Основным симптомом болезни служит иктеричность склер, в то время как желтушное окрашивание кожи имеется только у отдельных больных. При этом характерна матово-желтушная кожа, особенно лица. В некоторых случаях наблюдается частичное окрашивание ладоней, стоп, подмышечных областей, носогубного

треугольника. Часто сохраняется нормальный цвет кожи при повышенном уровне билирубина сыворотки (холемия без желтухи). Ксантелазмы век, а также пигментация лица и рассеянные пигментные пятна на коже отмечаются лишь у отдельных больных.

Согласно описанию Жильбера, при наиболее типичном течении болезни выявляется триада: печеночная маска, ксантелазмы век и желтый цвет кожи. Некоторые авторы описывают крапивницу, повышенную чувствительность к холоду и феномен «гусиной кожи».

Желтушность склер и кожи обычно впервые появляется в детском или юношеском возрасте, редко бывает постоянной и обычно имеет перемежающийся характер, обострение часто провоцируется различными факторами и их комбинацией. Возникновению (или усилению) желтушности склер и кожи могут способствовать нервное переутомление или сильное физическое напряжение; у трети больных — обострение инфекции в желчных путях или непереносимость лекарств. В числе других факторов, усиливающих желтушность, следует назвать простудные заболевания, различные операции, погрешности в диете, прием алкоголя.

Боль или чувство тяжести в правом подреберье наблюдаются часто, особенно в периоды обострений.

Диспепсические явления отмечаются в половине случаев, они выражаются в тошноте, отсутствии аппетита, отрыжке, нарушении стула (запоры или понос), метеоризме. У отдельных больных периоды ухудшения состояния начинаются с гастроинтестинального криза или появления диареи с желчным стулом.

Астеновегетативные расстройства: депрессия, неспособность концентрировать внимание, быстрая утомляемость, слабость, головокружение, потливость, плохой сон, неприятные ощущения в области сердца — наблюдаются почти постоянно. У 9% наблюдавшихся нами больных заболевание протекало бессимптомно и выявлено случайно при медицинском обследовании.

Увеличение печени наблюдается у 25% больных, у большинства из них печень выступает на 1–2 см из-под правого подреберья по срединно-ключичной линии, в отдельных случаях — на 3 см, консистенция ее мягкая, пальпация безболезненная.

Инфекция в желчных путях отмечается у 27% больных. Определяется небольшая чувствительность в области желчного пузыря при пальпации, а при дуоденальном

зондировании — увеличение содержания билирубина в порциях желчи В и С и большое количество имбибированных лейкоцитов в порции С, у 50 % больных имбибированные лейкоциты на слизи определяют одновременно в порциях В и С, в отдельных случаях выявлен лямблиоз. При внутривенной холецистографии у отдельных больных, страдающих гипербилирубинемией 20–25 лет, обнаружено большое число пигментных конкрементов в желчном пузыре при хорошей сократительной функции последнего.

Увеличение гемоглобина свыше 160 г/л и числа эритроцитов выявлено у наблюдаемых больных гипербилирубинемией. В этих же случаях отмечена низкая СОЭ.

Значительное содержание гемоглобина, возможно, обусловлено избыточным уровнем билирубина в крови и тканях, который синтезируется в гемоглобин. У 15 % больных наблюдается ретикулоцитоз в пределах 10–18 %, у 12 % — незначительно сниженная осмотическая резистентность эритроцитов, хотя остальные признаки гемолиза отсутствуют (увеличение количества микроцитов, появление микросфероцитов, положительная проба Кумбса). Продолжительность жизни эритроцитов при исследовании с ^{51}Cr у больных гипербилирубинемией колеблется в пределах нормальных цифр. Заслуживает внимания исследование клиренса меченого ^{14}C билирубина. Показано, что незначительное повышение продукции билирубина у больных гипербилирубинемией не дает оснований для искусственного выделения их из группы гипербилирубинемий, так как ведущим является основной дефект конъюгации билирубина.

Функциональные пробы печени

Повышение уровня билирубина сыворотки крови при синдроме Жильбера выражено умеренно (меньше 50 мкмоль/л), характеризуется изолированной непрямой гипербилирубинемией или у отдельных больных преобладанием непрямой фракции при раздельном определении. При этом билирубинурия отсутствует, количество уробилиновых тел в кале и моче не изменено.

Белковые осадочные пробы, содержание протромбина не изменяются. Лишь при электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови у больных с сопутствующей инфекцией в желчных путях наблюдается незначительное повышение уровня α_2 -глобулинов. При исследовании поглотительной и выделительной функции печени с бенгальским розовым, меченым ^{131}I , получено удлинение полупериода клиренса (28 против 13 минут в контрольной группе) и времени максимального поглощения (56 против 25 минут в норме), а также замедление экскреции краски (4,2 против 1,0 часа в норме).

Показатели кровообращения печени существенно не отличались от контрольной группы.

Проба с бромсульфалеином, проведенная у 46 больных с синдромом Жильбера и постгепатитной гипербилирубинемией, позволила выявить незначительную задержку выделения у девяти больных преимущественно при постгепатитной форме. Антипириновая проба, проба с нагрузкой галактозой обычно не изменены.

Ферменты. Преходящее субнормальное повышение активности АлАТ и АсАТ, орнитин-карбамилтрансферазы, ЛДГ-5 у больных гипербилирубинемией не имеет диагностического значения и не противоречит диагнозу синдрома Жильбера. Вместе с тем изучение активности ЛДГ-5 в ткани печени позволяет считать транзиторные изменения активности фермента в сыворотке не случайными. В ткани печени во всех случаях получено снижение активности ЛДГ-5 (средняя величина 55 % при условной норме 71,9 %). Следует отметить, что снижение активности ЛДГ-5 в ткани печени выражено значительно меньше, чем у больных хроническими гепатитами и жировым гепатозом. Обнаруженное снижение активности печеночной фракции ЛДГ в пунктате печени параллельно с повышением ее активности в сыворотке крови может рассматриваться как биохимическое выражение сдвигов в клеточном метаболизме, ведущем к нарушению проницаемости мембран гепатоцита.

Специальные диагностические пробы при синдроме Жильбера представлены пробой с голоданием (повышение уровня билирубина в сыворотке на фоне диеты, содержащей 400 ккал в сутки) и пробой с фенобарбиталом (прием препарата в дозе 180 мг в сутки вызывает снижение уровня билирубина).

Синдром Жильбера, впервые выявленный после перенесенного ОВГ, обозначается как *постгепатитная гипербилирубинемия*. При раздельном определении билирубина сыворотки у большинства больных постгепатитной гипербилирубинемией выявлялся только не прямой билирубин или преобладала не прямая фракция.

У большинства больных уровень билирубина сыворотки крови стал нарастать в конце желтушного периода или в период реконвалесценции. У других уровень билирубина вновь повысился через несколько недель или месяцев после «выздоровления» и установления нормального уровня. В связи с этим в ряде случаев был ошибочно заподозрен рецидив вирусного гепатита.

В пунктатах печени больных постгепатитной гипербилирубинемией выявлялись изменения, которые можно связать с перенесенным ранее гепатитом. Это небольшие узелки из гистиоцитарных элементов, мелкие скопления звездчатых эндотелиоцитов, в том числе отдельные клетки типа моноцитов, умеренный склероз некоторых портальных трактов. Отмечают также коллагенизацию ретикулиновых волокон и легкий перипортальный фиброз.

Синдром Криглера-Найяра

Данный синдром — врожденная хроническая негемолитическая желтуха с повышением уровня несвязанного билирубина у новорожденных. Механизм желтухи при синдроме Криглера-Найяра сводится к неспособности печени конъюгировать билирубин вследствие полного отсутствия или остаточной активности фермента билирубин-УГТ. Синдром имеет две генетически гетерогенные формы.

У больных с *первой формой синдрома Криглера-Найяра* заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Эта форма связана с мутациями в экзонах 2–5 гена

билирубин-УДГ, приводящими к потере активности обоих изоферментов билирубин-УДГ, возможна также мутация экзона 1А. Характерна интенсивная, в большинстве случаев ядерная желтуха, с повышением уровня непрямого билирубина сыворотки крови в 15–50 раз выше нормы (340–800 мкмоль/л).

Гипербилирубинемия, как правило, развивается в течение первых дней или даже часов после рождения и длится всю жизнь, в желчи обнаруживают лишь следы билирубина. Фенобарбитал концентрацию билирубина не уменьшает.

Симптомы поражения ЦНС появляются в младенческом возрасте, а в ряде случаев — в первые дни после рождения: мышечная гипертония, нистагм, опистотонус, атетоз, тонические и клонические судороги. Больные отстают в психическом и физическом развитии.

Любопытна судьба детей, представленных в описании [2]. Пять из шести детей умерли от ядерной желтухи в возрасте 15 месяцев. Единственный выживший не имел неврологического заболевания до 15 лет, но затем у него развилась ядерная желтуха с летальным исходом через шесть месяцев.

При биохимическом исследовании может быть нерезко повышена активность отдельных ферментов сыворотки крови. Билирубинурия отсутствует. Количество уробилиновых тел в моче и кале невелико. Гемолитические показатели не изменены. Холецистография дает нормальные результаты.

При второй форме синдрома Криглера-Найяра заболевание передается также по аутосомно-рецессивному типу, оно обусловлено генетическими повреждениями экзона гена билирубин-УГТ, которые состоят только из одной аминокислотной замены.

Характерна более слабая желтуха с 5–20-кратным повышением непрямой фракции билирубина сыворотки крови. Желчь окрашена, в кале выявляют значительное количество уробилиногена. Уменьшение концентрации билирубина сыворотки достигается применением фенобарбитала. Высокий уровень циркулирующего несвязанного билирубина у взрослых только в очень немногих случаях вызывает неврологические повреждения.

Синдромы Дабина-Джонсона и Ротора

Заболевания представляют собой наследственные доброкачественно текущие конъюгированные гипербилирубинемии. Предполагают аутосомно-рецессивный тип наследования. Основным звеном патогенеза является нарушение экскреции пигмента из гепатоцитов в желчь, обусловленное отсутствием каналикулярной транспортной системы для связывания органических анионов с глюкуроновой кислотой и глутатионом (MDR 2). Нарушение активности каналикулярных транспортных АТФаз ограничивается только этой транспортной системой, поэтому выделение желчных кислот и других веществ не нарушается.

Синдром Дабина-Джонсона чаще встречается у мужчин, заболевание выявляют в молодом возрасте, в отдельных случаях с рождения. Клиническая симптоматика более ярко выражена, чем при других формах гипербилирубинемии.

Отмечаются повышенная утомляемость, плохой аппетит, боль в правом подреберье, вплоть до колик, понос. Желтуха у наблюдавшихся нами больных была постоянной и у одного больного временами сопровождалась нерезким кожным зудом. Диспепсические кризы возникали чаще, самочувствие нарушено постоянно. В двух наблюдениях диспепсическим явлениям предшествовал 2–3-дневный продромальный период с легкой гиперемией зева, субфебрильной температурой. Печень нормальных размеров или выступает на 1–2 см из-под реберной дуги.

Печень этих больных не может адекватно экскретировать билирубин, бромсульфалеин и контрастные препараты, используемые для холецистографии. Следствием этого является отклонение от нормы показателей билирубина, бромсульфалеиновой пробы, а также частое отсутствие тени желчного пузыря при оральной холецистографии.

При раздельном исследовании фракций билирубина определяется только прямой билирубин или преобладает его фракция. В соответствии с этим при синдроме Дабина-Джонсона наблюдается билирубинурия.

Синдром Дабина-Джонсона можно отличить от других форм гипербилирубинемии по повышению концентрации бромсульфалеина в крови через два часа после начала исследования. С нарушением экскреции бромсульфалеина в желчные каналы согласуется также удлинение полупериода выведения бенгальского розового, меченого ^{131}I (до семи часов).

Не находит объяснения повышенное выделение копропорфирина I в моче до 50–80 % при нормальном уровне выделения общих копропорфиринов.

Особенностью этого синдрома является необычный цвет печени при лапароскопии: от зелено-серого до коричнево-черного. При гистологическом исследовании пунктатов обнаруживают значительное количество темного пигмента, расположенного перибилиарно, что является характерным признаком синдрома. Описана неодинаковая степень метаболизма и экскреции различных субстратов при синдроме Дабина-Джонсона. В связи с этим могут наблюдаться больные с нерезко измененными показателями бромсульфалеиновой пробы или положительными данными холецистографии, или незначительным количеством пигмента в гепатоцитах.

Патогенез синдрома Ротора аналогичен таковому при синдроме Дабина-Джонсона, но при синдроме Ротора дефект экскреции менее выражен. Ввиду этого при наличии многих сходных клинических признаков и нарушений пигментного обмена отсутствуют характерные нарушения экскреторной функции при проведении бромсульфалеиновой пробы; оральная холецистография дает положительные результаты. При синдроме Ротора отмечается повышенный уровень выделения как общих копропорфиринов в моче, так и копропорфиринов I и III типов.

При исследовании пунктатов печени накопления темного пигмента не выявляют. В изученных биоптатах многие печеночные клетки содержали мелкие и средние капли жира. Мелкие капли обычно локализируются по ходу желчных капилляров. В остальном структура печени не была изменена. Приведем наблюдение.

Больной С., 18 лет, по словам матери, страдает желтухой с раннего детства. С двухлетнего возраста появилась приступообразная боль в животе, больше в правом подреберье, сопровождавшаяся усилением желтухи, диспепсическими явлениями и увеличением печени. При осмотре — интенсивная желтуха кожи и склер. Печень и селезенка не увеличены. В анализах крови: эритроцитов — $5,59 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 164 г/л; СОЭ — 5 мм/ч. Общий билирубин сыворотки по Ендрассику — 136,1 мкмоль/л (7,96 мг%), реакция прямая, при раздельном определении: прямой — 103,6 мкмоль/л (6,06 мг%), непрямой — 32,5 мкмоль/л (1,9 мг%); холестерин — 9,44 мкмоль/л (363 мг%). Уробилин в суточном количестве мочи — 30 мг, стеркобилин в суточном количестве кала — 318 мг. Диаметр и осмотическая резистентность эритроцитов в пределах нормы. В порции С дуоденального содержимого обнаружено до 20–25 имбибированных лейкоцитов. На холецистограмме определяется нормальный желчный пузырь. При исследовании с бенгальским розовым, меченым ^{131}I , умеренно снижена поглотительная функция и резко — выделительная. В пунктате печени архитектура не нарушена. В цитоплазме печеночных клеток обнаружены мелкие и средние капли жира. Мелкие капли склонны к локализации по ходу желчных капилляров.

Таким образом, значительная длительность желтухи, преобладание прямой фракции билирубина, отсутствие пигмента при гистологическом исследовании, достаточное заполнение желчного пузыря позволили диагностировать гипербилирубинемия Ротора.

Дифференциальная диагностика

О трудностях разграничения пигментных гепатозов с другими заболеваниями печени свидетельствует тот факт, что у большинства наблюдаемых нами больных во время первой госпитализации в другие лечебные учреждения были диагностированы хронический гепатит или гемолитическая желтуха, в ряде случаев предполагался, но был отвергнут в инфекционных стационарах ОВГ. Наибольшее число диагностических ошибок было допущено в разграничении синдрома Жильбера с хроническим гепатитом. Примером может служить следующее наблюдение.

Больной Ж., 28 лет, инженер, поступил в клинику с жалобами на желтушность склер, усиливающуюся после физических переутомлений, переохлаждений, перегреваний. Отмечал также повышенную утомляемость, раздражительность, постоянное чувство тяжести в правом подреберье. Шесть лет назад во время работы на «целине» окружающие заметили у больного желтушность склер. При обследовании обнаружено повышение уровня билирубина до 30,8 мкмоль/л (1,8 мг%) с непрямой реакцией. Больного госпитализировали с диагнозом «хронический гепатит».

В последующем периодически отмечалось усиление желтушности склер после переутомлений, погрешностей в диете; повторно лечился в стационаре (антибиотика-

ми, глюкокортикостероидами) и в санаториях, однако уровень билирубина все время оставался повышенным, самочувствие не улучшалось. В течение двух последних лет отмечает тяжесть в правом подреберье. В клинику направлен с диагнозом «хронический гепатит». Больной астенического телосложения (рост 182 см, масса тела 73,5 кг), желтушность склер; печень пальпируется у края реберной дуги, мягкая, безболезненная. Селезенка не пальпируется. В анализе крови: эритроцитов — $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 133 г/л, лейкоцитов — $7,3 \times 10^9/л$; СОЭ — 4 мм/ч. Билирубин сыворотки — 42,1 мкмоль/л (2,46 мг%), реакция замедленная прямая, при раздельном определении: прямой — следы, непрямой — 41 мкмоль/л (2,4 мг%). Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена, их диаметр нормальный. Содержание уробилина в суточном количестве мочи — 37,8 мг (норма по Адлеру — 20–30 мг), содержание стеркобилина в суточном количестве кала — 273 мг (норма — 200–300 мг). Ретикулоциты — 0,7%. Все функциональные пробы печени без отклонений от нормы. Кислотность желудочного сока нормальная. Анализ желчи без отклонений от нормы.

Пунктат печени содержал несколько долек печени с прилегающей стромой, в них обнаружены нежные зерна пигмента, очаговое средне- и мелкокапельное ожирение печеночных клеток.

Обследованы отец и брат больного. У отца уровень билирубина — 42,4 мкмоль/л (2,48 мг%), реакция замедленная прямая, при раздельном определении: прямой — следы, непрямой — 41,5 мкмоль/л (2,42 мг%). У брата больного билирубин — 31,6 мкмоль/л (1,85 мг%), реакция замедленная прямая, при раздельном определении: прямой — 7,3 мкмоль/л (0,43 мг%), непрямой — 24,3 мкмоль/л (1,42 мг%).

Через три года при осмотре годовалого сына больного обнаружена отчетливая желтушность склер, а в возрасте 11 лет уровень билирубина сыворотки крови у него составил 32,5 мкмоль/л (1,9 мг%), реакция непрямая, в 20-летнем возрасте у него после значительной физической нагрузки появилась боль в правом подреберье, уровень билирубина повысился до 45 мкмоль/л (2,6 мг%).

Таким образом, у больного на протяжении шести лет наблюдались желтушность склер и гипербилирубинемия при неизменных функциональных пробах. Однако недостаточно полно собранный анамнез (особенно семейный), недооценка зависимости гипербилирубинемии от таких провоцирующих моментов, как переохлаждение и физическое переутомление, приводили к ошибочным диагнозам «вирусный гепатит», «хронический гепатит». Это в свою очередь способствовало неправильной терапии антибиотиками и глюкокортикостероидами, которая не давала эффекта. Диагностика у больного доброкачественной гипербилирубинемии (синдрома Жильбера) позволила ограничиться лишь диетотерапией и советами по режиму труда и отдыха, что привело к улучшению состояния и последующей ремиссии. Хорошо прослеживается семейный характер болезни.

Диагноз **синдрома Жильбера** основывается на выявлении нерезко выраженной хронической или интермиттирующей желтушности склер и кожных покровов, гипербилирубинемии с повышением преимущественно или исключительно непрямой фракции. При этом билирубинурия отсутствует, количество уробилиновых тел в кале и моче не изменено, выраженные признаки гемолиза нехарактерны. Дифференциальный диагноз необходимо проводить в первую очередь с *гемолитическими желтухами*, преимущественно наследственным микросфероцитозом. При разграничении их следует принимать во внимание, что первые клинические признаки синдрома Жильбера чаще всего появляются в юношеском возрасте, а при гемолитической желтухе значительно чаще наблюдаются в возрасте до 10 лет; для наследственного микросфероцитоза характерны спленомегалия и умеренная анемия, обычно не имеющие места при синдроме Жильбера; уровень повышения билирубина при синдроме Жильбера обычно ниже, чем при гемолитической желтухе.

Важно учитывать следующие признаки последней: понижение осмотической резистентности и значительное ускорение продолжительности жизни эритроцитов, изменение их морфологии, ретикулоцитоз и повышение экскреции уробилиновых тел. В сложных случаях, особенно при разграничении синдрома Жильбера с хроническим гепатитом, у отдельных больных используют пункционную биопсию печени и исследование специфических маркеров вирусов гепатита.

Генетическое исследование, выявляющее дефект в гене, кодирующем билирубин-УДФГТ, во всех случаях значительно облегчает диагноз синдрома Жильбера.

Дифференциальный диагноз при **синдроме Криглера-Найяра** проводится с двумя типами желтух, наиболее часто встречающимися у новорожденных. Первый тип обусловлен нарушением глюкуронидизации билирубина. Это *физиологическая желтуха новорожденных* и желтуха недоношенных детей, при которой желтушное окрашивание появляется на 2–3-й день жизни, достигает максимума к 4–5-му дню и проходит в течение 7–10 дней без врачебного вмешательства. В отличие от синдрома Криглера-Найяра первого типа уровень повышения билирубина значительно ниже, превышает норму в 5–10 раз и не сопровождается симптомами повреждения ЦНС. Транзиторная семейная гипербилирубинемия новорожденных (*синдром Люси-Дрисколла*) связана с наличием ингибиторов конъюгации билирубина материнского происхождения в сыворотке крови ребенка. Желтуха может быть чрезвычайно интенсивной, ядерного характера и приводить к смерти. При благоприятном течении выздоровление наступает через 1–2 месяца. У отдельных больных фактор, тормозящий конъюгацию билирубина, содержится в молоке матери. Длительность этой формы желтухи — 1–2 месяца, гипербилирубинемия достигает значительной степени и исчезает по прекращении кормления. При желтухах этого типа вопросы диагностики решаются на основании оценки тяжести течения и длительности желтухи.

Второй тип желтух, с которым разграничивают синдром Криглера-Найяра, представляют *желтухи новорожденных, обусловленные усиленным гемолизом* различного генеза: изоиммунизацией матери вследствие несовместимости групп крови матери и ребенка, наследственным микросфероцитозом, недостаточностью ферментов эритроцитов и т.д. Дифференциальный диагноз проводится на основании выявления признаков повышенного гемолиза

Таблица
Дифференциальные признаки гипербилирубинемий

Показатель	Гипербилирубинемии				
	Жильбера	Криглера-Найяра	Постгепатитная	Дабина-Джонсона	Ротара
Начало заболевания	В подростковом и молодом возрасте	В период новорожденности	В любом возрасте	В подростковом и молодом возрасте	В детском и подростковом возрасте
Окраска кожных покровов	Легкая желтушность	Интенсивная желтушность	Легкая желтушность	Умеренная желтушность	
Боль в области печени	Редко	Редко	Часто ноющая	Часто коликообразная	
Билирубин сыворотки					
прямой	–	–	+		+
непрямой	+	+	+		–
Билирубинурия	–	–	–		+
Бромсульфалеиновая проба	Норма	Норма	Норма или замедленный клиренс	Позднее повторное повышение содержания конъюгированной краски в крови	Повышенная задержка в крови через 45 минут
Холицистография	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Отрицательная	Нормальная
Морфологические данные	Норма, отложение мелкокапельного золотистого пигмента	Норма или незначительная жировая дистрофия	Остаточные воспалительные изменения	Наличие темнокоричневого пигмента	Норма

(анемия, ретикулоцитоз, укорочение продолжительности жизни эритроцитов и др.) наряду с признаками названных заболеваний (несовместимость групп крови матери и ребенка, изменение морфологии и ферментов эритроцитов).

Диагноз **синдрома Дабина-Джонсона** основывается на выявлении следующих патогномичных симптомов и лабораторных данных: хроническая или интермиттирующая желтуха, обусловленная преимущественным повышением уровня связанного (прямого) билирубина в сыворотке крови, позднее повторное повышение содержания бромсульфалеина при проведении бромсульфалеиновой пробы при неизменных или малоизмененных других функциональных пробах печени. Критериями достоверного диагноза служат данные пункционной биопсии печени, выявляющие при синдроме Дабина-Джонсона отложения крупнозернистого меланиноподобного пигмента темно-коричневого цвета. Дифференциальный диагноз проводят с хроническим гепатитом, особенно с холестатическим компонентом, первичным билиарным циррозом. Вопросы дифференциального диагноза решаются с помощью определения вирусных маркеров, антител к митохондриям и пункционной биопсии печени.

Синдром Ротора диагностируют при наличии хронической или интермиттирующей желтухи, обусловленной преимущественным повышением уровня связанного билирубина в сыворотке крови при незначительном и непостоянном нарушении функции печени, не связанном с обменом билирубина, нормальных показателях гистологической картины при пункционной биопсии печени.

Дифференциально-диагностические признаки различных форм пигментных гепатозов приведены в табл.

Прогноз

Прогноз при первом типе синдрома Криглера-Найяра плохой. Большинство больных умирают в младенческом или детском возрасте вследствие ядерной желтухи или интеркуррентных заболеваний. При втором типе синдрома больные достигают зрелого возраста, неврологические нарушения не выражены. Прогноз при синдромах Жильбера, Дабина-Джонсона, Ротора благоприятный.

Из 70 наблюдаемых больных давность заболевания до 10 лет имела у 30 человек, от 15 до 20 лет — у 27, более 20 лет — у 13 человек. В литературе описаны больные доброкачественной гипербилирубинемией в возрасте 70–80 лет, которые наблюдались с этим диагнозом несколько десятков лет.

Из 43 больных, наблюдавшихся нами диспансерно от 5 до 15 лет и получивших профилактические курсы витаминотерапии и желчегонных препаратов, 15 не имели обострений. У остальных больных обострения возникали через 1–10 лет. Провоцирующими факторами являлись значительные физические и психические перегрузки, простудные заболевания, обострения инфекции в желчных путях. Вне периодов ухудшения все больные сохраняли хорошую работоспособность.

Лечение

Режим у больных доброкачественной гипербилирубинемией должен быть облегченным. Запрещается работа со значительной физической и психической нагрузкой. Следует исключить алкоголь, резко ограничить употребление лекарств. В периоды ремиссии лицам без сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта допустимо назначение диеты № 15, но без жирных сортов мяса и консервов, при строгом соблюдении режима в период обострений. При сопутствующих заболеваниях желчного пузыря показана диета № 5.

Легалон, идеальный гепатотропный препарат, обладающий выраженным антиоксидантным эффектом, назначается в дозе 210 мг в сутки. Курс лечения: 20 дней, 1–2 раза в год.

При наличии инфекции в желчном пузыре рекомендуются желчегонные препараты, лечебные дуоденальные зондирования и короткие курсы терапии антибиотиками широкого спектра действия. При выявлении сопутствующего хронического тонзиллита хороший эффект дает санация миндалин.

Доказана способность многих лекарств индуцировать синтез микросомальных ферментов и особенно ферментов, осуществляющих конъюгацию. Таким лекарством является **фенобарбитал**. В эксперименте они увеличивают содержание глюкуронилтрансферазы. В период обострения синдрома Жильбера и синдрома Криглера-Найяра второго типа рекомендуется назначение фенобарбитала в дозе 30–180 мг в сутки в течение 2–4 недель.

При синдроме Криглера-Найяра первого типа используется фототерапия с применением ламп дневного света, солнечного света; рекомендуется введение *растворов альбумина, обменные гемотрансфузии, плазмаферез*.

Разрабатываются в экспериментальных условиях и *другие подходы к лечению*: генная терапия, трансплантация гепатоцитов, которые в будущем должны привести к успешному лечению синдрома Криглера-Найяра первого типа.

Ортотопическая трансплантация печени может рассматриваться как стандарт в лечении этого синдрома. Несмотря на определенный риск, трансплантация печени, проведенная у больных с синдромом Криглера-Найяра первого типа, в корне изменила прогноз этих пациентов [3].

Лечения больных с синдромами Дабина-Джонсона и Ротора не разработано.

Специальное курортное лечение пигментных гепатозов не показано, тепловые процедуры на область печени вредны.

Список литературы

1. Блюгер А. Ф., Крупникова Э. З. Наследственные пигментные гепатозы. — Л.: Медицина, 1975. — 134 с.
2. Crigler JF, Najjar VA: Congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952; 10: 169.
3. Schauer R, et al: Treatment of Crigler-Najjar type 1 disease: relevance of early liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1227.



Патогенетические основы и эффективность применения препаратов кальцитонина и блокаторов медленных кальциевых каналов в лечении рецидива язвенной болезни

Л. А. Фомина, к.м.н., доцент кафедры

В. В. Чернин, д.м.н., проф. кафедры

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Pathogenetic bases and using of calcitoninum and blockers of slow calcium channels in treatment of peptic ulcer recurrence

L. A. Fomina, V. V. Chernin

Tver State Medical University, Tver, Russia

Резюме

Многолетнее использование стандартных схем лечения рецидива язвенной болезни (ЯБ), не привело к снижению ее заболеваемости и осложнений. Это свидетельствует о необходимости поиска новых аспектов патогенеза и саногенеза данного страдания. В частности, недостаточно изучена роль кальцийрегулирующей системы (КРС) при ЯБ. Цель. Выяснить особенности функционального состояния и значение КРС, метаболизма кальция и фосфора в патогенезе и саногенезе ЯБ. Определить возможные пути коррекции выявленных сдвигов при лечении рецидива заболевания, воздействием на различные уровни их нарушений. Методы. Обследовано 200 больных в период рецидива ЯБ с определением паратирин, кальцитонина, кальция и фосфора крови, мочевой экскреции электролитов, секреторной и моторной функций желудка. Результаты. Установлено, что рецидив ЯБ сопровождается достоверным увеличением паратирин и кальция, некоторым повышением кальцитонина, достоверным снижением фосфора крови, незначительным увеличением мочевой экскреции электролитов. Данные изменения протекают на фоне существенного повышения кислото- и пепсиногенообразующей функций желудка, уменьшения продукции гастромукопротеидов и моторных нарушений желудка. Применение в лечении болезни кальцитрина и особенно нифедипина способствует нормализации уровня кальция крови и функций желудка, достоверному сокращению сроков симптомов рецидива, рубцевания язв и повышению процента их заживления. Вывод. Рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции КРС. Включение в комплекс лечения рецидива заболевания препарата гормона С-клеток щитовидной железы кальцитрина и блокатора медленных кальциевых каналов нифедипина, влияющих на различные звенья сдвигов в КРС, патогенетически оправданно и клинически эффективно.

Ключевые слова: язвенная болезнь, паратирин, кальцитонин, кальций, фосфор, кальцийрегулирующая система, кальцитрин, нифедипин.

Summary

Aim: to determine the condition calcium-regulating system, calcium-phosphate balance in the period of recurrence of peptic ulcer disease and possibility of correction changes in calcium-regulating system (drugs calcitonin, calcium channel-blocking agent and bifo). Materials and methods: 200 patients with peptic ulcer recurrence were examined with examinations of parathyrin, calcitonin, calcium and phosphorus in blood and urinary excretion of electrolytes, secretory and motor functions of a stomach. Results: it was established that a recurrence of peptic ulcer disease accompanied by significant increase of parathyrin and calcium in blood, small increase of calcitonin in blood, significant decrease phosphorus in blood. These changes, accompanied by a significant increase of secretory and motor functions of a stomach, reducing production gastromucoproteids. Application in the treatment of peptic ulcer disease calcitrimum and especially nifedipinum leads to a significant clinical effect, the normalization of the level of calcium in blood and functions of the stomach. Conclusion: recurrence of peptic ulcer disease has changes in calcium-regulating system. Application in complex treatment of recurrence of peptic ulcer hormone C-cells of the thyroid calcitrimum and calcium channel-blocking agent nifedipine are clinically effective, especially with nifedipine.

Key words: peptic ulcer, parathyrin, calcitonin, calcium, phosphorus, calcium-regulating system, calcitrimum, nifedipinum.

В последние годы активно разрабатываются и внедряются во врачебную практику новые стандартные методы лечения язвенной болезни (ЯБ) с включением комбинации антибактериальных средств, направленных на эрадикацию *Helicobacter pylori*. Несмотря на это, заболеваемость, частота возникновения ее рецидивов и осложнений не имеют тенденции к снижению [1, 2]. Это может свидетельствовать о том, что ряд вопросов этиологии, патогенеза и саногенеза ЯБ недостаточно ясны или не учитываются при разработке методов ее

лечения. В частности, мало внимания уделяется состоянию и значению кальцийрегулирующей системы (КРС) при данной патологии [3].

Между тем известно, что гормоны КРС системы оказывают влияние на морфофункциональное состояние гастродуоденальной зоны [4, 5, 6]. Паратирин стимулирует секреторную и моторную активности желудка, тормозит процессы репарации и регенерации его слизистой оболочки, способствует развитию при гиперпаратиреозе гастродуоденальных язв [7, 8]. В противоположность этому кальцитонин

обладает антиульцерозным действием, снижает кислото- и пепсиногенообразующую функции желудка, нормализует моторику гастродуоденальной зоны, стимулирует регенеративные процессы [9, 10]. Кроме того, гормоны КРС оказывают и опосредованное влияние на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки путем регуляции кальциево-фосфорного баланса [11, 12]. Это находит подтверждение в работах, которыми показано, что ионы кальция и фосфора принимают участие в секреции соляной кислоты и пепсиногена, выделении

Таблица 1
Характеристика обследованных больных ЯБ в группах

Показатели	1-я группа Комплексная терапия (n = 60)	2-я группа Комплексная терапия и кальцитрин (n = 50)	3-я группа Комплексная терапия и нифедипин (n = 90)
Мужчины	44 (73,3%)	37 (74%)	63 (70%)
Женщины	16 (26,7%)	13 (26%)	27 (30%)
Локализация язвы			
Желудок, из них НР(+)	12 (20%), 4 (33%)	9 (18%), 3 (33%)	20 (22,2%), 6 (30%)
12-перстная кишка, из них НР(+)	44 (73,3%), 16 (36,4)	37 (74%), 13 (35,1)	63 (70%), 24 (38,1)
Сочетанные язвы, из них НР(+)	4 (6,7%), —	4 (8%), 1 (25%)	7 (7,8%), 1 (14,3)
Размер язвы			
Малый	19 (31,7%)	15 (30%)	23 (25,6%)
Средний	36 (60%)	31 (62%)	58 (64,4%)
Большой	5 (8,3%)	4 (8%)	9 (10%)

гастрина, гистамина, ацетилхолина [13, 14]. Доказана роль ионов в организации двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено тем, что в гладкомышечной клетке процесс расщепления молекулы АТФ (аденозинтрифосфата), в состав которой входит фосфор, протекает при участии ионов кальция [15].

В связи с изложенным целью работы было выяснение состояния и значения КРС, кальциево-фосфорного баланса при рецидиве ЯБ, определение патогенетической оправданности и рациональности коррекции выявленных сдвигов препаратами кальцитонина и блокаторами медленных кальциевых каналов.

Материалы и методы

Обследовано 200 больных с рецидивом ЯБ, разделенных на три группы с учетом цели исследования (табл. 1) и 30 здоровых лиц — добровольцев (участие в исследовании подтверждено информированным согласием пациента). Помимо общеклинического, эндоскопического исследований у больных в динамике определяли паратирин и кальцитонин (с помощью стандартных наборов реактивов Ria-mat РТН фирмы Вук-Mallinckrodt), кальций (метод Л. А. Контарович и Л. Д. Белинской в модификации Л. И. Стрельникова) и фосфор (метод А. Боданского) крови, мочевую экскрецию электролитов (методы О. В. Травкина и Erler), кислото- (фракционный способ зондирования по Н. И. Лепорскому в модификации

Веретянова-Новикова-Мясоедова), пепсиногено- (метод В. Н. Туголукова), гастромукопротеидообразующую (метод Glass, Boyd) функции желудка и его биоэлектрическую активность (методом электрогастрографии по Собакину М. А.).

Для сравнения параметров полученных данных использовали описательный и аналитический статистические методы. Центральные тенденции оценивали по среднему стандартному отклонению. Для тестирования статистических гипотез использовали метод параметрической статистики (коэффициент Стьюдента). Нулевую гипотезу отрицали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследованиями установлено, что в острую фазу рецидива ЯБ (первые 1–2 его недели), когда у пациентов имелись выраженные болевой синдром и диспепсические расстройства, эндоскопически определялась язва с перипульцерозным воспалением и признаками микрокровоотечений, выявлялось достоверное ($p < 0,05$) увеличение паратирин и некоторое ($p > 0,1$) повышение кальцитонина крови. В фазу рубцевания и эпителизации (3–4-я неделя рецидива) при заживлении язвенного дефекта и ликвидации субъективных симптомов заболевания паратирин крови снижался практически до уровня нормальных величин ($p > 0,1$), а кальцитонин, напротив, повышался и был существенно ($p < 0,05$) выше его содержания у здоровых лиц (табл. 2).

Изучение показателей метаболизма кальция и фосфора выявило, что в острую фазу рецидива болезни уровень кальция крови был достоверно ($p < 0,05$) выше, а фосфора — существенно ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых лиц. В фазу рубцевания и эпителизации кальциемия отчетливо ($p < 0,05$) снижалась, оставаясь, однако, значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе здоровых, а фосфатемия повышалась до нормальных величин. Мочевая экскреция электролитов в острую фазу рецидива ЯБ несколько ($p > 0,1$) увеличивалась, а в фазу рубцевания и эпителизации снижалась.

Сопоставляя показатели состояния КРС в период рецидива ЯБ с функциями желудка, выявлена их определенная взаимосвязь. Так изменения паратирин и кальцитонина, кальциево-фосфорного баланса в острую фазу рецидива заболевания протекали на фоне (табл. 3) повышения кислотообразующей ($p < 0,05$), пепсиногенообразующей ($p < 0,05$) функций желудка, снижения содержания гастромукопротеидов в желудочном соке ($p < 0,05$) и, по данным электрогастрографии, нарушений моторной функции желудка, проявляющейся существенным ($p < 0,05$) увеличением амплитуды биопотенциалов и уменьшением их частоты в минуту.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями кислотности, пепсина желудочного сока и уровнем паратирин и кальция крови и обратная — содержанием кальцитонина и фосфора в крови (табл. 4). Продукция гастромукопротеидов имела прямую корреляционную связь с содержанием кальцитонина и фосфора крови и обратную между концентрацией в ней паратирин и кальция. Величина амплитуды биопотенциалов электрогастрограмм находилась в прямой пропорциональной зависимости с содержанием паратирин и кальция и обратной — кальцитонина и фосфора крови. Отрицательная корреляционная связь отмечена между частотой биопотенциалов в минуту и уровнями паратирин и фосфора, положительная — кальцитонина крови.

Выявленная отчетливая связь между изменениями в КРС, выраженностью ulcerозного процесса, функциональными нарушениями желудка

может свидетельствовать об ее участии в формировании важных патогенетических механизмов ulcerogенеза. При этом повышение паратирин и кальция в крови следует рассматривать как патогенетическую реакцию организма в период рецидива заболевания, а увеличение выработки кальцитонина и фосфора — саногенную, способствующую нормализации функций желудка и рубцеванию язвенного дефекта.

Эти данные могут указывать на патогенетическую оправданность коррекции выявленных нарушений в КРС при рецидиве заболевания путем включения в комплекс терапии препаратов гормона С-клеток щитовидной железы с целью повышения саногенной реакции и блокаторов медленных кальциевых каналов для уменьшения патогенного влияния повышенного уровня кальция крови на морфофункциональное состояние гастродуоденальной зоны.

Для подтверждения данной точки зрения все больные были разделены на три группы, сопоставимые по полу, возрасту, локализации язвы и количеству НР-ассоциированных пациентов. В первую (контрольную) группу вошло 60 пациентов, получавших комплексную терапию, включающую охранительный режим, лечебное питание, цитопротекторы, антисекреторные препараты. При наличии дисбактериоза гастродуоденальной зоны с избыточным ростом условно патогенной микрофлоры и обнаружении *Helicobacter pylori* назначались препараты эрадикационной терапии и пробиотики для восстановления нормобиоценоза. Вторую группу составили 50 больных, которым был назначен кальцитрин по 1–2 ЕД внутримышечно один раз в сутки в течение 15–20 дней. Пациентам третьей группы, состоящей из 90 больных, в комплекс лечения был включен блокатор медленных кальциевых каналов нифедипин по 10 мг трехкратно в течение 20 дней.

В процессе терапии у всех больных следили за динамикой основных клинических проявлений рецидива заболевания, сроками и частотой рубцевания язв по данным фиброгастроскопии, кальциевым балансом, показателями секреторной и моторной функций желудка (исследование выполняли каждые 7–10 дней).

Таблица 2
Показатели КРС при рецидиве ЯБ ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n = 30)	Острая фаза рецидива (n = 53)	Фаза рубцевания и эпителизации рецидива (n = 59)
Паратирин крови, пмоль/л	13,10 ± 2,69	29,17 ± 4,27*	16,49 ± 3,11
Кальцитонин крови, пмоль/л	14,78 ± 7,51	18,40 ± 8,00	24,10 ± 3,39*
К альций крови, ммоль/л	2,03 ± 0,05	2,25 ± 0,02*	2,15 ± 0,03*, **
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 ± 0,02	1,02 ± 0,01*	1,06 ± 0,01
Кальций мочи, ммоль/сут.	4,30 ± 0,41	4,78 ± 0,21	4,63 ± 0,13
Фосфор мочи, ммоль/сут.	37,92 ± 1,20	40,15 ± 1,93	38,69 ± 1,10

Примечание: * — достоверность различий со здоровыми; ** — достоверность различий с острой фазой рецидива; n — количество обследованных.

Таблица 3
Показатели секреторной и моторной функций желудка при рецидиве ЯБ ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n = 30)	Острая фаза рецидива (n = 80)
Общая кислотная продукция		
базальная секреция, ммоль/ч	2,11 ± 0,39	4,83 ± 0,08*
стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25 ± 0,51	6,47 ± 0,26*
Свободная соляная кислота		
базальная секреция, ммоль/ч	0,67 ± 0,21	3,05 ± 0,21*
стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60 ± 0,33	4,11 ± 0,22*
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20 ± 0,60	63,16 ± 2,71*
Гастромукопротеиды, г/л	0,18 ± 0,01	0,12 ± 0,01*
Амплитуда биопотенциалов электрогастрограмм, мВ	0,18 ± 0,02	0,29 ± 0,01*
Частота биопотенциалов в мин.	2,99 ± 0,09	2,71 ± 0,02*

Примечание: * — достоверность различий со здоровыми; n — количество обследованных.

Таблица 4
Корреляция показателей КРС и функций желудка при рецидиве ЯБ

Показатели	rs			
	Паратирин крови	Кальцитонин крови	Кальций крови	Фосфор крови
Свободная соляная кислота, базальная секреция	+0,14	–0,21	+0,21	–0,17
Свободная соляная кислота, стимулированная секреция	+0,46*	–0,33*	+0,43*	–0,22
Пепсин	+0,52*	–0,57*	+0,56*	–0,61*
Гастромукопротеиды	–0,13	+0,41*	–0,16	+0,11
Амплитуда биопотенциалов электрогастрограмм	+0,10	–0,48*	+0,29*	–0,13
Частота биопотенциалов в минуту	–0,37*	+0,23	–0,08	–

Примечание: r_s — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; * — достоверность различий между показателями ($p < 0,05$).

Установлено, что во второй и третьей группах больных, получавших соответственно кальцитрин и нифедипин, по сравнению с первой (контрольной) группой терапевтический эффект от проводимой терапии был значительно лучше (табл. 5).

Как видно из данных табл. 5, сроки болевого синдрома, диспепсических проявлений и рубцевания язв

во второй и третьей группах больных были достоверно ($p < 0,05$) короче, чем в первой, а процент рубцевания язв существенно ($p < 0,05$) выше [6]. Кальций крови после курса терапии снижался во всех группах, особенно во второй и третьей. Однако у больных первой группы он оставался достоверно ($p < 0,05$) выше после лечения, чем у здоровых лиц, а у па-

Таблица 5
Показатели эффективности лечения в группах (M ± m)

Показатели	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 50)	3 группа (n = 90)
Сроки болевого синдрома, дней	11,38 ± 0,86	6,75 ± 0,49*	5,89 ± 0,33*
Сроки диспепсических проявлений, дней	8,41 ± 0,98	5,33 ± 0,52*	4,59 ± 0,27*
Сроки рубцевания язв, дней	24,53 ± 0,74	20,26 ± 0,63*	19,34 ± 0,25*
Частота рубцевания язв, %	78,6	94,0*	96,7*
Кальций крови, ммоль/л	2,16 ± 0,01	2,04 ± 0,01*	2,04 ± 0,03*

Примечания: * — достоверность различий с первой группой; n — количество обследованных.

Таблица 6
Показатели секреторной и моторной функций желудка у больных ЯБ после лечения в группах (M ± m)

Показатели		Здоровые (n=15)	Больные с ЯБ		
			1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	3 группа (n = 30)
Общая кислотная продукция, ммоль/ч	1-я фаза	2,11 ± 0,30	3,81 ± 0,23*	2,67 ± 0,59	3,11 ± 0,06*
	2-я фаза	4,25 ± 0,51	5,45 ± 0,25*	4,86 ± 0,88	4,67 ± 0,09
Свободная соляная кислота, ммоль/ч	1-я фаза	0,67 ± 0,21	1,86 ± 0,12*	1,27 ± 0,29	1,22 ± 0,04*, **
	2-я фаза	1,60 ± 0,33	2,77 ± 0,14*	2,07 ± 0,41	1,94 ± 0,06 **
Пепсин, г/л		30,20 ± 3,60	45,04 ± 2,28*	36,33 ± 3,73	35,18 ± 1,56
Гастромукопротеиды, г/л		0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,21 ± 0,02	0,18 ± 0,01
Амплитуда биопотенциалов электрогастрограмм, мВ		0,180,02	0,190,01	0,180,02	0,170,01
Частота биопотенциалов в мин.		2,990,09	2,820,02	2,940,07	2,890,01

Примечание: * — достоверность различий со здоровыми; ** — достоверность различий с первой группой; n — количество обследованных.

циентов второй и третьей групп не отличался от нормальных величин.

Изучение секреторной и моторной функций желудка выявило, что у больных, получающих препарат С-клеток щитовидной железы или блокатор медленных кальциевых каналов, проводимая терапия способствовала более выраженному снижению кислотообразования как в фазу базальной, так и стимулированной секреции, нормализации пепсина и гастромукопротеидов в желудочном соке, а также более отчетливому устранению моторных нарушений желудка (табл. 6).

Сравнивая результаты лечения в трех группах, можно отметить, что терапевтический эффект нифедипина был выше, чем кальцитрина. Это свидетельствует о более оправданном использовании блокаторов медленных кальциевых каналов в патогенетической терапии рецидива ЯБ.

Выводы

Рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции КРС. В острую фазу это

проявляется достоверным повышением в крови паратиринина и кальция, умеренным увеличением кальцитонина, существенным снижением фосфора и несколько большей мочевой экскреции электролитов. В фазу рубцевания и эпителизации наблюдается нормализация паратиринина и фосфора, снижение кальция и значимое увеличение кальцитонина крови.

Выявлена корреляционная связь между нарушениями в КРС, выраженностью язвенного процесса, активностью кислотно-пептического фактора и возникновением моторных нарушений желудка.

Повышение паратиринина и кальция крови в период рецидива заболевания можно рассматривать как патогенетическую реакцию, приводящую к активации язвенного процесса, усилению кислотно-пептического фактора и моторных нарушений гастродуоденальной зоны, а увеличение кальцитонина и фосфора как — саногенную, направленную на ликвидацию этих изменений.

Включение в комплекс лечения рецидива ЯБ кальцитрина и нифедипина способствует устранению патогенетических влияний сдвигов в КРС, нормализации функций желудка и процессов репарации, достоверно сокращает сроки болевого синдрома и диспепсических расстройств, уменьшает сроки и повышает процент рубцевания язв. Более выраженный клинически эффект отмечен у нифедипина, что свидетельствует о преимуществе использования препаратов этой группы в качестве патогенетической терапии заболевания.

Список литературы

1. Филимонов Р. М. Курортное лечение заболеваний органов пищеварения. — М.: «Полиграфист», 2012. — С. 90–176.
2. Циммерман Я. С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. — М.: «Медпрессинформ», 2013. — С. 85–124.
3. Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки Руководство для врачей. — М.: «Медицинское информационное агентство», 2010. — С. 262–423.
4. Мосин В. И. Язвенная болезнь: Гормональные аспекты патогенеза. Ставрополь, 1981. — 181 с.
5. Чернин В. В. Клинико-экспериментальные аспекты патогенеза, саногенеза и лечения язвенной болезни. Тверь, 1994. — 256 с.
6. Чернин В. В., Фомина Л. А., Хомулло Г. В. Значение кальцийрегулирующей системы в патогенезе экспериментальной язвы желудка у кроликов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 11. — С. 63–66.
7. Eastell R., Arnold A., Brandi M. L., Brown E. M., D'Amour P., Hanley D. A. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. // J Clin Endocrinol Metab. — 2009. — V. 94(2). — P. 340–350.
8. Kleinpeter M. A. Spectrum of complications related to secondary hyperparathyroidism in a peritoneal dialysis patient. // Adv. Perit. Dial. — 2000. — Vol. 16. — P. 286–290.
9. Kisfalvi I., Földvári P., Szűcs K. Effect of calcitonin on bombesin-stimulated gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. // Acta Med Acad Sci Hung. — 1982. — V. 39(3–4). — P. 179–185.
10. Jonderko G. I., Jonderko K., Gotab T. Effect of calcitonin on gastric emptying and postprandial secretion of gastrin and insulin in patients with duodenal ulcer. // Przegl Lek. — 1990. — V. 47(11). — P. 746–749.
11. Feng J. I., Petersen C. D., Coy D. H., Jiang J. K., Thomas C. J., Pollak M. R., Wank S. A. Calcitonin-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2010. — Oct 12. — V. 107(41). — P. 17791–17796.
12. Survé V. V., Hökanson R. Evidence that peroral calcium does not activate the gastrin-ECL-cell axis in the rat. // Regul Pept. 1998. — Feb 27. — V. 73(3). P. 177–182.
13. Фомина Л. А., Чернин В. В. Кальцийрегулирующая система в патогенезе язвенной болезни, нарушениях микроциркуляции и гемостаза. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 6 (106). — С. 38–42.
14. Фомина Л. А. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 41–48.
15. Биохимия: учебник для вузов / под ред. Е. С. Северина. — 5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, — 2009. — 768 с.



Диабетическая энтеропатия в практике гастроэнтеролога (клинический случай)

Е. И. Ямашкина, к.м.н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии¹

И. В. Бровкина, к.м.н., врач-гастроэнтеролог²

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

²ООО «Медико-реабилитационный центр „Вита-Мед“», г. Саранск

Diabetic enteropathy in practice of gastroenterologist (clinical case)

E. I. Yamashkina, I. V. Brovkina

National Research Mordovia State University n.a. N. P. Ogarev;
Medical Rehabilitation Centre 'Vita-Med'; Saransk, Russia



Е. И. Ямашкина



И. В. Бровкина

Резюме

Представлено клиническое наблюдение, и проанализированы причины поздней диагностики и трудностей терапии диабетической энтеропатии. Особенностью данного наблюдения является впервые диагностированная автономная диабетическая энтеропатия у пациента с длительным анамнезом сахарного диабета первого типа. Отсутствие адекватной компенсации углеводного обмена в сочетании с частыми гипогликемическими состояниями, а также наличие других факторов риска автономной нейропатии способствовали прогрессированию клинической симптоматики и неэффективности терапии данного осложнения. Наличие признаков поражения желудочно-кишечного тракта у больных с сахарным диабетом требует тщательного обследования у гастроэнтеролога для ранней диагностики диабетической автономной нейропатии желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, диабетическая энтеропатия.

Summary

In the clinical observation the reasons for late diagnosis and difficulties in the therapy of diabetic enteropathy are analyzed. A feature of this observation is a patient who has a long history of type 1 diabetes mellitus with the first diagnosed autonomic diabetic enteropathy. The lack of adequate compensation of carbohydrate metabolism in combination with frequent hypoglycemic conditions, as well as the presence of other risk factors for autonomic neuropathy, contributed to the progression of clinical symptoms and inefficiency of therapy for this complication. Patients with diabetic enteropathy symptoms must be examined by gastroenterologist as soon as possible.

Key words: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, diabetic enteropathy.

Синдром хронической неинфекционной диареи является довольно частой причиной для обращения к гастроэнтерологу. Подавляющее большинство пациентов, страдающих диареей, это пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом раздраженного кишечника, функциональными нарушениями билиарного тракта, хроническим панкреатитом. Пациенты с диабетической энтеропатией редко попадают в поле зрения гастроэнтеролога, а при обращении зачастую уже имеют необратимые изменения вегетативной нервной системы.

Под диабетической энтеропатией подразумевают нарушение функций кишечника при сахарном диабете, проявляющееся диареей [1]. Диарея, рассматриваемая как проявление диабетической энтеропатии, диагностируется с частотой до 20 % преимущественно у больных диабетом первого

типа, чаще встречается у мужчин [2, 3]. Типичный возраст больных, в котором развивается диабетическая энтеропатия, составляет 36–42 года при средней продолжительности диабета восемь лет [3]. Факторами риска автономной нейропатии являются высокие значения гликированного гемоглобина, гипергликемия, артериальная гипертензия, дистальная диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия [4]. Непосредственные причины диареи при диабетической нейропатии включают угнетение симпатической иннервации, снижение перистальтики и вторичный избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, панкреатическую недостаточность, мальабсорбцию желчных кислот [3].

Пациент К. 39 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на жидкий стул до 10 раз в сутки, тяжесть в эпигастрии после приема пищи, тошноту, выраженную общую слабость.

С 2015 года беспокоит появление частого жидкого водянистого стула до 10 раз в сутки. Пациент отмечает появление стула преимущественно в утренние часы и после приема пищи. Наличие диареи значительно ухудшило социализацию пациента, затруднило его перемещения вне дома. Пациент неоднократно получал лечение по поводу диарейного синдрома без четкого положительного эффекта. Эпизоды ухудшения самочувствия периодически сменялись нормализацией стула независимо от приема лекарственных препаратов.

Из анамнеза: страдает сахарным диабетом первого типа с 18 лет. Получал традиционную терапию животными инсулинами, через два года в связи с неудовлетворительным гликемическим контролем переведен на интенсифицированную терапию. В настоящее время

получает одну инъекцию аналога инсулина длительного действия перед сном и три инъекции инсулина короткого действия перед основными приемами пищи. Контроль гликемии производит только при плохом самочувствии. Коррекцию дозы инсулина не проводит. Отмечает гипогликемии не менее двух раз в неделю (до 1,8 ммоль/л), сменяющиеся эпизодами гипергликемии до 22 ммоль/л. Обращает на себя внимание динамика гликозилированного гемоглобина (HbA1c) от 8,2 до 4,0% в течение последних пяти лет, что может свидетельствовать о наличии очень частых гипогликемий. В 2009 года выявлена пролиферативная диабетическая ретинопатия, неоднократно проводилась лазерокоагуляция сетчатки. С 2010 года диагностируются проявления диабетической нефропатии: протеинурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 79 мл/мин./1,73 м² с прогрессивным снижением СКФ в динамике до 44 мл/мин./1,73 м² (MDRD). Несмотря на развитие диабетической нефропатии и наличие эпизодов повышения АД до 160–180/100 мм рт. ст., регулярная терапия ингибиторами АПФ не проводилась (прием эналаприла при повышении АД). С этого же года появилась ортостатическая гипотензия до 90–80/60 мм рт. ст., что свидетельствует о кардиоваскулярных проявлениях автономной нейропатии. Кроме того, диагностирована диабетическая дистальная сенсорная полинейропатия. С 2011 года выявлены проявления автономной урогенитальной нейропатии (нейрогенный мочевого пузырь). Таким образом, анализируя анамнестические данные, можно заключить, что у пациента к моменту обращения имелись сочетанные проявления диабетической микроангиопатии, периферической и автономной (кардиологической, урологической, гастроэнтерологической форм) нейропатии.

При физикальном осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. ИМТ 22 кг/м². Кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен. На коже голеней, спины сле-

ды расчесов. Слизистые оболочки сухие, бледные. Из рта — запах аммиака. Отеки лица, голеней, лодыжек, стоп. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 76 в минуту. АД 145/85 мм рт. ст. Язык сухой, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствительный в эпигастральной и околопупочной областях. Стул 10 раз в сутки, водянистый, без патологических примесей. Одной из причин диарейного синдрома у пациентов с сахарным диабетом является употребление сахарозаменителей, действующих как осмотические слабительные. Данная причина была отвергнута, так как пациент отрицал указанный факт.

Для исключения органических причин заболевания проведена колоноскопия; патологии не выявлено, при этом тонус ободочной кишки повышен, слизистая на осмотренных участках тусклая, сосудистый рисунок не усилен. Результат исследования кала на дизентерийную группу отрицательный, при оценке микробиоты — снижение содержания бифидо-и лактобактерий.

Учитывая наличие диспепсических симптомов, проведена фиброгастродуоденоскопия. Просвет желудка не изменен, содержит большое количество пищи. Слизистая оболочка мелкопятнистая, с чередованием углубленных серо-белых участков с нормальными и гиперплазированными желудочными полями розово-красного цвета. Просвет двенадцатиперстной кишки обычный, содержит большое количество пищи. Результаты свидетельствуют о наличии диабетического гастропареза — расстройства двигательной функции желудка, при котором резко нарушен процесс эвакуации пищи из желудка.

Клинический диагноз пациента был сформулирован следующим образом. Основной: сахарный диабет первого типа. Целевой уровень HbA1c < 7,0%. Осложнение основного заболевания: диабетическая пролиферативная ретинопатия. Состояние после лазерокоагуляции сетчатки (2010–2011 годы). ХБП С3б, АЗ (СКФ 44 мл/мин.). Диабетическая дистальная сенсорная полинейропатия. Диабетическая автономная

кардиопатия. Диабетическая гастроэнтеропатия. Диабетическая урогенитальная нейропатия. Сопутствующие: хронический панкреатит с нарушением внутри- и внешнесекреторной функции. Синдром избыточного бактериального роста.

Для коррекции проявлений энтеропатии неоднократно проводились курсы санации кишечника с последующим использованием пробиотиков. Были назначены препараты, угнетающие моторику кишечника, сорбенты, препараты липоевой кислоты. В результате проведенных курсов лечения отмечался кратковременный положительный эффект.

Несомненно, основным направлением в лечении пациентов с нейропатией является достижение целевых уровней гликемии [4]. Такой пациент нуждается в коррекции инсулинотерапии и обучении, адекватной гипотензивной терапии. Однако прогноз в отношении течения автономной нейропатии не может быть благоприятным, учитывая позднюю диагностику на стадии клинических проявлений, множественные проявления нейропатии и микроангиопатии, что свидетельствует о необратимости патологии нервных волокон. Лечение у таких пациентов может быть эффективным только на ранних стадиях нейропатии. Скрининг на автономную нейропатию следует начинать через пять лет после установления сахарного диабета первого типа и с момента диагностики сахарного диабета второго типа совместно эндокринологом и специалистами соответствующего профиля (кардиолог, гастроэнтеролог, уролог).

Список литературы

1. Шульпекова Ю. О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии // РМЖ. — № 17. — 2011. — с. 1111.
2. Авдеев В. Г. Диабетическая энтеропатия // Фарматека. — № 3. — 2010. — с. 46–49.
3. Codario R. A. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management. Humana Press Inc., 2005.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. — 8-й выпуск. — Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8.



Влияние пробиотических штаммов эшерихий и энтерококков на активность кишечных пищеварительных ферментов при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс



А. В. Громова

А. В. Громова, д.б.н., зав. лабораторией физиологии питания¹
Е. И. Ермоленко, д.м.н., зав. лабораторией биомедицинской микроэкологии², проф. кафедры физиологии медицинского факультета³
Ю. В. Дмитриева, к.б.н., ст.н.с. лаборатории физиологии питания¹
А. С. Алексеева, н.с. лаборатории физиологии питания¹
А. Л. Сепп, аспирантка кафедры внутренних болезней животных⁴, ст. лаборант лаборатории физиологии питания¹
М. П. Котылева, н.с. лаборатории биомедицинской микроэкологии²
А. Н. Суворов, проф., член-корр. РАН, зав. отделом молекулярной микробиологии², зав. кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинской технологии факультета стоматологии и медицинских технологий³



Е. И. Ермоленко

¹ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская академия ветеринарной медицины», г. Санкт-Петербург



А. Л. Сепп

Effect of probiotic strains of escherichia and enterococci on activities of intestinal digestive enzymes at correction of experimental dysbiosis in rats

L. V. Gromova, E. I. Ermolenko, Y. V. Dmitrieva, A. S. Alekseeva, A. L. Sepp, M. P. Kotyleva, A. N. Suvorov
Institute for Physiology n.a. I. P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg Academy of Veterinary Medicine; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В опытах на крысах «Вистар» сопоставлены эффекты пробиотических штаммов бактерий *Enterococcus faecium* L3 и *Escherichia coli* M17 в отношении восстановления микробиоты и активности кишечных пищеварительных ферментов после экспериментального дисбиоза. Дисбиоз вызывали введением интражелудочно в течение трех дней ампициллина и метронидазола. Затем животным вводили интражелудочно в течение пяти дней пробиотики, содержащие *E. faecium* L3 (Е. ф.), *E. coli* M17 (Е. с.), или молоко (контроль-1, К1). В контроле К0 крысам вместо антимикробных препаратов вводили воду, а затем молоко. Активности ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки оценивали биохимическими методами, а состав микробиоты — бактериологически и методом ПЦР в режиме реального времени. После применения Е. ф. наблюдалось более быстрое восстановление кишечной микробиоты, чем после применения Е. с. или в группе К1 (без пробиотика). В группе К1 были повышены по сравнению с контролем К0 (без антимикробных препаратов и пробиотиков) активности мальтазы, лактазы, щелочной фосфатазы и аминопептидазы N в тонкой кишке. Применение пробиотиков Е. ф. и Е. с. не влияло на восстановление активности аминопептидазы N, но сопровождалось частичным восстановлением активности щелочной фосфатазы и тенденцией к восстановлению активности мальтазы, а в случае пробиотика Е. ф. наблюдалось также полное восстановление активности лактазы. Таким образом, пробиотические бактерии *E. faecium* L3 по сравнению с *E. coli* M17 более эффективны при восстановлении микробиоты и активности некоторых ключевых кишечных ферментов (в частности, лактазы) после нарушений, вызванных кишечным дисбиозом.

Ключевые слова: кишечник, пищеварительные ферменты, микробиота, *Enterococcus faecium* L3, *Escherichia coli* M17.

Summary

In experiments on Wistar rats, the effects of probiotic bacteria *Enterococcus faecium* L3 and *Escherichia coli* M17 on the restoration of the microbiota and activities of the intestinal digestive enzymes after experimental dysbiosis were compared. Dysbiosis was caused by intragastric administration of ampicillin and metronidazole for 3 days. Subsequently, probiotics containing *E. faecium* L3 (E. f.) and *E. coli* M17 (E. c.), or milk (control-1, K1) were administered to the animals intragastrically for 5 days. In the control K0, rats were given water, instead of antimicrobials, and then milk. Activities of the enzymes in the small intestinal mucosa were evaluated by biochemical methods, and the microbiota composition — bacteriologically and by PCR in real time. After using the E. f. there was a faster recovery of the intestinal microbiota than after using the E. c. or without probiotics (in the group K1). In the group K1, the activity of maltase, lactase, alkaline phosphatase and aminopeptidase N in the small intestine was increased in comparison with the control K0 (without antimicrobial agents and probiotics). Use of the E. f. and E. c. did not affect a recovery of the activity of aminopeptidase N, but was accompanied by a partial restoration of alkaline phosphatase activity and a tendency to restore maltase activity, and in the case of the E. f. a complete recovery of lactase activity was also observed. Thus, the probiotic *E. faecium* L3 bacteria, compared to the *E. coli* M17, are more effective in restoring the microbiota and the activity of some key intestinal enzymes (in particular lactase) after the disorders caused by intestinal dysbiosis.

Key words: intestine, digestive enzymes, microbiota, *Enterococcus faecium* L3, *Escherichia coli* M17.

Введение

Микробиота желудочно-кишечного тракта участвует в выполнении многих жизненно важных функций, в частности, таких, как питание и защита от патогенных микроорганизмов [1–4]. Показано, что существенные нарушения состава кишечной микробиоты — дисбиозы, возникающие по разным причинам, могут приводить к сдвигу метаболического баланса организма, провоцировать развитие патологии практически любой его системы [1–3]. В последнее время для коррекции и профилактики дисбиозов кишечника успешно применяются пробиотики, в состав которых входят различные штаммы живых бактерий, обладающих полезными свойствами и при введении в адекватных количествах оказывающих благотворное действие на организм [2, 3, 5]. Вместе с тем относительно немного известно об эффективности используемых пробиотических препаратов в отношении восстановления пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта, оказывающей существенное влияние на общий метаболизм организма. В нашей предшествующей работе, используя модель экспериментального дисбиоза у крыс, были показаны специфические особенности действия двух штаммов молочнокислых пробиотических бактерий *Lactobacillus fermentum* Z («Биламинолакт») и *Enterococcus faecium* L3 («Ламинолакт», «Бакфир», «Био-Био») при коррекции микробиоты и активности ряда ключевых кишечных пищеварительных ферментов [6]. В настоящей работе были продолжены исследования в данном направлении и проанализировано влияние пробиотических бактерий *Escherichia coli* M17 («Бификол», «Колибактерин») на восстановление микробиоты и активности кишечных пищеварительных ферментов после экспериментального дисбиоза у крыс. В качестве сравнения использовались пробиотические бактерии *E. faecium* L3.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 40 крысах («Вистар», самцы, масса тела 200–250 г). Содержание, питание и уход

за животными осуществляли в соответствии с требованиями комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте экспериментальной медицины.

В трех опытных группах крысам сначала в течение трех дней ежедневно внутрижелудочно вводили ампициллин и метронидазол (в дозах соответственно 15 и 10 мг на животное), растворенные в 0,5 мл дистиллированной воды. Затем в течение пяти дней аналогичным способом и в таком же объеме вводили молочнокислые закваски, содержащие *E. faecium* L3 (группа *E. f.*) и *E. coli* M17 (группа *E. c.*) или молоко (контроль-1, K1). В контрольной группе K0 животным сначала аналогичным способом вводили дистиллированную воду (вместо антимикробных препаратов), а затем молоко.

Пробиотики вводились в дозе 8 lgKOE/мл, которая в пересчете на массу тела крысы соответствует максимальной дозе, применяемой на людях в клинике.

В конце экспериментов у крыс отбирали пробы фекалий для анализа состава кишечного микробиоценоза, а после декапитации животных — пробы слизистой оболочки из различных отделов тонкой кишки (двенадцатиперстная, тощая, подвздошная) и из толстой кишки для определения в них активности кишечных мембранных пищеварительных ферментов.

Состав кишечной микробиоты анализировался бактериологическим методом и при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), как указано ранее [7].

Активности мальтазы (НФ 3.2.1.20), лактазы (НФ 3.2.1.23), щелочной фосфатазы (НФ 3.1.3.1) и аминопептидазы N (НФ 3.4.11.2) определялись в гомогенатах сегментов слизистой оболочки кишечника в соответствии с методиками, описанными ранее [6, 7, 8]. Для каждого фермента рассчитывались значения как удельной (мкмоль/мин. на 1 г ткани), так и интегральной активности с учетом массы слизистой оболочки (мкмоль/мин. на участок тонкой кишки или мкмоль/мин. на всю кишку). Поскольку при разных вариан-

тах расчетов наблюдались в основном близкие закономерности в изменении ферментативных активностей, в статье приведены лишь данные в отношении интегральной активности (мкмоль/мин. на всю кишку).

Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считались изменения при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Физиологическое состояние животных и бактериологический анализ

После введения антимикробных препаратов и на ранних сроках после их отмены у крыс, получавших пробиотики (группы *E. f.* и *E. c.*) или молоко (контроль K1), отмечались признаки диспепсии: маслянистая консистенция фекалий, в некоторых случаях понос или полифекалия. Введение животным пробиотических бактерий *E. faecium* L3 (группа *E. f.*) и *E. coli* M17 (группа *E. c.*) в течение пяти дней ускоряло устранение симптомов диспепсии по сравнению с контролем K1. При бактериологическом анализе фекалий в конце опытов у животных всех групп, получавших антимикробные препараты, были выявлены остаточные признаки дисбиоза кишечника. Они в наибольшей степени проявлялись в контрольной группе K1 (снижение содержания бифидобактерий и лактобацилл, увеличение популяции условно патогенных бактерий и грибов по сравнению с нормой) и в группе *E. c.* (снижение количества *Bifidobacterium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, увеличение количества *Enterococcus spp.*, *E. coli*, *Bacteroides fragilis* по сравнению с нормой). У крыс этих двух групп в фекалиях были обнаружены также *Proteus mirabilis* или *Klebsiella spp.* в количестве более 4 lg KOE/г. Полученный в настоящей работе результат в отношении эффективности пробиотических бактерий *E. faecium* L3 при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс хорошо согласуется с данными нашего предшествующего исследования [6].

*Масса тела животных
и морфометрические показатели
тонкой кишки*

Во всех исследованных группах крыс (K0, K1, *E. f.*, *E. c.*) в конце опытов наблюдалось увеличение массы тела по сравнению с исходным уровнем — до их начала. Масса слизистой оболочки в кишечнике, а также в его отдельных участках (двенадцатиперстная, тощая, подвздошная и толстая кишка), определенная в конце опытов в контрольной группе K1 и в группе *E. c.*, не отличалась от таковой в контроле K0, а в группе *E. f.* она была выше, чем в группе K0 (в подвздошной кишке на 27%, $P < 0,05$) (рис. 1).

Вместе с тем мы не обнаружили, как и ранее [6], влияния исследованных пробиотических бактерий на восстановление массы химуса. В конце опытов у крыс в контроле K1 (без пробиотика) и в группах с пробиотиками масса химуса была повышенной (в основном в толстой кишке) по сравнению с таковой в контроле K0 (рис. 1). По-видимому, и в случае пробиотических бактерий *E. coli* M17 использованного срока применения этого пробиотика недостаточно для проявления восстановления двигательной активности кишечника.

Активности кишечных ферментов

Мальтаза — ключевая дисахаридаза при гидролизе полимеров глюкозы [9, 10]. В отсутствие пробиотиков после отмены антимикробных препаратов (контроль K1) наблюдалось повышение по сравнению с K0 активности мальтазы в слизистой оболочке тонкой кишки (на 62%, $P < 0,05$) (рис. 2). Применение пробиотических бактерий *E. faecium* L3 и *E. coli* M17 сопровождалось лишь тенденцией к снижению этой активности в тонкой кишке по сравнению с K1.

Лактаза — дисахаридаза, незаменимая при гидролизе молочного сахара — лактозы [9, 10]. В контроле K1 (в отсутствие пробиотика) и в группе с пробиотиком *E. coli* M17 активность лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки была повышенной по сравнению с контролем K0 на 38 и 40% соответственно (рис. 2). В то же время применение пробиотика *E. faecium*

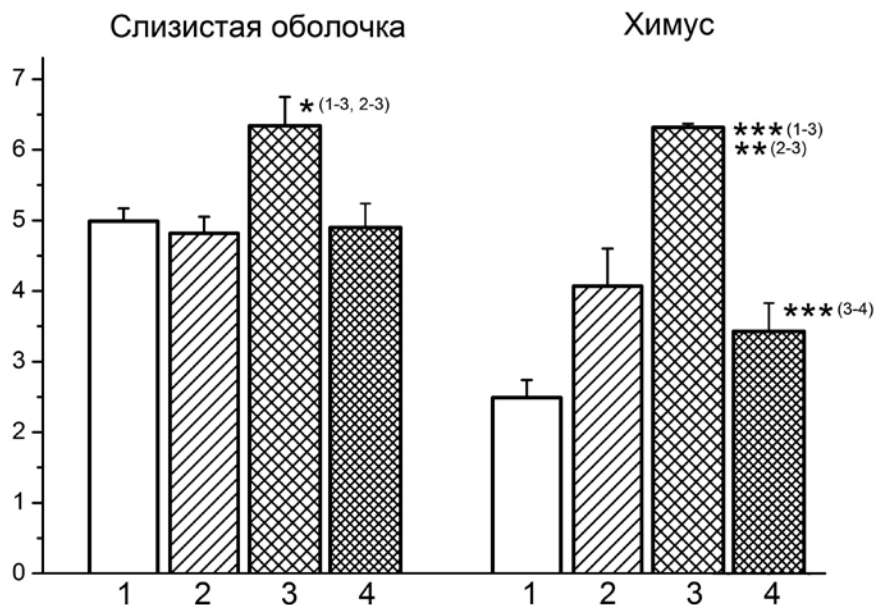


Рисунок 1. Масса слизистой оболочки и химуса в кишечнике.

По вертикалям: масса слизистой оболочки и химуса (г).

Обозначения: 1 — контроль K0: введение воды (3 дня), затем молока (5 дней); 2 — контроль K1: введение антимикробных препаратов (3 дня), затем молока (5 дней); 3 — введение антимикробных препаратов (3 дня), затем бактерий *E. faecium* L3 (5 дней); 4 — введение антимикробных препаратов (3 дня), затем бактерий *E. coli* M17 (5 дней).

Примечание: * — $P < 0,05$; $P < 0,01$; *** — $P < 0,003$ по отношению к контролям K0 и K1.

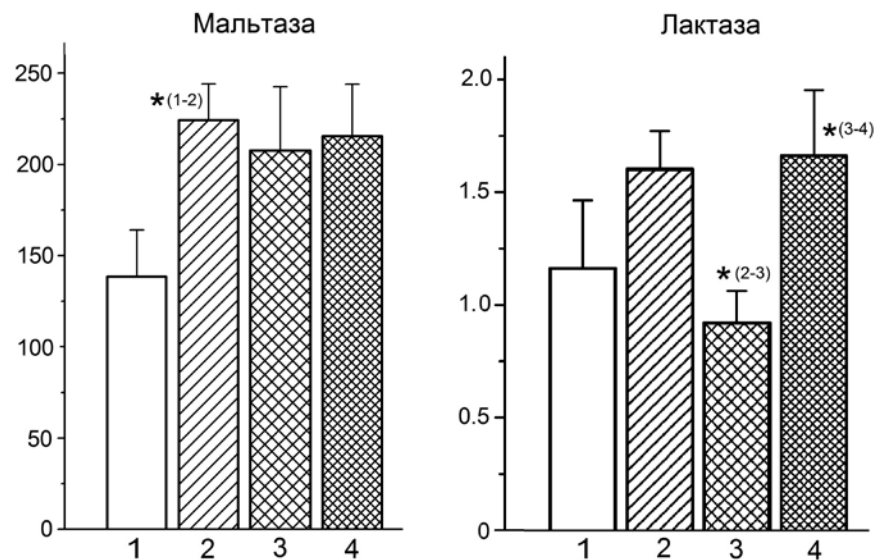


Рисунок 2. Активность мальтазы и лактазы в слизистой оболочке кишечника крыс.

По вертикалям: интегральные активности ферментов (μмоль/мин. на всю кишку).

Обозначения такие же, как в подписи к рис. 1.

Примечание: * — $P < 0,05$; по отношению к контролям K0 и K1

L3 приводило к снижению этой активности в тонкой кишке до уровня в контроле K0.

Щелочная фосфатаза участвует в гидролизе эфиров фосфорной кислоты, в регуляции всасывания липидов, а также в осуществлении защитных функций (детоксикация

бактериального липополисахарида, снижение воспаления, вызванного этим токсином, а также ограничение бактериальной транслокации через эпителий кишечника) [11–13]. В отсутствие пробиотиков (контроль K1) активность щелочной фосфатазы была повышена по сравнению с контролем

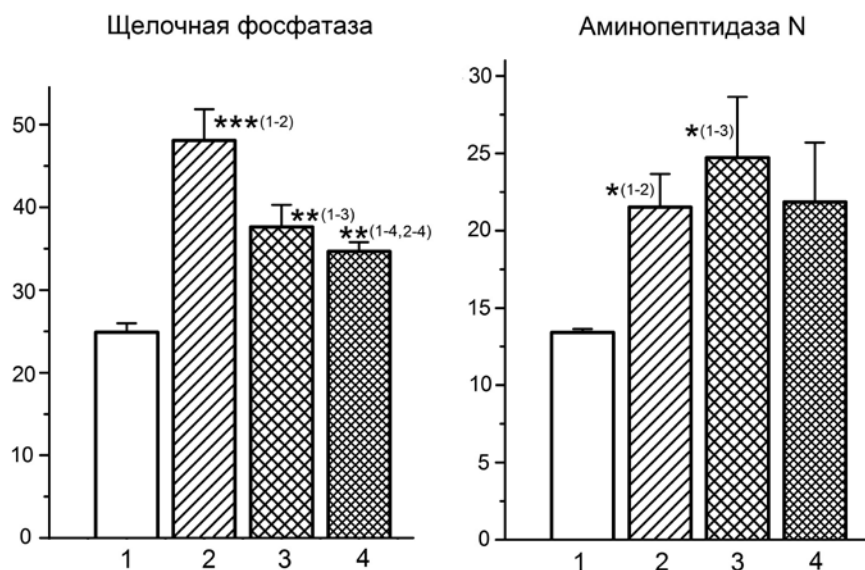


Рисунок 3. Активность щелочной фосфатазы и аминопептидазы N в слизистой оболочке кишечника крыс.

По вертикалям: интегральные активности ферментов (мкмоль/мин. на всю кишку).

Обозначения такие же, как в подписи к рис. 1.

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,003$ по отношению к контролям К0 и К1.

К0 в слизистой оболочке тонкой кишки на 93 % ($P < 0,003$) (рис. 3). После введения обоих пробиотиков повышение данного показателя по сравнению с контролем К0 было менее выраженным и составляло 51 % ($P < 0,01$) в группе с *E. faecium* L3 и 39 % ($P < 0,01$) в группе с *E. coli* M17. Сохранение повышенного уровня щелочной фосфатазы после применения пробиотиков, по-видимому, обусловлено наличием в кишечнике в этих условиях остаточного воспалительного процесса, вызванного неполностью скомпенсированным дисбиозом.

Аминопептидаза N участвует в гидролизе олигопептидов, а также вовлечена в транспорт холестерина через кишечный эпителий [14], в иммунные [15] и воспалительные ответы [16]. Активность этого фермента была значительно повышенной (по сравнению контролем К0) как в группе К1 без пробиотика (на 60%; $P < 0,05$), так и в группах с пробиотиками *E. f.* и *E. c.* (соответственно на 84%, $P < 0,05$ и на 63 %, $P > 0,05$). Значение этого факта пока остается неясным. Но, учитывая данные других авторов о том, что ингибиторы пептидаз, включая аминопептидазу N, уменьшают проявление колита у мышей [16], можно предположить, что повышение активности аминопептидазы N в на-

ших опытах связано по крайней мере частично с наличием воспалительного процесса в кишечнике.

Заключение

Пробиотические бактерии *E. faecium* L3 по сравнению с *E. coli* M17 более эффективны при восстановлении состава микробиоты и активностей некоторых ключевых кишечных пищеварительных ферментов (в частности, лактазы), нарушенных вследствие кишечного дисбиоза. Эти данные могут быть полезны при выборе пробиотиков в случае персонифицированной терапии или для разработки новых лекарственных средств.

Работа поддержана грантом РНФ 16–15–10085 и выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64).

Список литературы

1. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология. // Л.: Наука. — 1991. — 272 с.
2. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. // М.: Издательство «Грантъ». — 1998. — Т. 1 (Микрофлора человека и животных и ее функция). — 288 с.
3. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. // СПб. — 2006. — 560 с.

4. Cani P. D., Delzenne N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. // *Current Pharmaceutical Design*. — 2009. — Vol. 15. — P. 1546–1558.
5. Goldin B. R., Gorbach S. L. Clinical indication for probiotics: An Overview. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 46. — P. 96–100.
6. Громова Л. В., Алексеева А. С., Дмитриева Ю. В., Савочкина Е. В., Груздков А. А., Котылева М. П., Ермоленко Е. И., Суворов А. Н. Влияние пробиотических бактерий на пищеварение в кишечнике при коррекции экспериментального дисбиоза у крыс // *Медицинский алфавит*. — 2017. — Т. 1 (Практическая гастроэнтерология), № 9. — С. 46–49.
7. Ermolenko E., Gromova L., Borshchov Yu., Voeikova A., Karaseva A., Ermolenko K., Grudkov A., Suvorov A. Influence of different probiotic lactic acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with dysbiosis. // *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. — 2013. — Vol. — 32, № 2. — P. 41–49.
8. Ермоленко Е. И., Донец В. Н., Дмитриева Ю. В., Ильясов Ю. Ю., Суворова М. А., Громова Л. В. Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками. // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. — 2009. Вып. № 1. — С. 157–167.
9. Тимофеева Н. М., Иезуито Н. Н., Громова Л. В. Современные представления о всасывании моносахаридов, аминокислот и пептидов в тонкой кишке млекопитающих. // *Успехи физиологических наук*. — 2000. — Т. 31, № 4. — С. 24–37.
10. Lin A. H., Nichols B. L., Quezada-Calvillo R., Avery S. E., Sim L., Rose D. R., Naim H. Y., Hamaker B. R. Unexpected high digestion rate of cooked starch by the Ct-maltase-glucoamylase small intestine mucosal α -glucosidase subunit // *Plos One*. — 2012. — V. 7, № 5: e35473.
11. Lallès J. P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects // *Nutr. Rev.* — 2014. — Vol. 72, № 2. — P. 82–94.
12. Tuin A., Poelstra K., de Jager-Krikken A. et al. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats // *Gut*, 2009. — V. 58, № 3. — P. 379–387.
13. Estaki M., DeCoffe D., Gibson D. L. Interplay between intestinal alkaline phosphatase, diet, gut microbes and immunity // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 42. — P. 15650–15656.
14. Kramer W., Girbig F., Corsiero D., Pfenninger A., Frick W. et al. Aminopeptidase N (CD 13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, № 2. P. — 1306–1320.
15. Melkebeek V., Rasschaert K., P Bellot P., Tillemann K., Favoreel H., et al. Targeting aminopeptidase N, a newly identified receptor for F4ac fimbriae, enhances the intestinal mucosal immune response // *Mucosal Immunol.* — 2012. — Vol. 5, № 6. — P. 635–645.
16. Bank U., Tadge M., Wolke C., Bukowska A., Ittenson A., et al. Inhibition of alanyl-aminopeptidase on CD4+CD25+ regulatory T-cells enhances expression of FoxP3 and TGF-beta1 and ameliorates acute colitis in mice. // *Int. Mol. Med.* — 2007, Oct. — Vol. 20, № 4. — P. 483–492.



Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Л. М. Мосина, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии
В. В. Столярова, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии
М. В. Есина, к.м.н., доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии
Л. В. Чегодаева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
А. Е. Гераськин, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Ю. В. Титойкина, студентка медицинского института

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

Analysis of heart rate variability in patients with non-alcoholic fatty liver disease

L. M. Mosina, V. V. Stolyarova, M. V. Esina, L. V. Chegodaeva, A. E. Geras'kin, Yu. V. Titoykina
National Research Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

Актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени в настоящее время связана с тем, что данное заболевание связано с риском развития сердечно-сосудистой патологии, учитывая факт их общих патогенетических механизмов развития. Вариабельность сердечного ритма является информативным и перспективным показателем в оценке вегетативной регуляции сердечного ритма. В исследовании авторами выявлено снижение вариабельности сердечного ритма у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и отмечено уменьшение парасимпатических влияний на сердце, что является важными патогенетическими факторами, способствующими развитию электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, вариабельность сердечного ритма, атерогенная дислипидемия.

Summary

The urgency of the problem of nonalcoholic fatty liver disease at the present time is that the disease is associated with risk of development of cardiovascular pathology, given the fact of their common pathogenic mechanisms for the development. Heart rate variability is informative and a promising indicator in assessing the autonomic regulation of heart rate. The authors showed a reduction of heart rate variability in patients with nonalcoholic fatty liver disease and marked reduction of parasympathetic effects on the heart, which is an important pathogenic factors contributing to the development of electrical instability of the myocardium.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, diabetes mellitus, heart rate variability, atherogenic dyslipidemia.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) — заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствии злоупотребления алкоголем (до 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и 20 граммов — для женщин), использования стеатогенных лекарственных препаратов или наследственных заболеваний [1].

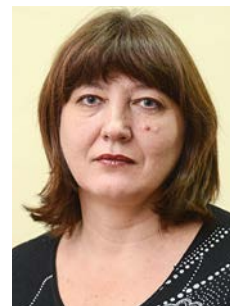
НАЖБП относится к наиболее распространенным заболеваниям печени в мире. Заболевание встречается у 20–30 % населения, а у пациентов с сахарным диабетом (СД) второго типа — в 70–80 % случаев [2]. Многие исследователи рассматривают НЖБП как один из компонентов метаболического синдрома и предлагают проводить скрининг для выявления данного заболевания пациентам с ожирением, СД второго типа, дислипидемией [3].

Актуальность проблемы НЖБП связана с тем, что данное заболевание сопряжено с риском развития сердечно-сосудистой патологии, учитывая факт их общих патогенетических механизмов развития [4]. Пациенты с НАЖБП наряду с наличием традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (ожирение, СД второго типа) имеют и «новые» факторы риска: увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальную дисфункцию, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок, диастолическую дисфункцию, ремоделирование сердца, удлинение интервала QT, а также факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой (пол, возраст, артериальная гипертензия [АГ], гиперлипидемия, курение) [5].

Когортное исследование (Zhou Y.J. с соавт., 2012) [6], проводимое среди 3 343 жителей Китая в течение четырех лет, выявило, что



Л. М. Мосина



В. В. Столярова



М. В. Есина



Л. В. Чегодаева



А. Е. Гераськин

смертность общая и от сердечно-сосудистых заболеваний при НЖБП в три раза выше, чем без НЖБП.

В исследовании [7] было обнаружено, что вне зависимости от клинических факторов риска НАЖБП связана с повышенной частотой фибрилляции предсердий у пациентов с СД второго типа. Существует прямая корреляционная связь между НЖБП и удлинением интервала QT — важного прогностического фактора желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [8].

Мета-анализ G. Targher и соавт., 2016, обобщил данные 16 проспективных и ретроспективных исследований с числом участников более 34 тысяч человек (36,3 % с НАЖБП, медиана наблюдения — 6,9 года) [9]. Установлено, что НАЖБП связана с увеличением числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как со смертельным исходом, так и без такового.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире умирают около 17 миллионов человек, причем 25 % смертей приходится на долю ВСС, к основным причинам которой относятся нарушения ритма сердца: фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия и асистолия сердца [10]. Маркерами электрической нестабильности миокарда являются: фракция выброса менее 40 %, увеличение продолжительности интервала QT, снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), наличие поздних потенциалов желудочков [11].

ВСР является информативным и перспективным показателем в оценке вегетативной регуляции сердечного ритма [12]. Снижение ВСР — один из предикторов ВСС, возникновения жизнеугрожающих аритмий, а также количественный показатель вегетативной активности [13]. В литературе широко описана комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда при ИБС, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии, СД [14, 15]. У пациентов с НЖБП ВСР остается малоизученной. Имеются немногочисленные исследования, которые отмечают изменение ВСР у больных с НЖБП [16].

Материалы и методы

В исследование были включены 103 пациента, подтвердившие информированное согласие на проведение исследования. Все пациенты были разделены на три группы.

Первая группа — 34 здоровых пациента (16 мужчин [47 %], 18 женщин [53 %]), проходивших профилактический медицинский осмотр в ГБУЗ РМ «Поликлиника № 4» г. Саранска. Средний возраст составил $50,2 \pm 0,8$ года.

Вторая группа — 34 пациента (17 мужчин [50 %], 17 женщин [50 %]) с диагнозом «ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения II–III ФК», находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ № 4» г. Саранска. Средний возраст составил $59,8 \pm 0,9$ года, длительность заболевания — $6,2 \pm 0,8$ года. Критерии исключения: больные с хроническими заболеваниями в стадии обострения, онкологическими заболеваниями, тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации, СД, ХСН — Iб–III ст., III–IV функциональный класс (ФК), ФВ < 50 %, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) более 1,4 см, интервалом QT более 450 мс, клапанной патологией сердца.

Третья группа — 35 пациентов (18 мужчин [51 %], 17 женщин [49 %]) с диагнозом НЖБП и СД второго типа, находившиеся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ № 4» г. Саранска. Средний возраст составил $54,2 \pm 1,3$ года, длительность заболевания — $7,6 \pm 0,7$ года. Критерии исключения: больные с ИБС, онкологическими заболеваниями, тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации, алкогольной болезнью печени.

Всем пациентам проводилась оценка окружности живота, индекса массы тела (ИМТ), оценивались активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c). Всем проводились ультразвуковое исследование печени (УЗИ) и суточное мониторирование ЭКГ с определением ВСР на системе

«Кардиотехника» (ИНКАРТ, г. Санкт-Петербург, кардиостимулятор КР-07–3/12Р). Оценивали ВСР с помощью статистического анализа: avNN, мс; pNN50 %; SDNNidx, мс (оценивают парасимпатическое влияние); SDNN, мс; SDNNidx, мс (отражают общую ВСР); RMSSD, мс (показатель увеличивается при усилении парасимпатических влияний и снижается при активации симпатического тонуса). Оценивали спектральные характеристики ВСР: VLF, LF, HF, LF/HF. VLF отражает активность симпатического подкоркового центра регуляции; LF — маркер симпатической модуляции; HF — маркер активности парасимпатической системы; LF/HF — индекс вагосимпатического взаимодействия, характеризует баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

Данные, полученные в ходе исследования, подверглись статистической обработке, которая выполнялась в Microsoft Excel, Statistics 8.0. Вычисляли статистическое значение (M), ошибку среднего значения (m) и коэффициент t-Стьюдента. В качестве границ статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ результатов проведенного исследования показал, что пациенты в первой группе имели нормальную массу тела (ИМТ $23,08 \pm 0,21$ кг/м²), пациенты с ИБС и пациенты с НЖБП на фоне СД второго типа имели излишний вес по сравнению со здоровыми пациентами на 34,6 % (ИМТ $31,07 \pm 1,03$ кг/м²) и 41,9 % (ИМТ $32,75 \pm 1,17$ кг/м²) соответственно ($p < 0,05$).

У пациентов второй и третьей групп выявлены атерогенные изменения в липидном обмене (табл. 1). По сравнению с первой группой повышение ХС у пациентов во второй группе отмечалось на 38,8 %, в третьей группе — на 43,7 %, ТГ — на 34,6 и 41,9 %, ЛПНП — на 115,8 и 107,6 % соответственно, ЛПВП снижались на 10 и 16 % соответственно (рис. 1).

У пациентов в третьей группе отсутствовало повышение активности АСТ и АЛТ (также как и во второй группе), но имелись признаки стеатоза печени по данным УЗИ, поэто-

му они были оценены как категория пациентов с неалкогольным стеатогепатозом.

Показатели глюкозы и HbA1c у пациентов с ИБС были выше, чем у здоровых пациентов, однако находились в пределах нормы (табл. 1). По сравнению с показателями у здоровых пациентов уровень глюкозы и HbA1c в группе с НЖБП на фоне СД второго типа был достоверно выше на 115,3 и 84 % соответственно.

Группы не отличались по среднесуточной частоте сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 2), что исключает влияние этого показателя на ВСР.

По данным суточной записи ЭКГ у пациентов с НЖБП + СД второго типа временные показатели суточной ВРС: SDNN и SDNNidx снижались по сравнению с показателями здоровых пациентов на 15 % ($p < 0,05$) и 14,7 % ($p < 0,05$) соответственно.

Показатели, отражающие общую ВСР, в группе НЖБП + СД второго типа не отличались от данных пациентов с ИБС, а показатель SDANN по сравнению с показателями здоровых пациентов уменьшался на 16,5 % ($p < 0,05$). По сравнению с группой ИБС достоверных изменений SDANN не было выявлено (табл. 2).

По данным спектрального анализа ВСР в группе НЖБП + СД второго типа отмечено снижение по сравнению с данными здоровых пациентов показателя HF (высокочастотная вагусная составляющая суточной ВРС) на 38,6 % ($p < 0,05$), значение HF во второй и третьей группах не отличалось. Показатель nHF% в группе НЖБП + СД второго типа был меньше на 28 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой ИБС и на 20 % ($p < 0,1$) по сравнению со здоровыми пациентами. Низкочастотная составляющая ВСР — LF не изменялась во всех группах. Выявлена тенденция к симпатовагальному смещению баланса LF/HF в группе НЖБП + СД второго типа в сторону относительного преобладания симпатoadренальных влияний по сравнению с группой здоровых и пациентов с ИБС на 34 и 40 % ($p < 0,1$) соответственно (табл. 2).

Выводы

По данным исследования у пациентов с НЖБП и СД второго типа выяв-

Таблица 1
Результаты биохимического анализа крови

Показатель	Здоровые пациенты	Пациенты с ИБС	Пациенты с НЖБП + СД 2
АЛТ	23,00 ± 0,60	32,10 ± 3,20	35,60 ± 5,10
АСТ	21,00 ± 0,40	27,10 ± 2,20	31,50 ± 4,70
ХС	4,34 ± 0,08	6,02 ± 0,27*	6,24 ± 0,41*
ТГ	1,18 ± 0,05	2,80 ± 0,39*	3,50 ± 0,57*
ЛПВП	1,28 ± 0,02	1,15 ± 0,03*	1,08 ± 0,04*
ЛПНП	1,88 ± 0,03	4,06 ± 0,17*	3,90 ± 0,15*
Глюкоза	4,60 ± 0,07	4,98 ± 0,06*	10,70 ± 0,60*#
HbA1c	5,34 ± 0,07	5,88 ± 0,10*	9,83 ± 0,41*#

Примечание: * — достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых пациентов при $p < 0,05$; # — достоверность отличий показателей по отношению к группе пациентов с ИБС при $p < 0,05$.

Таблица 2
Показатели временного и спектрального анализа ВРС в сравниваемых группах

Показатель	Здоровые	Пациенты с ИБС	Пациенты с НЖБП + СД2
Среднесуточная ЧСС (уд./мин.)	74,30 ± 8,50	76,60 ± 7,90	78,80 ± 8,00
avNN (мс)	792,10 ± 24,10	844,90 ± 28,70	842,20 ± 18,80
SDNN (мс)	156,40 ± 9,20	159,50 ± 9,40	132,90 ± 7,20*#
SDNNidx (мс)	59,82 ± 3,39	57,09 ± 6,29	51,00 ± 2,27*
rMSSD (мс)	36,62 ± 5,19	36,58 ± 6,57	35,71 ± 4,49
SDANN (мс)	138,00 ± 8,90	126,50 ± 7,80	115,30 ± 7,00*
VLF	2539,30 ± 312,20	2464,70 ± 412,40	2448,20 ± 225,90
LF	1330,80 ± 143,10	1005,40 ± 215,70	1328,30 ± 181,30
HF	563,70 ± 106,10	397,70 ± 115,10	346,20 ± 44,20*
nHF%	24,14 ± 2,30	26,81 ± 2,40	19,37 ± 1,50*#
LF/HF	3,49 ± 0,56	3,34 ± 0,72	4,69 ± 0,52#

Примечание: * — достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых пациентов при $p < 0,05$; # — достоверность отличий показателей по отношению к группе пациентов с ИБС при $p < 0,05$; * — достоверность отличий показателей по отношению к группе здоровых $p < 0,1$; # — достоверность отличий показателей по отношению к группе ИБС при $p < 0,1$.

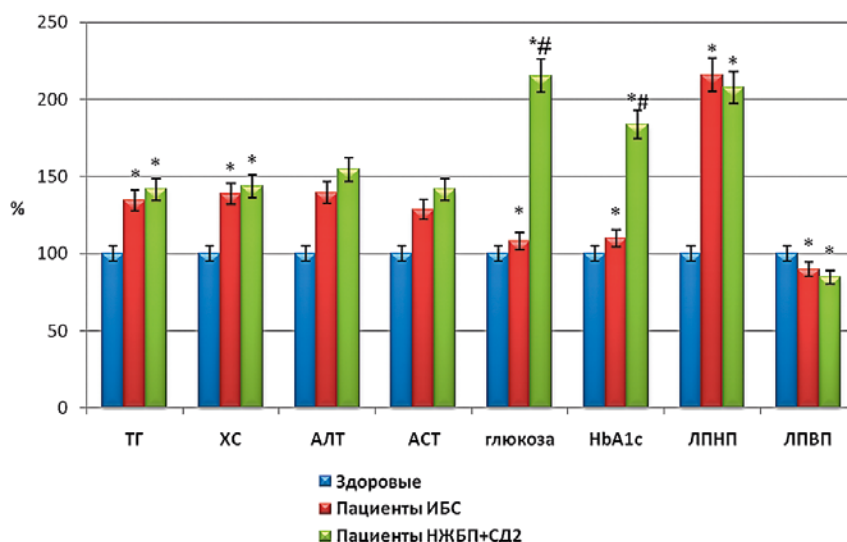


Рисунок 1. Изменения показателей липидного, углеводного обмена и функционального состояния печени.

Примечание: * — достоверность отличий по отношению к группе здоровых пациентов при $p < 0,05$; # — достоверность отличий по отношению к группе с ИБС при $p < 0,05$.

лено снижение общей вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует об увеличении у них риска внезапной сердечной смерти. Таким образом, снижение вариабельности сердечного ритма при НЖБП и СД второго типа может являться предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, у данных пациентов отмечено уменьшение парасимпатических влияний на сердце при тенденции к увеличению симпатoadреналовых, являющихся важными патогенетическими факторами, способствующими развитию электрической нестабильности миокарда.

Полученные данные подтверждают, что патогенетические составляющие НЖБП — инсулинорезистентность, сопровождающаяся гипергликемией и (или) гиперинсулинемией на фоне ожирения и присутствующей активации симпатoadреналовой системы, а также атерогенная дислипидемия являются крайне неблагоприятными в плане повышения риска внезапной сердечной смерти.

Список литературы

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012; 55: 2005–2023.
2. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013; 10: 330–44.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42.
4. Е. И. Широкова. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*, 2017; 8.2: 74–76.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Утверждены XVI Съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г.
6. Е. Н. Широкова. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск. *Фарматека*, 2017, № 2 (335), С. 24–29.
7. Targher G., Mantovani A., Pichiri I., Rigolon R., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond)*, 2013; 125: 301–9.
8. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*, 2014; 24: 663–69.
9. Targher G., Byrne C., Lonardo A., Zoppini G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Hepatol*, 2016; 5: 589–600.
10. Бокерия А.А., Бокерия О.А., Базарсадаева Т.С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии*, № 4, 2009, С. 41–49.
11. Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г., Беленков Ю.Н. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. *Клиническая практика*, 2014, № 14, С. 3–12.
12. Бокерия А.А., Бокерия О.А., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*, 2009, № 4, С. 21–32.
13. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архив внутренней медицины*, 2013; (4): 5–15.
14. Дедов Д.В., Масюков С.А., Дедов Д.В., Эльгардт И.А. Предикторы кардиоваскулярных осложнений по данным суточной вариабельности сердечного ритма // *Современные проблемы науки и образования*, 2015, № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=227>.
15. Xhyheri B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi C., et al. Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2012; 55 (3): 321–331.
16. M. S. Kumar, A. Singh, A. K. Jaryal et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Hepatology 'Hindawi'* Volume, 2016, Article ID 5160754, 8 pages.



9-12 СЕНТЯБРЯ 2018

МОСКВА «КОНГРЕСС-ПАРК ГОСТИНИЦЫ «УКРАИНА»

30^й ВСЕМИРНЫЙ ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС

Ключевые тематики

- Доброкачественные заболевания пищевода
- Рак пищевода
- Рак желудка
- Хирургическое и комбинированное лечение очаговых образований печени
- Хирургическое лечение паразитарной патологии печени
- Портальная гипертензия
- Хирургическое и комбинированное лечение опухолей поджелудочной железы
- Желчекаменная болезнь
- Колоректальный рак
- Gastrointestinalные стромальные опухоли (GIST)
- Общая проктология
- Неорганные забрюшинные опухоли
- Современные технологии хирургического и комбинированного лечения перитонеального канцероматоза

- Хирургические технологии висцеральной трансплантации
- Новые технологии и достижения в органном донорстве
- Современная герниология
- Современные достижения в флебологии
- Инфекционные осложнения в хирургии и онкохирургии
- Вопросы комбинированного лечения и междисциплинарный подход в лечении онкологических больных
- Молекулярно-генетические исследования в онкологии, новые возможности таргетной терапии
- Концепция Fast-track в хирургии и онкохирургии
- Хирургическое лечение хронического осложненного панкреатита
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации солидных органов
- Современные видеоэндоскопические и роботические технологии в хирургии и онкологии

При поддержке и участии

- Российское общество хирургов
- Ассоциация хирургов-гепатологов стран СНГ
- Ассоциация онкологов России
- Российское общество эндоскопических хирургов
- Ассоциация колопроктологов России
- Ассоциация флебологов России
- Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов»
- Российская Ассоциация терапевтических радиационных онкологов

Организаторы

- Международная ассоциация хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO)
- Государственный научный центр Российской Федерации ФМБЦ им. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА России

Контакты

Лилия Обухова
Тел: +7 (495) 646 01 55 доб. 140
E-mail: iasgo2018@ctogroup.ru

www.iasgo2018.org

Клинико–рентгенологическая диагностика дивертикула Ценкера

А. Б. Абдураимов, д.м.н., зам. директора по образовательной деятельности¹, проф. кафедры лучевой диагностики²

С. Г. Хомерики, д.м.н., проф., рук. лаборатории патоморфологии¹

М. В. Павлов, врач-рентгенолог рентгенологического отделения¹

А. Б. Афанасьев, м.н.с. отдела последипломного образования и науки¹

З. Ф. Михайлова, д.м.н., в.н.с. отдела последипломного образования и науки¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Clinical and radiological diagnosis of Zenker's diverticulum

A.B. Abduraimov, Z.F. Mikhailova, S.G. Chomerici, M.V. Pavlov, A.B. Afanasiev

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A.I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

В статье изложены основные вопросы эпидемиологии, классификации и клинических проявлений дивертикула Ценкера (ДЦ), рентгенодиагностика заболевания, приведен клинический пример ДЦ IV степени по классификации Brombart.

Ключевые слова: дивертикул Ценкера, рентгеноконтрастная диагностика с барием, клинический пример.

Summary

The article describes the basic issues of epidemiology, classification, clinical manifestations and radiological diagnosis of Zenker's diverticulum (DZ). Authors present a clinical case of DZ of the fourth grade according to Brombart classification.

Key words: Zenker's Diverticulum, X-ray diagnostics, barium swallow, Case Report.

Введение

Дивертикулами пищевода называют мешковидные выпячивания стенки пищевода, которые включают ее слои частично или полностью. Стенка истинного дивертикула состоит из всех слоев пищевода, ложного — из слизистого и подслизистого слоев, которые пролабируют через слабый участок в собственной мышечной пластинке. Дивертикул относят к приобретенным аномалиям строения пищевода. Мешотчатая деформация задней стенки глотки формируется сзади по средней линии между фарингеальными мышцами выше уровня верхнего пищеводного сфинктера.

Различные варианты дивертикулов пищевода классифицируют по следующим принципам.

1. По происхождению:

- врожденные;
- приобретенные.

2. По строению:

- истинные (сохраняющие структуру органа);
- ложные (лишенные мышечной оболочки), по существу являются грыжей (протрузией слизистой оболочки через слабые места мышечной стенки), что свидетельствует об их приобретенном характере.

3. По локализации:

- глоточно-пищеводные (пограничные, ценкеровские);
- эпибронхиальные (располагаются на уровне или выше бифуркации);
- наддиафрагмальные.

4. По механизму возникновения:

- пульсионные, развивающиеся вследствие снижения эластичности и упругости стенки пищевода и повышения внутрипищеводного давления;
- тракционные, возникающие вследствие натяжения стенки пищевода извне спайками воспалительного происхождения;
- смешанные.

В дивертикуле различают тело и более узкий перешеек, посредством которого полость дивертикула сообщается с просветом пищевода.

Дивертикулы встречаются приблизительно в 3 % рентгенологических исследований пищевода, при этом подавляющее большинство из них составляют глоточно-пищеводные дивертикулы [1], названные так в связи с зоной их локализации. Они возникают на анатомически слабом участке задней стенки глотки, которая постепенно видоизменяется вследствие увеличения патологи-



А.Б. Абдураимов



С.Г. Хомерики



М.В. Павлов



А.Б. Афанасьев



З.Ф. Михайлова



Рисунок 1. Прицельная рентгенограмма глоточно-пищеводного перехода в левой косой проекции. Дивертикул Ценкера I ст. по Brombart. По задней стенке глотки шипообразное выпячивание (белая стрелка).



Рисунок 2. Прицельная рентгенограмма глоточно-пищеводного перехода в правой косой проекции. Дивертикул Ценкера II ст. по Brombart. По задней стенке глотки булавовидное выпячивание (белая стрелка).

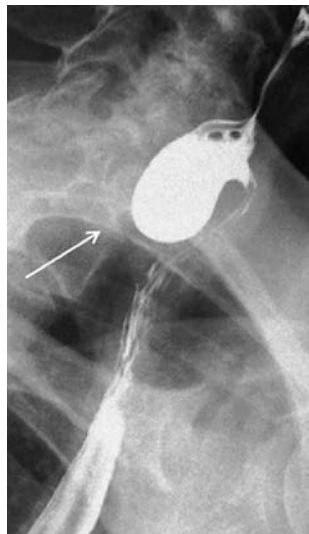


Рисунок 3. Прицельная рентгенограмма глоточно-пищеводного перехода в левой косой проекции. Дивертикул Ценкера III ст. по Brombart. По задней стенке глотки округлое выпячивание (белая стрелка) более 1 см без признаков сдавления пищевода.



Рисунок 4. Прицельная рентгенограмма глоточно-пищеводного перехода в левой косой проекции. Дивертикул Ценкера IV ст. по Brombart. По задней стенке глотки округлое выпячивание (белая стрелка) более 1 см с признаками сдавления пищевода.

ческого выпячивания, и по механизму возникновения являются пульсионными. Глоточно-пищеводный дивертикул был описан в качестве случайной находки на аутопсии английским анатомом Ludlow в 1769 году. Позднее описание нескольких случаев представил Friedrich von Zenker, по имени которого они получили название дивертикулов Ценкера (ДЦ).

ДЦ обычно расположен в задней части пищеводной стенки на левой стороне шеи, в потенциально слабой зоне — так называемом треугольнике Киллиана-Лаймера [2, 3]. Этот треугольник находится между косыми волокнами мышцы *thyropharyngeus* и поперечными волокнами мышцы *cricopharyngeus*. Эти мышцы являются частью нижнего глоточного констриктора и иннервируются блуждающим нервом из *plexus pharyngeus*. Кроме того, есть и другие слабые места пищевода, такие как угол Киллиана-Джеймисона, расположенный между поперечными волокнами мышцы *cricopharyngeus* и продольными волокнами стенки пищевода [4–6], также подверженные формированию патологического выпячивания.

Внутренняя полость дивертикула выстлана многослойным плоским эпителием. Постоянный застой пищевых масс способствует бактериальной колонизации с развитием дивертикулита. Хроническое воспаление стенок дивер-

тикула может приводить к образованию изъязвлений, перфорации с развитием медиастинита, а в части случаев — к развитию плоскоклеточного рака.

ДЦ встречаются преимущественно у лиц старших возрастных групп, чаще в возрасте 70–80 лет [6, 7]. Общая распространенность среди населения, по разным данным, составляет 0,01–0,11 % [8], хотя об истинной распространенности ДЦ судить трудно в связи с тем, что они могут протекать бессимптомно в течение ряда лет и, следовательно, остаются нераспознанными. У мужчин ДЦ наблюдаются в два раза чаще, чем у женщин [9]. Дивертикул может быть ассоциирован с другими заболеваниями, такими как пищевод Барретта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ахалазия кардии, *laryngocele*, лейомиомы, полимиозит и стеноз пищевода [2, 10].

К этиологическим факторам формирования дивертикула относят пороки эмбрионального развития, наследственные факторы, приобретенные дефекты мышечных волокон, травмы слизистой оболочки, повреждения позвоночника, врожденную гипотонию мышц, воспалительные процессы в глотке или пищеводе, инволютивные факторы (склероз, окостенение хрящей) и др. [7].

Патофизиология ДЦ не до конца понятна и до сих пор подвергается дискуссии. Наиболее распространена гипотеза, что в основе формирования

дивертикула могут лежать следующие механизмы: воздействие повышенного гортаноглоточного давления на мышцы треугольника Киллиана-Лаймера и моторная дисфункция верхнего пищеводного сфинктера. Другие теории включают спазм крикофарингеальной мышцы, врожденную слабость указанных выше зон и гастроэзофагеальный рефлюкс [11, 12]. Наиболее значимая роль в патофизиологии ДЦ отводится крикофарингеальной мышце [11].

Классификация

В настоящее время чаще всего в клинической практике используют две классификации дивертикулов пищевода.

I. По М. Brombart (1956):

- в I стадии дивертикул имеет вид шиповидного выступа на задней стенке глотки размером 2–3 мм (рис. 1);
- во II стадии он приобретает булавовидную форму размером до 7–8 мм (рис. 2);
- III стадия характеризуется образованием мешковидного выпячивания, которое еще не сдавливает пищевод, размером более 1 см (рис. 3);
- к IV стадии относят крупные мешковидные дивертикулы, сдавливающие пищевод и оттесняющие его кпереди (рис. 4).

II. По Morton & Bartley [Carrau R. L. et al, 2016]:

- I стадия — размер дивертикула до 2 см;
- II стадия — размер от 2 до 4 см;
- III стадия — размер более 4 см.

Клинические проявления

На начальных этапах ДЦ может протекать бессимптомно или со слабо выраженной симптоматикой. Больных могут беспокоить першение и болевые ощущения в горле, сухой раздражающий кашель, что приводит обычно к ошибочному назначению средств, используемых для лечения заболеваний зева, гортани или верхних дыхательных путей. Могут наблюдаться также ощущение присутствия инородного тела, постоянное слюноотделение, периодически возникающие затруднения глотания. С течением времени по мере увеличения патологического выпячивания симптомы становятся более выраженными, нарушения глотания во время еды и даже при глотании слюны становятся регулярными, отмечаются попадание пищи в глотку и в дыхательные пути с последующей аспирацией, регургитация непереваренной пищи. Кроме того, могут отмечаться приступы рвоты и крайне неприятный запах изо рта из-за застоя и разложения пищи в дивертикуле. При прогрессировании заболевания чаще в левой половине шеи определяется мягкой консистенции эластическое выпячивание, симулирующее зоб, с характерным «урчанием» при надавливании на него. Могут появиться признаки сдавления соседних структур: одышка, сердцебиение, набухание шейных вен, осиплость голоса. В дальнейшем состояние больных продолжает ухудшаться. Из-за постоянного скопления и разложения пищевых масс в полости дивертикула происходит развитие воспалительного процесса в его слизистой оболочке — дивертикулит (рис. 5).

Описанные изменения могут привести к возникновению эрозий и кровотечений из них. Кроме того, не исключается попадание в полость дивертикула проглоченных пациентом таблеток. Если таковыми окажутся препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств, они самостоятельно могут повреждать слизистую оболочку пищевода и приводить к кровотечению. Подобный

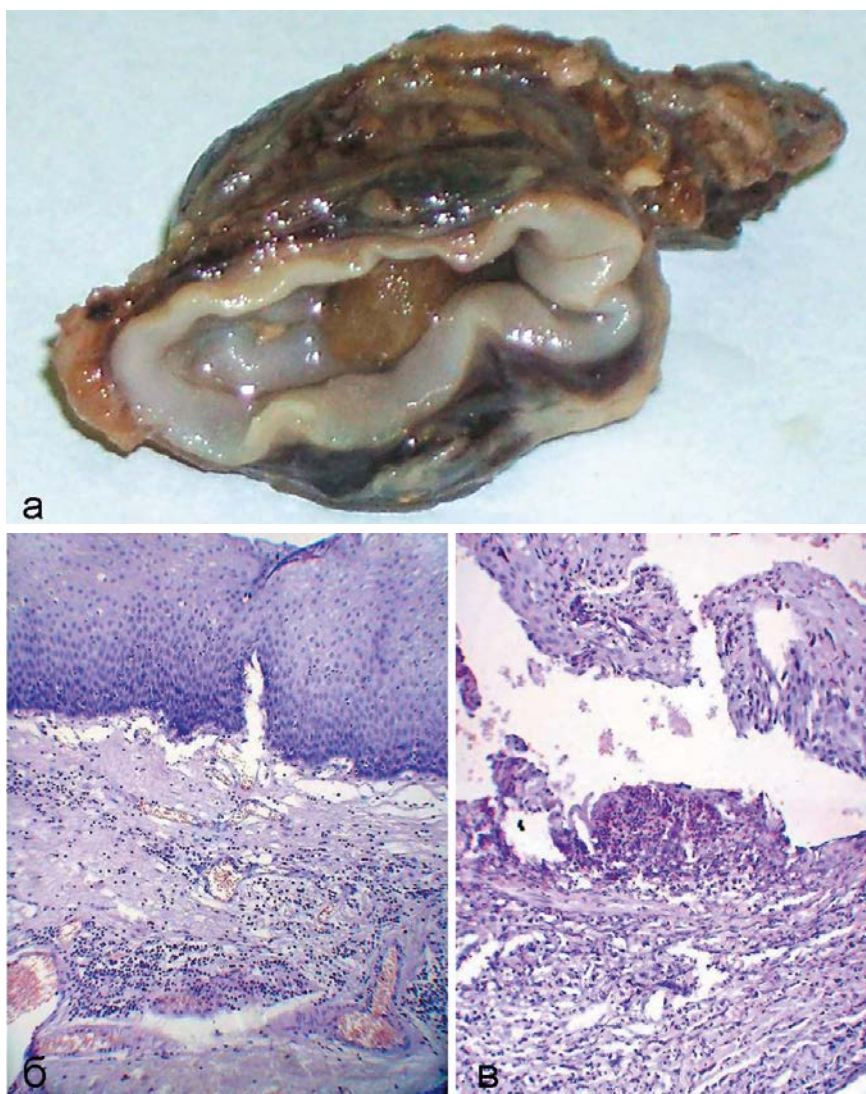


Рисунок 5. Дивертикул Ценкера, удаленный на операции: а — макропрепарат; б — полость дивертикула выстлана многослойным плоским эпителием. В подслизистом слое — участки воспалительной инфильтрации. Окраска ГЭ. Ув. 120×; в — участки хронического воспаления стенки дивертикула — дивертикулит. Окраска ГЭ. Ув. 250× [7].

случай был представлен Tyler House и Patrick D. Webb [8], описавшими историю 70-летнего мужчины с симптомами дисфагии и кровавой рвотой, возникшей после начала приема аспирина и клопидогреля. При эзофагогастроуденоскопии у пациента был выявлен большой ДЦ с неглубокими язвами — источником кровотечения. Авторы призывают к осведомленности пациентов о повреждающем действии аспирина на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не исключая при этом возможного наличия у них дивертикула пищевода, размеры которого позволяют таблетке аспирина проникнуть в полость выпячивания.

Постоянная дисфагия, сопровождающая данную патологию, нередко заставляет пациентов отказывать-

ся от употребления твердой пищи и отдавать предпочтение жидким блюдам, что обедняет их рацион и становится причиной значительной потери веса.

Таким образом, наиболее распространенными симптомами ДЦ являются дисфагия и регургитация, [13, 14], обычно вызывающие тревогу у пациентов, особенно при сопутствующей потере веса. В тяжелых случаях дивертикул может осложниться кровотечением, перфорацией с развитием медиастинита, аспирационной пневмонией, параличом голосовых связок, образованием трахеопищеводного свища [15]. Редким осложнением (примерно в 0,7% случаев) является развитие плоскоклеточного рака в дивертикуле [7].



Рисунок 6. Рентгенография пищевода с контрастным веществом (сульфат бария) в прямой и правой боковой проекциях с признаками сдавления пищевода: дивертикул Ценкера IV ст. по классификации Brombart.

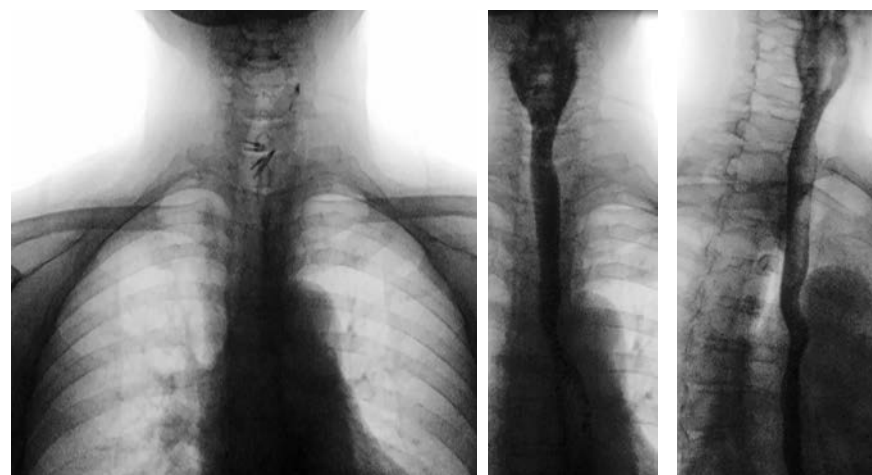


Рисунок 7. Рентгенография пищевода в прямой и правой боковой проекциях: состояние после эндоскопической дивертикулоэзофагостомии. Акт глотания не нарушен. Пассаж контрастного вещества происходит по срединно расположенному пищеводу. В области ранее располагавшегося дивертикула по ходу пищевода визуализируются металлические скрепки.

Диагностика

Основным методом диагностики ДЦ является полипозиционное рентгенологическое контрастное исследование пищевода, которое позволяет определить локализацию, размеры, форму дивертикула и активность его опорожнения. Рентгенологическая картина ДЦ характерна и проявляется овальной тенью с нижним полукруглым четким контуром. Если в дивертикуле нет остатков пищи, тень представляется однородной (рис. 4, 5). Эзофагоскопия помогает уточнить диагноз и выявить осложнения.

Лечение

Лечение больных с ДЦ предполагает как консервативные, так и хирургические мероприятия.

Консервативное лечение показано при небольших, легко опорожняющихся дивертикулах без явлений дивертикулита, скудной симптоматики, а также при наличии противопоказаний к оперативному лечению. Оно направлено в первую очередь на сокращение времени задержки пищевых масс в полости дивертикула и предупреждение застойного дивертикулита. Целью консервативного лечения является общая и местная противовоспалительная терапия. Больному назначают механически, химически и термически щадящую пищу оптимальной температуры, не вызывающую раздражения слизистой оболочки пищевода (исключаются острая пища и алкоголь). В то же время пищевой рацион должен быть полноценным, с достаточным количеством

незаменимых аминокислот и витаминов. Последнее особенно важно, так как некоторые пациенты существенно ограничивают и обедняют свой рацион, что приводит к развитию гипо- или авитаминоза, усугубляющих состояние пациента. В качестве первичной профилактики застойного дивертикулита целесообразны регулярные промывания полости дивертикула раствором какого-либо антисептика.

Хирургическое лечение ДЦ за последние 20–30 лет явилось предметом ряда фундаментальных исследований. За прошедшие годы лечение ДЦ эволюционировало от открытого хирургического доступа до менее инвазивных эндоскопических методов. «Золотым стандартом» хирургического лечения ДЦ считается открытая дивертикулэктомия с крикофарингеальной миотомией или без нее и эндоскопическая миотомия жестким эндоскопом [16]. С ростом популярности эндоскопической техники с этой целью стали применяться гибкие эндоскопы, упрощающие техническую процедуру и являющиеся, по данным ряда авторов, менее инвазивными и относительно безопасными методиками [13, 14]. Однако вопрос об улучшении результатов лечения с применением эндоскопических технологий, согласно имеющимся данным, остается дискуссионным [17]. В доступной литературе отсутствуют также непосредственные сравнения результатов применения жесткой и гибкой эндоскопии, хотя каждый подход имеет различия в методах, а также преимущества и недостатки. До настоящего времени имеющиеся в литературе данные по этой теме ограничены, неоднородны и основаны на ретроспективных наблюдениях и анализах «случай — контроль» [6, 18]. Поэтому выбор метода лечения остается за лечащим врачом и решается в каждом случае индивидуально с учетом анамнеза, сопутствующей патологии, анатомических особенностей у конкретного пациента и личного опыта оперирующего хирурга или врача-эндоскописта.

Клинический пример

Больной С. 62 лет обратился в МКНЦ имени А. С. Логинова с жалобами на нарушение акта глотания, боль при глотании твердой и жидкой пищи, рвоту

после еды, осиплость голоса, потерю веса в течение пяти лет на 40 кг, из них 20 кг — в течение последнего года.

Впервые боль при проглатывании твердой пищи и периодическая осиплость голоса появились девять лет назад. Тогда же при рентгенографии верхних отделов пищеварительного тракта был выявлен дивертикул размером до 6 см. Амбулаторно получал Мотилиум без существенного эффекта. Настоящее обращение в клинику было обусловлено ухудшением состояния и появлением вышеописанных жалоб.

При рентгеноконтрастном исследовании верхних отделов пищеварительного тракта в МКНЦ был выявлен ДЦ размером до 8 см, сдавливающий заднюю стенку пищевода и смещающий пищевод кпереди (рис. 6).

После проведенного комплексного обследования больного и предоперационной подготовки было проведено оперативное лечение в объеме эндоскопической эзофагодивертикулостомии с использованием гибкого эндоскопа. Результаты рентгенологического контроля на первые сутки после операции представлены на рис. 7.

Таким образом, анамнез заболевания и рентгенологическое исследование верхних отделов пищеваритель-

ного тракта с применением бариевой взвеси подтвердили ранее установленный диагноз ДЦ. Результаты комплексного обследования больного показали возможность оперативного лечения с применением гибкой эндоскопической техники. В представленном случае была успешно выполнена эндоскопическая дивертикулоэзофагостомия, послеоперационный период прошел без осложнений.

Список литературы

1. Stockli S. J., Schmid S. Zenker's diverticulum. // Schweiz. Med. Wochenschr. 2000; Vol. 22, № 130 (16). — P. 590–596.
2. Naprawa G, Bialkowska J. Foreign body in a Zenker's diverticulum (looking for the lost dentures). // Prz Gastroenterol. 2014;9(4):254–258. doi: 10.5114/pg.2014.45109.
3. Siddiq MA, Sood S, Strachan D. Pharyngeal pouch (Zenker's diverticulum). // Postgrad Med J. 2001; 77 (910): 506–511. doi: 10.1136/pmj.77.910.506.
4. Stemerman DH, Mercader V, Kramer G, Caroline DF, Gatenby R. An unusual presentation of Zenker's diverticulum. // Clin Imaging. 1996; 20 (2): 112–114. doi: 10.1016/0899-7071(95)00009-7.
5. Prisman E, Genden EM. Zenker diverticulum. // Otolaryngol Clin North Am. 2013; 46 (6): 1101–1111. doi: 10.1016/j.otc.2013.08.011.
6. Law R, Katzka DA, Baron TH. Zenker's Diverticulum. // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12 (11): 1773–1782; quiz e1111–1772.
7. Абдураимов А. Б., Кулезнева Ю. В., Хомерики С. Г. и др. Рентгенологическая диагностика заболеваний пищевода. // М., 2017, с. 29.
8. Tyler House, Patrick D. Webb. Bleeding Zenker's Diverticulum Ulcer from Nonsteroidal Anti-Inflam-

- matory Drugs. // ACG Case Rep J. 2016 Aug; 3 (4): e148. doi: 10.14309/crj.2016.121.
9. Гребенев А. А., Нечаев В. М. Дивертикулы пищевода // Руководство по гастроэнтерологии. Под редакцией Ф. И. Комарова, А. А. Гребенева. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — С. 219–233.
10. Ferreira LE, Simmons DT, Baron TH. Zenker's diverticula: pathophysiology, clinical presentation, and flexible endoscopic management. // Dis Esophagus. 2008; 21 (1): 1–8. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00795.x.
11. Elbalal M, Mohamed AB, Hamdoun A, Yassin K, Miskeen E, Alla OK. Zenker's diverticulum: a case report and literature review. // Pan Afr Med J. 2014; 17: 267. doi: 10.11604/pamj.2014.17.267.4173.
12. Amaral M, Furkim A. A miotomia do cricofaríngeo: artigo de revisao. // Rev Soc Bras Fonoaudiol. 2007; 12 (2): 141–157. doi: 10.1590/S1516-80342007000200014.
13. Ali MAQ, Al-Harthi SO. Successful Treatment of Zenker's Diverticulum by Endoscopic Staple-Assisted Diverticulotomy in a 75-year Saudi Female. // J Coll Physicians Surg Pak. 2017 Oct; 27 (10): 645–647. doi: 2726.
14. Dişibeyaz S, Kuzu UB, Parlak E, Saygılı F, Öztaş E, Ari D, Şahin B. Endoscopic Treatment of the Zenker Diverticulum With Flexible Endoscopic Myotomy: A Single Tertiary Center Experience. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2017 Oct 3. doi: 10.1097/SLE.0000000000000475.
15. Tulio F. Leite, Carlos A. A. Chagas, Lucas A. S. Pires, Rafael Cisne, and Marcio A. Babinski. // Gastroenterology Res. 2015 Dec; 8 (6): 316–319. doi: 10.14740/gr696w.
16. Осипенко М. Ф. Аномалии ЖКТ у взрослых. // В кн.: Гастроэнтерология. Под общей ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. Изд-во МК. М., 2011.
17. Gutschow CA, Bauerfeind P. Pharyngoesophageal diverticulum. // Chirug. 2017 Jul 20. doi: 10.1007/s00104-017-0472-6.
18. Kristen Beard and Lee L. Swanström. Zenker's diverticulum: flexible versus rigid repair. // J Thorac Dis. 2017 Mar; 9 (Suppl 2): S154–S162. doi: 10.21037/jtd.2017.03.133.



23–25 августа 2018 года в Суздале состоится Российский колопроктологический форум — Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения современной колопроктологии»

2018 год объявлен в России годом борьбы с онкологическими заболеваниями. В программе Российского колопроктологического форума будут подняты проблемы онкопроктологии, состояние проблем ранней диагностики и лечения колоректального рака, современные подходы к таргетной терапии рака толстой кишки, профилактика и лечение венозных тромбозомболических осложнений в онкопроктологии и др.

В ходе форума участники смогут познакомиться с новыми подходами к лечению колоректального рака, проктологических заболеваний, обсудить сложные случаи, а также задать интересующие вопросы специалистам международного уровня.

Основные задачи Форума:

- Повышение профессионального, научного и интеллектуального уровня врачей-колопроктологов, хирургов, эндоскопистов;
- Совершенствование диагностической и лечебной помощи пациентам;
- Установление партнерства в различных направлениях развития колопроктологии и междисциплинарных специальностей и расширение круга профессиональных знакомств;
- Получение ответов на актуальные вопросы, внедрение передовых решений в своей практике.

В рамках форума свои доклады представят иностранные спикеры мирового уровня, а также планируется презентация инновационного препарата для лечения язвенного колита, который именно в России первым получил регистрационное удостоверение для практического применения.

Организаторами форума выступают Ассоциации колопроктологов России, Российское общество хирургов и Российское эндоскопическое общество. Сотрудничество Ассоциации колопроктологов России с такими авторитетными профессиональными организациями придает Форуму междисциплинарное содержание.

Место проведения: Владимирская область, г. Суздаль, ул. Коровники, д. 45 (ГТК «Суздаль»).
Подробности и регистрация: www.akr-forum.ru



Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков

А. Г. Шулешова, д.м.н., проф. кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии¹
А. С. Балалыкин, д.м.н., проф. кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии¹
Д. В. Данилов, ассистент кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии^{1,2}
Н. В. Фомичева, врач-эндоскопист²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, г. Москва

Results of X-ray endoscopic diagnostics of extrahepatic bile duct diseases

A. G. Shuleshova, A. S. Balalykin, D. V. Danilov, N. V. Fomichova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Широкий круг этиологических факторов, приводящих к возникновению механической желтухи, обуславливает сложности в постановке диагноза. Своевременная и точная диагностика в дальнейшем определяет успех лечебных мероприятий и низкий уровень осложнений. Ретроградные вмешательства на внепеченочных желчных протоках (ВЖП) являются наиболее распространенными и щадящими методами, позволяющими выполнить не только диагностику, но и лечебные манипуляции. Представлен анализ результатов рентген-эндоскопических методов у 213 пациентов с синдромом механической желтухи. Отмечены целесообразность и эффективность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) в виде выявления рентгенологических признаков желчной и внутрипанкреатической гипертензии, сопутствующего холедохолитиаза. Продемонстрированы методы повышения уровня эффективности ЭРХПГ с использованием эндоскопической папиллотомии и современных инструментов.

Ключевые слова: ЭРХПГ, заболевания внепеченочных желчных протоков, холедохолитиаз.

Summary

A wide range of etiological factors, leading to the occurrence of mechanical jaundice, causes difficulties in diagnosing. Timely and accurate diagnosis, in the future, determines the success of treatment and a low level of complications. Retrograde interventions on extrahepatic bile ducts are the most common and gentle methods that allow performing not only diagnostics, but also therapeutic manipulations. An analysis of the results of X-ray endoscopy in 213 patients with mechanical jaundice is presented. The expediency and effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the form of detection of radiologic signs of biliary and intra-pancreatic hypertension accompanying choledocholithiasis was noted. Methods for increasing the level of efficiency of ERCP with use of EPT and modern tools are demonstrated.

Key words: ERCP, diseases of extrahepatic bile ducts, choledocholithiasis.

Актуальность проблемы синдрома механической желтухи определяется увеличением частоты осложненных форм желчнокаменной болезни, в частности, холедохолитиаза, а также ростом числа пациентов со стриктурами внепеченочных желчных протоков различного генеза. Число пациентов со злокачественными новообразованиями органов панкреатобилиарной зоны составляет около 15 % всех злокачественных опухолей пищеварительного тракта. В этих случаях точный дифференциальный диагноз желчных стриктур имеет ключевое значение для правильного выбора хирургической тактики (Каприн А. Д. и др., 2015, Brugge, 2013) [1, 2].

В настоящее время на дооперационном этапе широко используются косвенные методы визуализации па-

тологии желчевыводящих протоков: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), магнитно-резонансная холангиография (МРХГ). Однако чувствительность и специфичность МРХГ в диагностике холангиолитиаза, по данным А. С. Taylor, достигает 70 % [3]. По данным отдельных авторов, частота неуточненной патологии лучевыми методами составляет до 30 % (Бобоев Б. Д., 2012) [4].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), дополненная эндоскопической папиллотомией (ЭПТ), является основным методом диагностики и лечения заболеваний внепеченочных желчных протоков и осложненных форм желчнокаменной болезни, в частности, холедохолитиаза. Выполнение биоп-

сии из области стриктуры и браш-цитологии под рентгенологическим контролем в большинстве случаев является окончательным этапом диагностического алгоритма. У отдельных исследователей браш-цитология, проводимая под рентгенологическим контролем, позволяет получить материал при низком уровне осложнений, и ее специфичность достигает 75 %. Однако чувствительность составляет от 20 до 68 % в большинстве исследований (Meining A., 2008, David W. Victor, 2012) [5, 6]. По данным крупного мультицентрового исследования, чувствительность биопсии даже под визуальным контролем в диагностике природы стриктуры не превышает 49 %, достигая 66 % лишь при внутрипротоковой неоплазии (Jong Ho Moon 2013, Lee T. Y., 2016) [7, 8].

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту (n = 213)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
18–30	–	–	5	2,3	5	2,3
31–40	9	4,2	5	2,3	14	6,5
41–50	11	5,1	11	5,2	22	10,3
51–60	17	7,9	19	8,9	36	16,8
61–70	21	9,8	23	10,8	44	20,6
Старше 70	41	19,5	51	24,0	92	43,5
Всего	99	46,5	114	53,5	213	100

Для выполнения ЭПТ используются различные виды инструментов (двух- и трехпросветные папиллотомы), которые постоянно модифицируются и усовершенствуются. Для повышения диагностической эффективности ЭРХПГ и ЭПТ многие исследователи используют комбинированные папиллотомы.

С применением современных инструментов возросли диагностические и лечебные возможности ретроградных вмешательств. Однако диагностика опухолей ГПБ зоны трудна, поскольку не только на ранних стадиях развития, но и при наличии сформировавшегося объемного образования заболевание может протекать бессимптомно либо с диспепсическими жалобами неясного генеза.

Таким образом, совокупность вышеописанных факторов объясняет актуальность данного исследования.

Цель исследования

Провести анализ результатов ЭРХПГ у больных с заболеваниями внепеченочных желчных протоков и оптимизировать технику данного рентгено-эндоскопического метода с целью повышения диагностической эффективности.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 213 больных с синдромом механической желтухи, находящихся на лечении в ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ в период с 2010 по 2015 год. Среди обследованных больных были лица обоего пола в возрасте от 24 до 93 лет, большинство составили женщины — 53,5%, мужчины составили 46,5%. Средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 13,9$ года. Средний возраст мужчин — $64,4 \pm 13,4$; женщин — $65,6 \pm 14,4$ года. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Эндоскопические исследования и манипуляции проводились эндоскопами с боковым расположением оптической системы TJF-160VR на базе видеосистемы EXERA II фирмы Olympus (Япония). Прицельная биопсия БДС выполнялась стандартными биопсионными щипцами из прилагаемых к эндоскопам стандартных на-

боров эндоскопических инструментов. Катетеризация устья БДС и контрастирование протоковых систем выполнялись катетерами фирмы Olympus (Япония) из составленного нами набора катетеров с различными вариантами формы дистального конца, в том числе с наличием рентгенконтрастной маркировки кончика. С целью визуализации данных рентгенологического исследования использовали установку Precision RXi фирмы General Electric (США), снабженную электронно-оптическим преобразователем с выводом изображения на телевизионный экран.

В качестве рентгеноконтрастных сред использовалось неионное мономерное водорастворимое рентгеноконтрастное средство (омнипак), разведенное стерильным физиологическим раствором до 40–50-процентной концентрации. Для профилактики панкреатита использовался синтетический октапептид, производное соматостатина.

Первым этапом, перед непосредственным выполнением ретроградного вмешательства, выполнялся осмотр зоны БСДК при помощи дуоденоскопа. Диагностическими критериями при осмотре БСДК явились: оценка его размеров и формы, рельефа слизистой оболочки, наличие опухолевидных разрастаний, форма устья, наличие или отсутствие поступления содержимого, а также его характер.

Вторым этапом выполнялась канюляция устья БСДК с последующим контрастированием билиарного дерева. Из 213 пациентов попытка ЭРХПГ произведена 208 (97,2%) больным. У 5 (2,3%) пациентов по различным причинам было вы-

полнено оперативное лечение без предварительного ретроградного вмешательства. В 1 (0,5%) случае выявлен крупный дивертикул зоны БСДК, что явилось противопоказанием к канюляции БСДК, больной был направлен на плановое оперативное вмешательство.

Результаты собственных исследований

Основной целью рентгено-эндоскопического исследования являлось контрастирование желчевыводящей системы. При выявлении стриктуры выполнялись биопсия, браш-цитология или их комбинация. Результаты первичного контрастирования протоковых систем представлены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что у 22 ($10,6 \pm 2,1\%$) пациентов получено одновременное контрастирование обеих протоковых систем, у 151 ($72,9 \pm 3,1\%$) пациента получена изолированная холангиограмма, а у 16 ($7,7 \pm 1,9\%$) пациентов — изолированная панкреатограмма. Итак, информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 173 (83,6%) больных. У 18 ($8,7 \pm 2\%$) больных провести глубокую канюляцию устья БСДК не удалось и, как следствие, не удалось контрастировать ни одну из протоковых систем.

Главными причинами неудачных попыток канюляции БСДК явились опухоли БСДК (в девяти случаях), парафатеральные дивертикулы (у семи пациентов) (рис. 1 а, б), опухоль головки поджелудочной железы (один пациент), а также вклиненный камень терминального отдела ОЖП у одного больного.

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости от результатов первичного контрастирования протоковых систем при ЭРХПГ (на 100 обследованных)

Вид первичного контрастирования	Количество больных	
	Абс.	$P \pm m^{**}$
ЭРХПГ	22	$10,6 \pm 2,1$
ЭРХГ	151	$72,9 \pm 3,1$
ЭРПГ	16	$7,7 \pm 1,9$
Контрастирования не получено	18	$8,7 \pm 2$
Итого	207	100

Примечание: m — средняя ошибка относительного показателя, вычисляющаяся по формуле

$$m = \sqrt{\frac{P \times (100 - P)}{n}}, \text{ где } n \text{ — число наблюдений выборки, } P \text{ — относительная частота изучаемого состояния в популяции.}$$



Рисунок 1. Дивертикулы зоны БСДК. А — крупный дивертикул зоны БСДК с вовлечением устья; Б — устье соска подвернуто в просвет дивертикула.

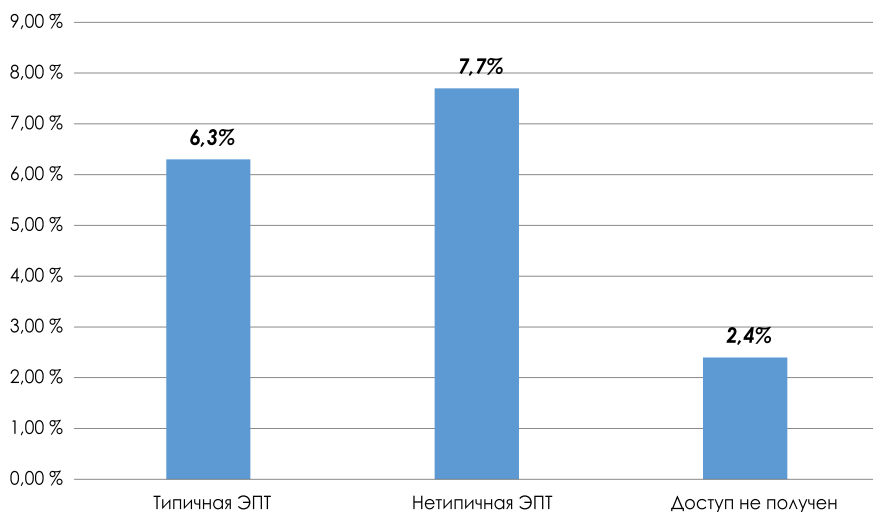


Рисунок 2. Распределение типичных и нетипичных способов ЭРПГ у исследуемых пациентов ($n = 34$).



Рисунок 3. Варианты папиллотомий. А — типичная ЭРПГ; Б — нетипичная ПТ с применением игольчатого папиллотомы.

Неудачи первичного контрастирования у 34 (16,4%) пациентов как обеих протоковых систем у 18 больных, так и необходимой протоковой системы (холедоха) у 16 пациентов, явились показанием для выполнения дополнительных методов: эндоскопической папиллотомии и использования современных проводников и канюль.

С целью повышения диагностической эффективности стандартной ЭРХПГ для осуществления доступа в проток мы использовали ЭПТ и гидрофильные проводники фирмы Olympus с прямым и изогнутым кончиком. Эндоскопическая папиллотомия выполнялась как типичным, так и нетипичным способами.

Распределение числа типичных и нетипичных способов ЭПТ в обеих группах представлены на рис. 2.

В результате проведения ЭПТ (как типичной, так и нетипичной) данные о состоянии желчных путей были получены еще у 29 пациентов из 34 с неудачей первичного контрастирования. Как показано на рисунке, типичную ЭПТ с применением современных проводников удалось выполнить у 13 (6,3%) больных. Нетипичная ЭПТ выполнена у 16 (7,7%) пациентов. У 5 (2,4%) больных доступ к желчному протоку получен не был.

Причиной неудач у пяти больных послужили дивертикулы зоны БСДК в четырех случаях. В одном случае у пациента с опухолью ГПЖ после выполнения надсекающей папиллотомии отмечено массивное кровотечение, что потребовало выполнения ряда эндоскопических манипуляций, направленных на его остановку, и перевода пациента в реанимационное отделение.

Итак, диагностическая эффективность стандартной ЭРХПГ в верификации заболеваний внепеченочных желчных протоков увеличилась на 14%. Использование ЭПТ, современных проводников и канюль повышает общее число успешных ЭРХПГ с 83,5 до 97,6%.

В анализируемой нами серии проведение ЭПТ сопровождалось местными осложнениями. В одном случае после выполнения ЭПТ отмечено массивное кровотечение во время операции, потребовавшее выполнения эндоскопического гемостаза и завершения транспапиллярных манипуляций с последующим

ющим рецидивом кровотечения через сутки. Кровотечение было остановлено эндоскопически. Незначительное подтекание крови из папиллотомного разреза не относили к клинически значимым осложнениям и фиксировали их как «кровотечения, остановившиеся самостоятельно» у двух больных. Послеоперационные осложнения в виде отечного панкреатита развились у 14 (6,8%) больного.

Пяти пациентам с неудачным проведением ретроградных вмешательств выполнена ЧЧХС и получено контрастирование внепеченочных желчных протоков (рис. 4).

Контрастирование ВЖП при выполнении ретроградного вмешательства удалось получить у 202 (97,6%) больных. Контрастирование ВЖП при ЧЧХС получено у 5 (2,4%) пациентов (рис. 4).

Следующим этапом оценивали полученные холангиограммы (в том числе холангиограммы пациентов, полученные при ЧЧХС): ширину общего желчного протока, ровность контура, а также наличие или отсутствие дефектов наполнения.

Степень эктазии холедоха у пациентов с синдромом механической желтухи была различной, данные представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что у большинства пациентов с заболеваниями ВЖП ширина ОЖП находилась в пределах 8–15 мм, и только у 32 (15,5%) больных она была меньше 8 мм ($p < 0,05$). Среди больных с доброкачественными стриктурами достоверно чаще встречается дилатация ОЖП размером 8–10 мм — 10,2% ($p < 0,05$), а среди больных со злокачественными стриктурами почти с одинаковой ча-

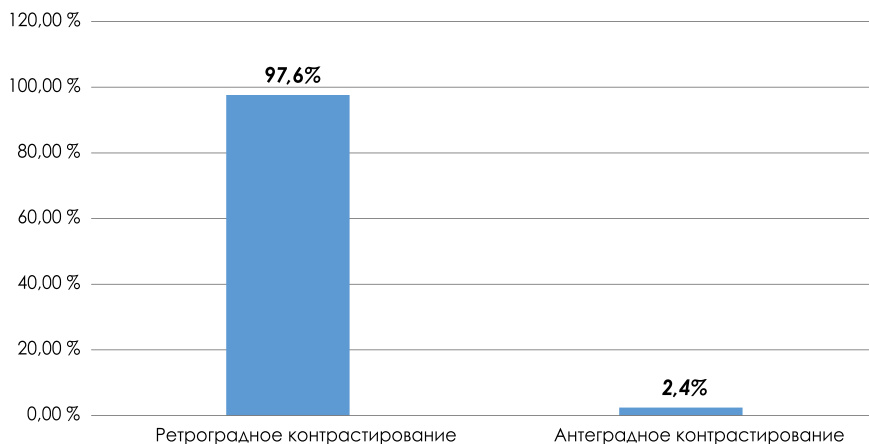


Рисунок 4. Распределение пациентов в зависимости от метода контрастирования желчных протоков.

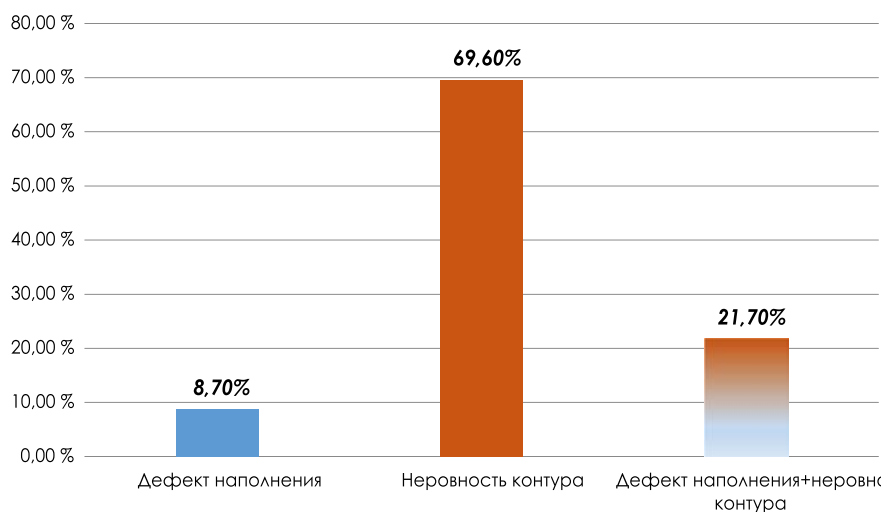


Рисунок 5. Распределение больных в зависимости от характеристики холангиограммы (n = 207).

стотой встречалась дилатация ОЖП от 8–10 мм (16,9%) и от 11–15 мм (14,5%) ($p > 0,05$).

Далее оценивались четкость или неровность контура ОЖП и наличие или отсутствие дефектов наполнения по данным полученных рентгенограмм (рис. 5).

Как показано на рисунке, у большинства пациентов отмечена неровность контура, которая составила 69,6% случаев. Дефекты наполнения выявлены лишь у 8,7% больных, а сочетание дефектов наполнения и неровности контура имелось лишь у 21,7% пациентов.

Таблица 3
Распределение больных в зависимости от вида патологии и ширины общего желчного протока (n = 207)

Вид патологии	Ширина общего желчного протока (мм)								Всего	
	< 8		8–10		11–15		> 15			
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент
Доброкачественные стриктуры	17	8,2	21**	10,2	11**	5,4	6	2,8	55	26,6
Доброкачественные стриктуры + ХЛ	5	2,4	18	7,7	14	6,8	8	3,8	45	21,7
ХЛ	2	1,0	4	2,0	6	2,9	6	2,8	18	8,7
Злокачественные стриктуры	8	2,9	35	16,9	30	14,5	16	7,7	89	43,0
Итого	32*	15,5	78*	37,7	61*	29,4	36	17,4	207	100

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,05$.

Таблица 4
Распределение больных в зависимости от размера камней и наличия или отсутствия стриктуры (n = 63)

	D 3–4 мм		D до 10–15 мм		D 15–18 мм		Всего		
	Стриктура +	Стриктура –	Стриктура +	Стриктура –	Стриктура +	Стриктура –	Стриктура +	Стриктура –	Всего
Итого	5**	2	32***	10	8***	6	45*	18*	63

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,05$.

Таблица 5
Диагностическая значимость ЭРХПГ+биопсия в диагностике злокачественных стриктур общего желчного протока

Параметры	n = 74
Истинно положительный результат	7 (9,4 ± 3,4%)
Ложноположительный результат	10 (13,5 ± 4,0%)
Ложноотрицательный результат	32 (43,2 ± 5,7%)
Истинно отрицательный результат	25 (33,8 ± 5,5%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	17,9%
Диагностическая специфичность	71,4%
Прогностическая ценность положительного результата	41,2%
Прогностическая ценность отрицательного результата	43,9%
Общая точность теста	43,2%

Стриктуры различного генеза, являющиеся причиной механической желтухи, часто сочетаются с желчно-каменной болезнью, осложненной холедохолитиазом. По данным произведенных ретроградных холангиопанкреатографий, рентгенологические признаки желчной гипертензии, обусловленной наличием камней желчных протоков, выявлены у 63 (30,4%) больных, видимы на холангиограмме как дефекты заполнения. В это число вошли пациенты как с множественным микролитиазом (до 3–4 мм), единичными камнями до 10 мм, так и с крупным холедохолитиазом (до 15–18 мм). Распределение больных в зависимости от размера камней и наличия или отсутствия стриктуры представлено в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что у 45 (21,7%) больных холедохолитиаз сочетался со стриктурой, что достоверно чаще по сравнению с пациентами с холедохолитиазом без стриктур ($p < 0,05$). Изолированный холедохолитиаз выявлен у 18 (8,7%) пациентов ($p > 0,05$). Стриктура общего желчного протока в сочетании с камнями средних размеров (D 10–15 мм) встречалась достоверно чаще, чем с камнями мелкого и крупного размера.

При контрастировании протоковых систем стриктуры общего желчного

протока выявлены у 74 больных. Доброкачественный характер стриктуры по данным холангиограммы с выполнением биопсии под рентгенологическим контролем заподозрен у 47 больных (истинно отрицательный результат). У 10 пациентов заподозрена злокачественная стриктура, при этом у семи больных это подтверждено по данным морфологического исследования (истинно положительный результат). Трем пациентам ошибочно предположен злокачественный генез стриктуры (ложноположительный результат).

Результаты, полученные при выполнении холангиограммы с последующей биопсией, представлены в табл. 5.

В табл. 5 показано, что рассчитанные диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность метода для диагностики злокачественных стриктур ОЖП составили 17,9; 71,4 и 43,2% соответственно.

Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность данного метода для диагностики доброкачественных стриктур составили 71,4; 17,9 и 43,2% соответственно.

Таким образом, выполнение биопсии под рентгенологическим контролем в дифференциальной диа-

гностике стриктур общего желчного протока обладает низкой чувствительностью в диагностике злокачественных стриктур.

Обсуждение

Информацию о желчевыводящих протоках после первичного контрастирования удалось получить у 83,5% больных, что соответствует литературным данным [9]. Данные литературы по результатам первичного контрастирования противоречивы и находятся в пределах 46–86% [10, 11]. С целью повышения диагностической эффективности стандартной ЭРХПГ выполнение ЭПТ (как типичной, так и нетипичной), а также использование современных проводников и папиллотомов позволило получить данные о состоянии желчных путей еще у 29 пациентов из 34 с неудачей первичного контрастирования. Применение ЭПТ, а также современных проводников и папиллотомов повышает общее число успешных ЭРХПГ до 97,6%. По данным литературы, выполнение ЭРХПГ с целью диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков позволяет определить уровень обструкции в 90–98%, уточнить характер желтухи в 86–97% случаев [12, 13]. Полученные нами данные контрастирования внепеченочных желчных протоков полностью сопоставимы с данными отечественных и зарубежных коллег.

Ведущим рентгено-эндоскопическим симптомом заболеваний ВЖП является эктазия ОЖП, которая определена у 84,5% больных. Неровность контура выявлена у 69,6% больных. При ретроспективном анализе холангиограмм четкой визуальной разницы между доброкачественной и злокачественной стриктурами отмечено не было.

Холедохолитиаз выявлен у 30,4% больных, при этом в 21,7% случаев он сочетался с наличием стриктуры.

Рентгенологическое изображение при проведении холангиограммы

показывает наличие стриктуры и ее уровень, однако уточнить ее генез возможно только при проведении внутрипротоковой биопсии и браш-цитологии.

Выводы

1. Диагностическая эффективность первичного контрастирования ЭРХПГ составляет 83,6%. Уровень эффективности повышается: при использовании диагностической ЭПТ, гидрофильных проводников с мягким кончиком и трехпросветных папиллотомов достигает 93,6%.
2. По данным холангиограммы, среди больных с доброкачественными стриктурами достоверно чаще встречается дилатация ОЖП размером 8–10 мм — 10,2% ($p < 0,05$), а среди больных со злокачественными стриктурами почти с одинаковой частотой встречается дилатация ОЖП от 8–10 мм (16,9%) и от 11–15 мм (14,5%) ($p > 0,05$).
3. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность комбинированной диагностики (ЭРХПГ + биопсия) в ди-

агностике злокачественных стриктур составляет 18,0; 91,4 и 52,7% соответственно, а для диагностики доброкачественных стриктур — 71,4; 17,9 и 43,2% соответственно.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; 2015.
2. Brugge W. R. Bile duct strictures / [Электронный ресурс] / W. R. Brugge // medscape. — 2013. — 9 May. — Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/186850>.
3. Taylor A. C., Lille A. F., Hennessy O. H. et al. Prospective blinded study of MRCP compared to ERCP and assessment of their respective clinical roles // *Gastroenterol.* 2000; 118: A 207.
4. Бобоев Б. Д. Ультразвуковое исследование в диагностике желчнокаменной болезни и ее осложнений // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. — 2012. — 171 (2). — С. 21–24.
5. Meining A., Frimberger E., Becker V. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe — based confocal fluorescence microscopy // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2008. — 6. — P. 1057–1060.
6. David W Victor, Sherman Stuart, Karakan Tarkan Current endoscopic approach to indeterminate biliary strictures // *World J Gastroenterology*. — 2012. — 18 (43). — P. 6197–6205.
7. Jong Ho Moon, Hyun Jong Choi The Role of Direct Peroral Cholangioscopy Using an Ultrathin Endoscope for Biliary Lesions: Indications, Limitations, and Complications. — 2013. — 46. — P. 537–539.
8. Lee Tae Yoon, Cheon Young Koog, Shim Chan Sup Photodynamic Therapy in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma: Percutaneous cholangioscopic versus peroral transpapillary approach // *Photomedicine and Laser Surgery*. — 2016. — Vol. 34. — № 4. — P. 150–156.
9. Шулепова А. Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны — диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты: дис. д-ра мед. наук: 14.00.05, 14.00.27 / Шулепова Алла Григорьевна. — М., 2008. — 281 с.
10. Гвоздик В. В. Эндоскопические принципы лечения холангиолитиаза: дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Гвоздик Владимир Витальевич. — М., 2003. — 132 с.
11. Ульянов Д. Н. Нетипичная эндоскопическая папиллотомия: дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Ульянов Дмитрий Николаевич. — М., 2007. — 177 с.
12. Бекбауов С. А., Глебов К. Г., Котовский А. Е. Роль дозированной декомпрессии желчных протоков в лечении острого гнойного холангита // *Хирургия*. — 2012. — 2. — С. 21–25.
13. Бекбауов С. А., Глебов К. Г., Котовский А. Е. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в лечении больных с синдромом механической желтухи // *Эндоскопическая хирургия*. — 2013. — 19 (4): 81–86.

06 сентября 2018

XXVII Научно-практическая конференция ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы



Ю. А. Фоминых



И. А. Горбачева



Ю. П. Успенский



З. Х. Гулунов

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом

Ю. А. Фоминых, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета¹

И. А. Горбачева, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета¹

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета¹, проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана²

З. Х. Гулунов, ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Gastroesophageal reflux disease at persons with metabolic syndrome

Yu. A. Fominykh, I. A. Gorbachova, Yu. P. Uspenskiy, Z. H. Gulunov

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены современные сведения о терминологии и критериях метаболического синдрома. В настоящее время ежегодно отмечается устойчивая тенденция к увеличению встречаемости больных с метаболическим синдромом. В то же время эпидемиологические исследования последних лет показали, что в структуре гастроэнтерологических заболеваний на лидирующие позиции выходит гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Одним из основных провоцирующих факторов для интенсивного прироста распространенности ГЭРБ является ожирение. В статье представлены патогенетические механизмы влияния ожирения на формирование ГЭРБ. Представлены данные оригинального исследования по изучению распространенности гастроэнтерологических проявлений метаболического синдрома. Лечение пациентов данной категории должно быть комплексным, включая основные подходы по терапии метаболического синдрома, а также фармакотерапию собственно ГЭРБ.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, терапия.

Summary

The modern data of terminology, criteria of metabolic syndrome are presented in the article. At the modern times constant tendency to increase metabolic syndrome appearance is annually noted. In this time the last epidemiological researches have shown the leading positions gastroesophageal reflux disease (GERD) in the gastroenterological diseases structure. One of the main provocative factors for intensive GERD prevalence is obesity. In this article pathogenetic mechanisms of obesity influence to GERD formation are presented. The original study of gastroenterological manifestations of metabolic syndrome is submitted. Treatment of this category patients should be complex, including the main approaches of metabolic syndrome therapy also GERD pharmacotherapy.

Key words: metabolic syndrome, obesity, gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, therapy.

Проблема сочетанных заболеваний в клинике внутренних болезней в настоящее время приобретает все большую значимость в связи с тем, что клиницисту приходится встречаться не с одним заболеванием, а, как минимум, с сочетанием двух и более болезней, что создает значительные трудности в лекарственной терапии.

Член-корр. АМН А. С. Логинов

Симптомокомплекс «метаболический синдром» в последние годы привлекает пристальное внимание различных специалистов. Проблема вышла из рамок сугубо кардиологических и эндокринологических, как было принято считать ранее, и заслуженно приобрела мультидисциплинарный характер.

Изучение метаболических нарушений уходит корнями в давние времена до нашей эры. В античное время обращали внимание на то, что переедание и злоупотребление вином среди представителей высшего элитарного общества зачастую сочеталось с ожирением и подагрой, приводя к развитию инсульта.

Несмотря на длительную эволюцию изучения метаболического синдрома (МС), первое официальное рабочее определение было дано не более 20 лет назад. Решением Рабочей группы по диабету ВОЗ (WHO Working Group on Diabetes) в 1998 году МС был прописан как комплекс метабо-

лических и гемодинамических нарушений, основными клиническими проявлениями которого являются инсулинорезистентность с гиперинсулинемией, снижение толерантности к углеводам и сахарный диабет второго типа (СД 2), дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение липопротеидов высокой плотности), нарушение гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальная гипертензия, висцеральное ожирение [1, 2].

Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется у 10–30 % в зависимости от ее особенностей и используемых критериев диагностики. В России его распространенность варьирует от 20 до 35 %, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще, а с возрастом число пациентов увеличивается (по данным различных авторов, 35–55 %) [3]. В исследовании с участием 4483 пациентов в возрасте 35–70 лет метаболический синдром был выявлен: у 10–15 % с нормальным уровнем глюкозы крови натощак, у 42–64 % с нарушением толерантности к глюкозе (повышенным уровнем глюкозы натощак), у 78–84 % с СД 2 [4].

Кроме того, нельзя не отметить устойчивую тенденцию роста распространенности МС. На сегодняшний день число больных с МС в два раза превышает количество пациентов с СД 2, и в ближайшие 20 лет ожидается увеличение частоты МС еще на 50 %, специалисты говорят об этой ситуации как о «пандемии ожирения». Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов с МС — это популяция людей активного трудоспособного возраста, наиболее продуктивная и значимая для общества. Кроме того, за последние два десятилетия частота изучаемого синдрома демонстрирует устойчивый рост среди молодежи [3, 5, 6, 7].

Известно, что пациенты с МС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наличие метаболического синдрома в 3–6 раз повышает риск развития СД 2 и АГ. Данные предпо-

сылки делают необходимым раннее выявление и своевременную коррекцию этого симптомокомплекса. Тактика ведения подобного пациента должна способствовать купированию или, по крайней мере, нивелированию выраженности основных проявлений данного синдрома (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушений липидного обмена и т. д.). Кроме того, значимость использования понятия МС дает возможность прогнозировать уровень распространенности ССЗ, летальности вследствие сердечно-сосудистых причин и осложнений СД 2 (кардиометаболические риски) [3, 5, 6, 7]. Риск ИБС, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом высокий ($p < 0,001$) [4].

Основным признаком МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии. Впервые два типа отложения жира выделил французский ученый J. Vague: андронидный (мужской, центральный) и гиноидный (женский), обратив внимание на то, что первый вариант чаще сочетается с СД, ишемической болезнью сердца, подагрой [8]. Для метаболического синдрома характерна окружность талии более 80 см для женщин и более 94 см для мужчин. К дополнительным критериям МС относятся: артериальная гипертония (артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (выше 1,7 ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокого уровня плотности (ниже 1,0 ммоль/л у мужчин; ниже 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня липопротеидов низкой плотности выше 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через два часа после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента основного кластера центрального ожирения и двух дополнительных критериев подтверждает наличие метаболического синдрома.

В 2000 году Американская ассоциация клинических эндокринологов предложила ввести для МС свой

шифр — 277.7 по Международной классификации болезней девятого пересмотра (МКБ-9), который получил название «дисметаболический синдром X» [9], признав, таким образом, данную нозологическую форму.

Но позднее при формировании МКБ-10 код, обозначающий метаболический синдром, был утрачен. В настоящее время имеющиеся коды маскируют сам симптомокомплекс, причинные факторы, регистрируя его кластеры и возможные следствия. Ниже приведен перечень подобных кодов.

- E11.6. Инсулиннезависимый сахарный диабет.
- E66.0. Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.
- E66.2. Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией.
- E66.8. Другие формы ожирения.
- E66.9. Ожирение неуточненное.
- E67.8. Другие уточненные формы избыточности питания.
- E68. Последствия избыточности питания.
- E78.0 — E78.8. Нарушение обмена липопротеидов и другие липидемии.
- E79.0. Гиперурикемия без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов.
- E88.8. Другие уточненные нарушения обмена веществ.
- I15. Вторичная гипертензия.

В последние годы многие ученые включают новые параметры и патологические состояния в понятие МС. Например, выделяют так называемый синдром Z, объединяющий смертельный квартет и синдром обструктивного апноэ во сне [10, 11]. Исследователь S. Holt предлагает термин «синдром X, Y, Z», в который, помимо известных канонических проявлений МС, сопровождающихся повышенным риском ССЗ, дополнительно включены женские эндокринные и половые расстройства, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит, гестационный СД, значительные из-

менения гомеостаза эйкозаноидов, воспалительные заболевания, изменения свертываемости крови, нарушения познавательных функций, болезнь Альцгеймера и некоторые виды рака [12].

Также существует дискуссия в отношении включения в понятие МС дополнительных нозологий со стороны органов пищеварения, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз поджелудочной железы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и др. [3, 6, 13, 22, 23]. Некоторые авторы высказываются в пользу формирования гастроэнтерологических кластеров, именуя их «метаболической триадой»: заболевания пищевода, включающие в основном эндоскопически негативную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь с частыми внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; заболевания печени и билиарного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, ЖКБ); заболевания толстой кишки (дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы) [14].

На базе ПСПБГМУ имени акад. И. П. Павлова было проведено исследование, целью которого явилось изучение распространенности гастроэнтерологических проявлений метаболического синдрома. Обследовано 377 пациентов, среди них мужчин было 50,4 % ($n = 190$), женщин — 49,6 % ($n = 187$). Средний возраст больных составил $48,7 \pm 11,6$ года. По данным комплексного клинического, лабораторно-инструментального обследования у пациентов с метаболическим синдромом были выявлены следующие изменения со стороны пищеварительной системы: ГЭРБ у 18,6 % ($n = 70$), язвенная болезнь у 18,3 % ($n = 69$), неалкогольная жировая болезнь печени у 38,5 % ($n = 145$), стеатоз поджелудочной железы у 46,7 % ($n = 176$), билиарный сладж у 11,1 % ($n = 42$) пациентов, ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит у 4,2 % ($n = 16$), ЖКБ. Состояние после холецистэктомии у 13,5 % ($n = 51$), дивертикулез тол-

стой кишки у 2,1 % ($n = 8$), полипы толстой кишки у 6,6 % пациентов ($n = 25$). Полученные данные свидетельствуют о наличии разнообразных гастроэнтерологических проявлениях у лиц с метаболическим синдромом, среди которых ГЭРБ встречается практически у каждого пятого пациента.

Напомним, что согласно классификации ВОЗ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и (или) регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [15, 16]. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что по своей распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции среди иных гастроэнтерологических заболеваний. В 1999 году гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь была внесена в МКБ-10 как отдельная нозологическая единица: K21.0 — гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом; K21.9 — гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита.

Возвращаясь к обсуждению проблемы взаимосвязи ГЭРБ и МС, — многими исследованиями доказана корреляционная связь между ожирением и патологией пищевода: высокий индекс массы тела (ИМТ) ассоциируется с повышением риска ГЭРБ, при этом чем выше ИМТ, тем выше и риск формирования заболевания [17, 18, 19]. Отмечено нарастание заболеваемости рефлюкс-эзофагитом с возрастом пациентов и ожирением, причем его осложнения выявляются, как правило, у больных старше 50 лет [16, 20]. Важно отметить, что установлена связь ожирения и предракового изменения слизистой оболочки пищевода с пищеводом Барретта, а также аденокарциномой пищевода.

В основе возникновения и прогрессирования ГЭРБ важную роль играют несколько факторов. К основным из них относится патологичес-

кий гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), возникающий в результате недостаточности запирательного механизма кардии (несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения регуляции моторики, результат которого зависит от химического состава рефлюктата, длительности контакта со слизистой оболочкой пищевода, резистентности слизистой оболочки пищевода, способности поддерживать клиренс). У пациентов на фоне ожирения возникает двойной — дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс. В результате на слизистую оболочку пищевода попадают компоненты дуоденального содержимого: желчные кислоты, лизолецитин и трипсин. Конъюгированные желчные кислоты (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают более выраженным повреждающим эффектом на слизистую оболочку пищевода при кислом pH ($pH = 2-4$), что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита — смешанный рефлюкс. Для пациентов с МС характерна именно «некислая» ГЭРБ со смешанным рефлюктатом (содержащим агрессивные для слизистой оболочки пищевода желчные кислоты), что наводит на мысль об отсутствии эффективности «золотого стандарта» лечения в виде назначения ингибиторов протонной помпы и диктует поиск иной фармакотерапии для больных данной категории.

С точки зрения патогенеза известно, что висцеральное ожирение способствует повышению внутрижелудочного давления и сопровождается более высоким риском грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и клинической манифестации ГЭРБ [21, 22, 23]. При ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, незрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Висцеральный жир метаболически более активен, чем подкожный, и вырабатывает целый ряд биологически активных веществ — адипокинов. Высокие уровни провоспалительных ци-

токинов, таких как TNF- α , IL-1 и IL-6, также вносят свой вклад в развитие ГЭРБ [24, 25].

Лечение больных ГЭРБ на фоне метаболического синдрома должно быть комплексным. Снижение массы тела путем применения диетического питания в комплексе с физическими упражнениями способствует существенному нивелированию клинических симптомов ГЭРБ. Патогенетически обоснованной для лечения ожирения с сопутствующей ГЭРБ является диета с низким содержанием жира, составляющим менее 25 % от суточного калоража пищи, поскольку известно, что жирная пища способствует усилению рефлюксной симптоматики за счет увеличения частоты постпрандиальных транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера [23, 25].

С нашей точки зрения, фармакотерапия пациентов с МС и ГЭРБ предполагает включение препаратов из группы прокинетиков, альгинатов, адсорбентов, урсодезоксихолевой кислоты. Прокинетики следует назначать для повышения скорости антрадуоденального перехода, снижения количества транзиторных расслаблений пищевода и интрагастального давления, уменьшения количества и длительности рефлюксов [16, 25, 26]. Для влияния на состав желчи, уменьшения количества смешанных рефлюксов на фоне снижения агрессивности рефлюктата могут быть успешно использованы препараты на основе урсодезоксихолевой кислоты, альгиновой кислоты (альгинаты) и адсорбенты.

Таким образом, не вызывает сомнения, что метаболический синдром способствует формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Важно помнить об особенностях патогенеза ГЭРБ на фоне ожирения, наличия смешанных рефлюксов, содержащих в составе особенно агрессивные для слизистой оболочки пищевода желчные кислоты (риск развития пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода). Больные ГЭРБ, страдающие МС, должны получать комплексное лечение, направленное на коррекцию массы тела, изменение образа жизни, в сочетании

с эффективной медикаментозной терапией. Авторы относят к данным препаратам прокинетики, альгинаты, адсорбенты, урсодезоксихолевую кислоту.

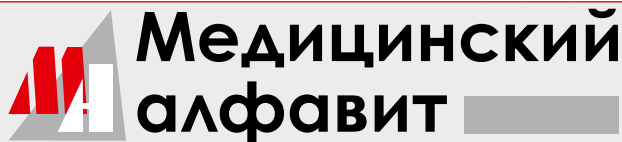
Список литературы

1. Alberti K. G., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15, N7. — P. 539–553.
2. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: WHO, 1999. — P. 1–59.
3. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии), Москва, 2013, 43 с.
4. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005. № 24. P. 683–689.
5. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов; под ред. А. Д. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серриуса. Пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-медицина. 2011. 2289 с.
6. Фоминых Ю. А., Шапорова Н. А., Горбачева И. А., Иванов С. В., Успенский Ю. П. Инфекционные агенты, микробиота и метаболический синдром // *Дневник казанской медицинской школы.* 2018. I (XIX): 104–108.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2017; 390 (10113): 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
8. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1956. — Vol. 4, N1. — P. 20–34.
9. Dickey R. Dysmetabolic syndrome X // ICD-9-CM Coordination and Maintenance Committee Meeting. — May 11, 2000. — P. 2–3.
10. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease / I. Wilcox, S. G. McNamara, F. L. Collins [et al.] // *Thorax.* — 1998. — Vol. 53, Suppl 3. — P. S25–S28.
11. Ушакова Т. И. История развития представлений о метаболическом синдроме // *Метаболический синдром* / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — Гл. 1. — С. 9–12.
12. Holt S. Combat Syndrome X, Y and Z... New York, NJ: Wellness Publ., 2002. — 333 p. Holt S. Metabolic syndrome, syndrome X: syndrome X, Y, Z...? (Clinical report). Townsend Letter: The Examiner of Alternative Medicine. — May 1, 2007. — P. 91–92, 97–103.

13. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
14. Watanabe S, Hojo M, Nagahara A Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol.*, 2007, Apr., 42 (4): 267–74.
15. Успенский Ю. П., Горбачева И. А., Фоминых Ю. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и заболевания полости рта: что общего? *Дневник Казанской медицинской школы.* — 2015. — № IV (X). — С. 30–34.
16. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Е. К. Баранская, О. Б. Дронова, О. В. Заиратянц, П. Г. Сайфутдинов, А. А. Шептулин, Т. А. Лапина, С. С. Пирогов, Ю. А. Кучерявый, О. А. Сторонова, Д. Н. Андреев. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2017. 27 (4).
17. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101: 229–233.
18. Cremonini F, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2006, 18: 987–994.
19. Catanzaro R, Calabrese F, Occhipinti S, Anzalone MG, Italia A, Milazzo M, Marotta F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Digestive Diseases and Sciences*, 2014 [Epub ahead of print].
20. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101: 2619–2628.
21. Ortiz V, Ponce M, Fernandez A et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity*, 2006, 14: 696–700.
22. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q et al. Obesity: a challenge to esophageal junction integrity. *Gastroenterology*, 2006, 130: 639–649.
23. Mocanu MA, Diculescu M, Dumitrescu M. Gastroesophageal reflux and metabolic syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.*, 2013, Jul-Sep., 117 (3): 605–9.
24. Jung H. S., Choi M. G., Baeg M. K., Lim C. H., Kim J. S., Cho Y. K., Lee I. S., Kim W., Choi K. Y. Obesity is associated with increasing esophageal Acid exposure in Korean patients with gastroesophageal reflux disease symptoms. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Jul; 19 (3): 338–43.
25. Успенский Ю. П., Гулунов З. Х., Петренко Ю. В., Шапорова Н. А., Фоминых Ю. А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом. *Медицина: теория и практика.* 2017. Т. 2. № 2. С. 14–20.
26. Giurcan R., Voiosu T. A. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Rom J Intern Med.* 2010; 48: 9–15.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



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» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 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» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

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
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (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.

УРСОСАН® БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**

- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ. ** GFK; 2017 г.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РАБЕПРАЗОЛ-С3 *Радуйся жизни без изжоги!*

ингибитор протонной помпы



- Капсулы кишечнорастворимые¹
- Время суток и прием пищи** не влияют на активность Рабепразола-С3¹
- Действие начинается в течение **1 часа** после приема, достигает **максимума через 2-4 часа** и длится до **48 часов**¹

10 мг 28 капсул

20 мг 14, 28 капсул

¹Из инструкции по медицинскому применению препарата Рабепразол-С3



УРСОДЕЗ®

урсодезоксихолевая кислота

250 мг 50, 100 капсул

500 мг 30 капсул

УДОБСТВО В ПРИМЕНЕНИИ: **2** капсулы **250 мг**  **1** капсула **500 мг**

Лечение печени и ЖКТ



www.ursodez.ru

ГАРАНТИЯ
КАЧЕСТВА

GMP

www.ns03.ru

Северная
ЗВЕЗДА 