

№ 3–4 / 2013

# Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический журнал

Председатель редакционного совета:**Е.И. Ткаченко**

вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, засл. деятель науки РФ, д-р мед науки, профессор

Редакционный совет:**М.Ш. Абдуллаев (Алматы)****А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)****Р.Р. Бектаева (Астана)****С.В. Васильев (Санкт-Петербург)****В.Ю. Голофеевский (Санкт-Петербург)****В.Б. Гриневич (Санкт-Петербург)****А.Б. Жебрун (Санкт-Петербург)****М.П. Захараш (Киев)****Е.А. Корниенко (Санкт-Петербург)****Л.Б. Лазебник (Москва)****Ю.В. Лобзин (Санкт-Петербург)****В.А. Максимов (Москва)****С.И. Пиманов (Витебск)****Ю.Я. Покротниекс (Рига)****В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)****В.И. Симаненков (Санкт-Петербург)****Н.В. Харченко (Киев)**Главный редактор:**С.И. Ситкин**Учредитель: ООО «Гастро»Издатель: ООО «Аванетик»Редакция:**197110, Санкт-Петербург,****Пионерская ул., д. 30, лит. Б****Тел./факс: +7 (812) 499-44-40****E-mail: gastro@peterlink.ru****www.gastroforum.ru**Распространение:

Почтовая рассылка медицинским и фармацевтическим организациям, вузам, НИИ, ведущим специалистам РФ, СНГ и стран Балтии.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-5904 от 12.04.2002 г.  
ISSN 1727-7906. Издаётся с 1998 года.  
Ранее выходил под названием «Гастроюллетень».

На 1-й с. обл.: Дворцовая площадь. Фото С. Телевного.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов. Все рекламируемые товары и услуги должны иметь соответствующие сертификаты, лицензии и разрешения. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. При использовании материалов издания ссылка на журнал обязательна.

Установочный тираж: 3000 экз.

Цена свободная.

© ООО «Гастро», 2013



## Содержание

### Гастроэнтерология

*С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов,*

*Л.С. Орешко, Т.Н. Жигалова*

**Особенности метаболизма сыворотки крови при язвенном колите и целиакии по данным газовой хроматографии — масс-спектрометрии ..... 2**

*Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авадьева, С.И. Ситкин,*

*Е.В. Сказываева, С.В. Иванов, И.В. Лапинский*

**Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника ..... 11**

*В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов, А.И. Орос*

**Влияние селективных М<sub>3</sub>-холинолитиков на функциональное состояние слизистой оболочки кишечника ..... 15**

*В.А. Бурковская*

**Радиационные (лучевые) поражения кишечника ..... 18**

*Т.В. Решетова, Т.Н. Жигалова, А.В. Герасимова, В.А. Петренко*

**Лечение сопутствующих тревожных расстройств у больных с заболеваниями толстой кишки ..... 25**

### Санкт-Петербург — Гастросессия-2013

**Программа 10-й Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 10–11 декабря 2013 года) ..... 30**

**Материалы 10-й Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России ..... М2**

# Особенности метаболома сыворотки крови при язвенном колите и целиакии по данным газовой хроматографии — масс-спектрометрии

С.И. Ситкин<sup>1,2</sup>, Е.И. Ткаченко<sup>1</sup>, Т.Я. Вахитов<sup>2</sup>, Л.С. Орешко<sup>1</sup>, Т.Н. Жигалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СЗГМУ им. И.И. Мечникова, <sup>2</sup>Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург, e-mail: sitkins@mail.ru

*Метаболомика – развивающаяся наука, занимающаяся изучением и анализом метаболома – совокупности всех низкомолекулярных метаболитов клетки, ткани, органа или организма в целом. Одной из целей метаболомики является изучение ответных реакций организма на патофизиологические воздействия путем оценки уровней низкомолекулярных метаболитов в биологических жидкостях и тканях, а также их динамики. Микробиота кишечника вовлечена в развитие аутоиммунного воспаления при язвенном колите и целиакии. Газовая хроматография – масс-спектрометрия (ГХ-МС) сыворотки крови позволяет оценить совокупный метаболизм организма (эндогенный и микробный), который может быть нарушен при обоих состояниях. Целью исследования явилось изучение методом ГХ-МС метаболома сыворотки крови у пациентов с язвенным колитом и целиакией. В образцах сыворотки крови, полученных от 75 пациентов (20 пациентов с легкими и среднетяжелыми формами язвенного колита, 35 пациентов с целиакией и 20 практически здоровых добровольцев), было идентифицировано 84 метаболита, по крайней мере, 18 из которых имели комбинированное происхождение (эндогенное + микробное). В сыворотке крови пациентов с язвенным колитом выявлено значимое повышение уровня фенилуксусной, парагидроксифенилуксусной, индолуксусной, янтарной и fumarовой кислот, а также снижение уровня фенилпропионовой кислоты. У пациентов с целиакией отмечалось достоверное повышение индолуксусной, индолпропионовой, янтарной и fumarовой кислот. Повышенный уровень янтарной кислоты подтверждал гипотезу о ее возможном повреждающем действии на слизистую оболочку кишечника, особенно при язвенном колите. Пероральное применение метабактериотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) на фоне базисной терапии месалазином у больных язвенным колитом и на фоне безглютеновой диеты у пациентов с целиакией улучшало клиническую симптоматику, метаболомический профиль сыворотки крови и показатели микробиоценоза, достоверно устраняя анаэробный дисбаланс, повышая долю бутират-продуцирующих бактерий и нормализуя патологически повышенный уровень янтарной кислоты.*

**Ключевые слова:** бутират, инулин, метабактериотики, метаболом, метаболомика, целиакия, язвенный колит.

## Введение

Метаболомика, наряду с другими omics-технологиями (геномикой, транскриптомикой и протеомикой), является неотъемлемой частью современной молекулярной биологии и одним из наиболее развивающихся научных направлений, как в фундаментальной, так и в клинической медицине. Метаболомика занимается изучением низкомолекулярных соединений (НМС), входящих в состав метаболома, представляющего собой комплекс всех низкомолекулярных (как правило, не более 1–1,5 кДа) метаболитов в клетке, ткани, органе, биологической жидкости, являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ.

В 1971 г. Linus Pauling с соавт. впервые высказали идею о том, что вся информация о функциональном состоянии организма отражена в качественном и количественном составе биологических жидкостей организма. Позже Nicholson J.K. с соавт. (1999) ввел понятие «метабономика», означающее динамический метаболический ответ живых систем на биологические стимулы, в то время как под термином «метабономика» понималась наука, изучающая метаболические профили на клеточном и органном уровне и связанная преимущественно с нормальным эндогенным метаболизмом. В настоящее время разница между двумя этими понятиями практически упразднена, и в мировой литературе чаще используется термин «метабономика».

Целью метаболомики является изучение ответной реакции организма на какое-либо патофизиологическое воздействие, например болезнь, воздействие лекарственных препаратов или окружающей среды. В результате любого воздействия на организм происходят множественные изменения концентраций различных метаболитов с целью поддержания гомеостаза. Внутриклеточные метаболиты находятся в динамическом равновесии с метаболитами биологических жидкостей, омывающих клетки. Таким образом, любой клеточный ответ будет отражен

в изменяющемся составе биологических жидкостей организма, таких как кровь, моча, семенная, фолликулярная или церебральная жидкости. Анализируя полученные метаболические профили можно получить своеобразный «отпечаток» (fingerprint), отражающий физиологическое состояние организма. Для изучения метаболических профилей в качестве исследуемых образцов чаще всего используются биологические жидкости, такие как сыворотка (плазма) крови, моча, асцитическая жидкость, слюна, бронхиальные смывы и т.д., поскольку они наиболее просты для забора и пробоподготовки. Однако наибольшее количество исследований до настоящего времени проводилось с сывороткой крови и мочой.

Для проведения метаболических исследований чаще всего используются ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия (в виде прямого масс-спектрометрического анализа или в сочетании с газовой хроматографией, высокоэффективной жидкостной хроматографией, капиллярным электрофорезом). Оба метода имеют свои преимущества и недостатки. Прямой масс-спектрометрический анализ не требует предварительной обработки образцов, однако при использовании данной методики происходит подавление сигнала отдельных метаболитов, приводящее к искажению полученных результатов. В сочетании с жидкостной хроматографией масс-спектрометрия обладает более высокой чувствительностью и позволяет идентифицировать метаболиты, имеющие очень низкие концентрации. Однако ее чувствительность зависит от уровня pH и гидрофобности метаболитов. Методы предварительной обработки, необходимые для исследования образцов с помощью данной методики, такие как быстрая заморозка, экстрагирование, могут изменить структуру метаболитов и дать, в итоге, искаженные результаты. Перспективным является применение высокоэффективной жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией, при которой в сыворотке крови измеряется до 2000 метаболитов.

По сравнению с масс-спектрометрией ЯМР-спектроскопия менее чувствительна и требует наличия более дорогого оборудования. Однако ЯМР-спектроскопию можно использовать для исследования как биологических жидкостей, так и биологических тканей в нативном состоянии (или же с минимальной обработкой образцов). Другое значительное преимущество ЯМР-спектроскопии заключается в том, что метаболиты, обнаруженные и проанализированные *in vitro*, могут быть исследованы и *in vivo*. Используя сочетание ЯМР-спектроскопии и МРТ можно визуализировать специфические метаболиты *in vivo* и подтвердить достоверность данных, полученных при исследовании *in vitro*.

Отличительной особенностью метаболомических исследований в гастроэнтерологии является то, что один из акцентов в них, а иногда и основной акцент, делается на изучение метаболитов микробного происхождения. Кишечник (прежде всего, толстая кишка) в «суперорганизме» человека и микробиоты представляет собой своеобразный биореактор с практически неограниченным метаболомическим потенциалом, определяемым возможностями именно микробиома. Организм человека при этом «сотрудничает» с микробиотой благодаря так называемому явлению метаболомической интеграции, существование которого недавно было постулировано отечественными учеными (Белобородова Н.В., 2012). При этом человек получает от микроорганизмов целый ряд ключевых метаболитов, не только поддерживающих его энергетический баланс (короткоцепочечные жирные кислоты и др.), но и активно участвующих в регуляции экспрессии его генов, нейротрансмиссии и иммуномодуляции (Tremaroli V. & Bäckhed F., 2012).

По мнению ряда исследователей, уровень ряда низкомолекулярных метаболитов в крови, например, некоторых карбоновых кислот, во многом определяется именно метаболомической активностью микробиоты кишечника (Белобородова Н.В. и соавт., 2009, 2011; Beloborodova N. et al., 2012; Osipov G.A. & Verkhovtseva N.V., 2011). В связи с этим особый интерес представляют метаболомические исследования при таких заболеваниях органов пищеварения, как воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника (СРК), целиакия (глютеновая энтеропатия), кишечные инфекции (*Clostridium difficile*, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*) и др.), где роль нарушений микробиоценоза кишечника весьма велика (DuPont A.W. & DuPont H.L., 2011).

Дифференциально-диагностические возможности метаболомических исследований были продемонстрированы в исследовании Schicho R. и соавт. (2012), показавшем, что количественное метаболомическое профилирование сыворотки, плазмы и мочи позволяет достоверно разделить группы пациентов с ВЗК и здоровых лиц. При этом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника уровень метанола, маннозы, изолейцина, муравьиной и 3-метил-2-оксвалериановой кислот в крови был значимо повышен, а уровень мочевины и лимонной кислоты понижен. Изменение уровня некоторых метаболитов у больных ВЗК (повышение уровня креатина в плазме, снижение уровня гиппуровой кислоты в моче), по мнению авторов, могло быть связано с нарушениями микробиоценоза кишечника. В другом исследовании были показаны возможности многомерного индекса на основе технологии AminoIndex™, отражающего метаболомический аминокислотный профиль плазмы крови («аминограмму») и позволяющего проводить дифференциальную диагностику как между пациентами с язвенным колитом и болезнью Крона, так и между больными ВЗК и здоровыми лицами (Hisamatsu T. et al., 2012).

Интенсивно ведутся исследования и в области метаболомической диагностики колоректального рака. Так, Nishiumi S. и соавт.

(2012) представили новую модель ранней диагностики колоректального рака, основанную на определении метаболомического профиля сыворотки крови методом хромато-масс-спектрометрии. Показатели чувствительности, специфичности и точности модели, основанной на определении нескольких сывороточных биомаркеров, в том числе альфа-оксимасляной (2-оксибутановой) кислоты, аспарагиновой кислоты, кинуренина и цистамина, составили 85,0%, 85,0% и 85,0% соответственно и были сопоставимыми или даже более высокими, чем показатели чувствительности, специфичности и точности стандартных онкомаркеров – раково-эмбрионального (карциноэмбрионального) антигена (РЭА [КЭА]) (35,0%, 96,7% и 65,8% соответственно) и СА19-9 (16,7%, 100,0% и 58,3% соответственно). Оценка метаболомического профиля сыворотки крови позволит, вероятно, не только выявлять колоректальный рак на ранних стадиях, но и дифференцировать его стадии (Farshidfar F. et al., 2012). В исследовании Qiu Y. и соавт. (2010) было показано, что при колоректальном раке существенно повышается уровень фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот в моче. В свою очередь, в другом исследовании Cheng Y. и соавт. (2012) показали хорошие диагностические возможности панели, включающей такие метаболиты мочи, как лимонная, гиппуровая, 2-аминомасляная, миристиновая и кинуреновая кислоты, паракрезол и путресцин, являющиеся продуктами совместного метаболизма организма хозяина и микробиоты кишечника.

#### Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) метаболома сыворотки крови у пациентов с язвенным колитом и целиакией (глютеновой энтеропатией), а также оценка динамики изменений метаболомического профиля и показателей микробиоценоза кишечника на фоне приема метабииотики – комбинированного препарата масляной кислоты (бутирата кальция) и инулина.

#### Материалы и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование включались обследованные практически здоровые лица (добровольцы) обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет и соответствующие им по полу и возрасту пациенты с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита в фазе обострения и больные целиакией, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всего в исследование было включено 75 пациентов: 20 пациентов с легкими и среднетяжелыми формами язвенного колита, 35 пациентов с целиакией и 20 практически здоровых добровольцев.

Диагноз язвенного колита устанавливался на основании данных анамнеза, эндоскопического (колоноскопия), гистоморфологического (гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки) и биохимического исследований. Клиническая и эндоскопическая активность воспалительного процесса оценивались с помощью индексов Мейо и Рахмилевича (Schroeder K.W. et al., 1987; Sutherland L.R. et al., 1987; Rachmilewitz D., 1989).

Диагноз целиакии устанавливали на основании данных анамнеза, эндоскопического, гистоморфологического и биохимического исследований (морфометрия слизистой оболочки ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, HLA-типирование, иммунологическое исследование крови) (Орешко Л.С., 2008).

В исследование не включались пациенты с тяжелыми и осложненными формами язвенного колита (в том числе пациенты с внекишечными осложнениями и проявлениями), требующими назначения кортикостероидов и/или иммуносупрессантов, па-

циенты с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями системного характера, в том числе пациенты с сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и почечной недостаточностью, пациенты с эндокринной патологией, а также женщины в период беременности и лактации.

Здоровые добровольцы (группа 1) в течение 28 дней получали метабиотик – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина (Закофальк NMX, «Др. Фальк Фарма ГмБХ») по 3 табл. в день.

Больные язвенным колитом (группа 2) и больные целиакией (группа 3) были рандомизированы внутри своих групп в 2 подгруппы (2а и 2б, 3а и 3б соответственно). Пациенты, вошедшие в подгруппы 2а и 3а, в течение 28 дней получали только стандартную терапию – пероральный месалазин (салофальк в таблетках или гранулах) в дозе 3,0 г в сутки при язвенном колите (при необходимости – в комбинации с ректальным месалазином в форме свечей, суспензии или пены в дозе 7,0–14,0 г в неделю и средствами симптоматической терапии) и безглютеновую диету при целиакии.

Пациенты, вошедшие в подгруппы 2б и 3б, получали в течение 28 дней в дополнение к стандартной терапии метабиотик – комбинированный препарат масляной кислоты (бутирата) и инулина (Закофальк NMX) по 3 табл. в день.

Прием любых антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и противопаразитарных средств, пробиотиков, пребиотиков и препаратов (БАД к пище), содержащих бактериальные метаболиты, в течение всего периода исследования исключался. При условии приема таких препаратов в прошлом, пациенты (в том числе и практически здоровые лица) для включения в исследования должны были прекратить их прием, по крайней мере, за 30 дней до начала исследования.

Забор венозной крови, получение и хранение сыворотки для целей исследований проводили в соответствии с действующими стандартами: ГОСТ Р 53079.4–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа» (введен с 01.01.2010 г.); ГОСТ Р ИСО 6710-2009 и другими нормативными документами. Забор крови у пациентов производили утром натощак с помощью вакуумных системы для взятия венозной крови RusTech. После забора образцы крови для получения сыворотки подвергали центрифугированию в течение 15 мин. при скорости вращения 3000 оборотов. Далее полученную сыворотку с помощью одноразовых пластмассовых пипеток (емкостью до 3 мл) распределяли в 2 стерильные пробирки с герметично закручивающимися крышками (не менее 0,5 мл сыворотки в каждую пробирку). После маркировки пробирки помещали в специальный биомедицинский морозильник, предназначенный для хранения компонентов крови и вакцин, диагностических образцов и проб при температурах от –20 °С до –35 °С. Хранение образцов сыворотки крови осуществляли при температуре –20 °С. В рамках исследования было организовано хранение сывороток крови всех принимавших участие в исследовании здоровых добровольцев и больных – создан банк сывороток крови. При этом сыворотку крови из одной пробирки (2 пробирки на каждого пациента) использовали для определения метаболомического профиля крови методом ГХ-МС, а из второй пробирки – для формирования банка.

Образцы сывороток крови непосредственно перед анализом размораживали при комнатной температуре, в вials помещали от 0,5 до 1 мл сыворотки крови, 50 мкл 5% раствора муравьиной кислоты и 2 мл метил-трет-бутилового эфира. Полученную смесь активно перемешивали в течение 5 минут с использованием встряхивателя. Образовавшуюся эмульсию количественно переносили в пластмассовые пробирки типа Eppendorf и цен-

трифугировали при 8000 оборотов в течение 10 минут. Верхний эфирный слой переносили в сухую чистую посуду и отдували в токе азота досуха. Полученный твердый остаток обрабатывали 10 мкл традиционного дериватизирующего агента N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида в течение 5 минут при температуре 60 °С. Разделение проводили на газовом хроматографе с масс-спектрометром GCMS-QP2010 Plus (Shimadzu Corporation, Япония) в режиме программирования температуры, начиная с температуры +50 °С (3 мин). Дальнейшая скорость нагрева составляла 10 °С в мин, конечная температура – +290 °С, время при конечной температуре – 13 мин. Температура испарителя – +280 °С, газ-носитель – гелий (1 мл/мин). Для разделения использовали универсальную хроматографическую капиллярную колонку Equity-5 длиной 30 м с внутренним диаметром 0,25 мм и неподвижной фазой на основе сополимера диметилсилоксана (95%) и дифенилсилоксана (5%) (Supelco, Sigma-Aldrich Group, США). Объем вводимой пробы – 1 мкл.

Во всех группах оценивали состояние микробиоценоза толстой кишки до и после назначения метабиотика (в 0–1-й и 29–30-й дни). Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени согласно методикам Penders J. et al. (2006, 2007) и Sokol H. et al. (2009). Для идентификации группы бутират-продуцирующих бактерий методом ПЦР в реальном времени использовали соответствующие праймеры: Butyryl-CoA CoA transferases (R. hom., R. hominis A2-183; E. hal., E. hallii L2-7; A. cac. I, A. caccae L1-92; F. prau., F. prausnitzii A2-165), Acetyl-CoA hydrolase (D. haf., D. hafniense), 4-Hydroxybutyrate CoA transferases (C. klu., C. kluuyveri; C. tet., C. tetani; A. cac. II, A. caccae L1-92; C. am., C. aminobutyricum) (Louis P. & Flint H.J., 2007, 2009).

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS и PAST (Hammer Ø. et al., 2011).

## Результаты и их обсуждение

В ходе исследования метаболома крови человека методом ГХ-МС в сыворотке крови было идентифицировано 84 низкомолекулярных соединения. По количеству метаболитов этот результат хорошо согласуется с данными, полученными в других лабораториях, и даже превосходит некоторые из них. Так, например, международной группе зарубежных ученых – авторов базы данных Serum Metabolome database (SMDDB) – аналогичным методом удалось идентифицировать 74 метаболита (Psychogios N. et al., 2011), среди которых 21 составляли аминокислоты (АК), а 10 – сахара.

Из идентифицированных 84 соединений 18 входили и в состав выделенных нами ранее экзометаболитов бактерий. Еще, как минимум, 7 метаболитов, по данным литературы, могли иметь двойное (эндогенное + микробное) или же преимущественно микробное происхождение. Средние показатели по содержанию этих метаболитов были различны для здоровых людей, больных целиакией и язвенным колитом.

В настоящей статье приведены данные лишь по некоторым группам идентифицированных метаболитов, играющих, с нашей точки зрения, значимую роль в системе взаимоотношений микробиоты кишечника и организма человека.

**Фенилкарбоновые кислоты.** Основным источником фенилкарбоновых кислот (ФКК) в организме человека служат ароматические аминокислоты – фенилаланин и тирозин (Smith E.A. & Macfarlane G.T., 1996). В сыворотке крови здоровых добровольцев и пациентов с целиакией и язвенным колитом методом ГХ-МС нами были идентифицированы такие ФКК, как бензойная кислота (БК), фенилуксусная кислота (ФУК), фенилмасляная кислота (ФМК), фенилпропионовая кислота

(ФПК), парагидроксифенилуксусная (4-оксифенилуксусная) кислота (ПГФУК) и 2-метилбензойная кислота (2-МБК).

С точки зрения изучения метаболической активности микробиоты кишечника наибольший интерес из идентифицированных нами ФКК представляют фенилуксусная, парагидроксифенилуксусная, фенилпропионовая и бензойная кислоты. Из постоянных представителей анаэробной флоры организма человека в метаболизме ароматических аминокислот принимают участие в основном представители двух родов – *Clostridia* (тип *Firmicutes*) и *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*). Так, например, *Clostridium botulinum* тип G и *Clostridium subterminale* метаболизируют фенилаланин и тирозин в фенилуксусную и парагидроксифенилуксусную кислоты (Elsden S.R. & Hilton M.G., 1979). *Subdoligranulum variabile* (кластер *Clostridium leptum*), не так давно выделенный из фекалий человека, также может вырабатывать парагидроксифенилуксусную кислоту (Li M. et al., 2008). Из числа клостридий, наиболее часто встречающихся в кишечнике, такие виды, как *Clostridium bifementans*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* и *Clostridium sordellii* активно продуцируют фенилуксусную кислоту (Mayrand D. & Bourgeau G., 1982), а *Clostridium sporogenes* – фенилпропионовую и парагидроксифенилпропионовую кислоты (Белобородова Н.В. и соавт., 2011). В свою очередь в результате β-окисления фенилпропионовой и парагидроксифенилпропионовой кислот в печени образуется бензойная кислота (Мао L.F. et al., 1994).

Из бактероидов, характерных для микробиоты кишечника человека, фенилуксусную кислоту продуцируют *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus* и *Bacteroides distasonis* (Mayrand D. & Bourgeau G., 1982; Белобородова Н.В. и соавт., 2011). Из представителей других родов можно упомянуть *Peptostreptococcus anaerobius* (семейство *Clostridiaceae*, тип *Firmicutes*), способный метаболизировать тирозин в фенилпропионовую и парагидроксифенилпропионовую кислоты (Lambert M.A. & Moss C.W., 1980). Способность к продукции фенилмолочной и парагидроксифенилмолочной кислот обнаружена у *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* (оба микроорганизма относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, тип *Proteobacteria*) и *Staphylococcus aureus* (семейство *Staphylococcaceae*, тип *Firmicutes*) (Белобородова Н.В. и соавт., 2009).

Стоит отметить и тот факт, что некоторые микроорганизмы могут продуцировать фенилкарбоновые кислоты и из других субстратов. Например, *Clostridium bartlettii* sp. nov. (*Clostridium* cluster XI) способна вырабатывать фенилуксусную кислоту, утилизируя глюкозу (Song Y.L. et al., 2004). Оруби (ржаные, пшеничные, овсяные и др.) также могут служить источником ФКК. Основным фенольным бактериальным метаболитом при этом является фенилпропионовая кислота, образующаяся, по всей видимости, из феруловой кислоты (Nordlund E. et al., 2012).

В норме фенилкарбоновые кислоты присутствуют в крови человека. По данным Белобородовой Н.В. и соавт. (2006), средние концентрации ФУК и ФПК в сыворотке крови здорового человека составили соответственно 226 и 147 нг/мл (с интерквартильным размахом в 0–512 и 0–220 соответственно). При генетически обусловленных нарушениях эндогенных путей метаболизма фенилаланина и тирозина, например, при фенилкетонурии и тирозинемии, уровень ФКК в сыворотке крови и в моче может существенно повышаться. Снижение уровня ФУК в крови и в моче, обусловленное возможными нарушениями метаболизма фенилаланина, тирозина и дофамина, описано у пациентов с большими депрессивными расстройствами и некоторыми формами шизофрении (Karoum F. et al., 1984).

Изменение содержания ФКК в крови и моче встречается и при других заболеваниях. Так, Jankowski J. et al. (2003) выявили повышенный уровень ФУК у пациентов в терминальной ста-

дии хронической почечной недостаточности. Koppie J.D. (2007) в статье, посвященной метаболизму фенилаланина и тирозина, приводит данные о повышении концентраций фенилмолочной, парагидроксифенилуксусной кислоты, парагидроксибензойной и других кислот у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Mutsaers H.A. et al. (2011) также сообщает о повышении уровня фенилуксусной кислоты у пациентов, находящихся на терминальной стадии хронической почечной недостаточности, а Schmidt S. et al. (2008) рассматривает ФУК как один из уремических токсинов, обладающий ингибирующим эффектом в отношении экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Ингибирование iNOS, в свою очередь, угнетает функцию макрофагов и может привести к развитию иммунодефицитных состояний у таких пациентов. Повышенное содержание некоторых ФКК (например, фенилмолочной и парагидроксифенилмолочной) в крови наблюдается у септических больных и, скорее всего, связано с микробной деградацией фенилаланина и тирозина (Белобородова Н.В. и соавт., 2009).

Изменения в уровне парагидроксифенилуксусной кислоты в моче, обусловленные нарушением микробиоценоза кишечника, наблюдаются при раннем половом созревании (Qi Y. et al., 2012).

В доступной нам литературе мы не нашли сведений о содержании в крови фенилкарбоновых кислот при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), а также при целиакии. Практически единственное упоминание о возможной связи ФКК с фенотипами ВЗК имеется в исследовании Jansson J. et al. (2009), показавшей, что содержание парагидроксифенилпропионовой кислоты в фекалиях пациентов с болезнью Крона существенно выше (в 6–7 раз), чем у здоровых индивидуумов. Кроме того, в одном исследовании было показано, что при колоректальном раке, частота развития которого при ВЗК (особенно при язвенном колите) достоверно увеличена, уровень ФУК и ПГФУК в моче повышается (Qiu Y. et al., 2010).

Данные об уровне 5 идентифицированных фенилкарбоновых кислот в сыворотке крови больных целиакией, язвенным колитом и здоровых добровольцев представлены на рис. 1.

При анализе данных обращает на себя внимание значимое повышение уровня фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот и снижение уровня фенилпропионовой кислоты в крови у больных язвенным колитом по сравнению, как со здоровыми лицами, так и с больными целиакией (0,19 усл. ед. vs. 0,10 усл. ед. и 0,13 усл. ед.; 0,41 усл. ед. vs. 0,19 усл. ед. и 0,29 усл. ед.; 0,18 усл. ед. vs. 0,33 усл. ед. и 0,29 усл. ед.); во всех случаях различия достоверны). У больных целиакией также имелась небольшая тенденция к повышению уровня фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот в крови по сравнению со здоровыми

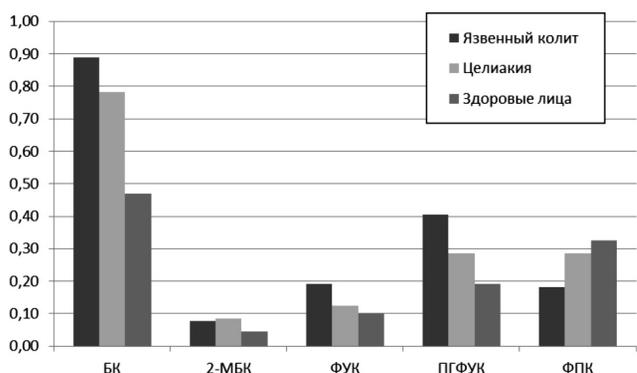


Рис. 1. Концентрации фенилкарбоновых в сыворотке крови больных язвенным колитом, целиакией и здоровых добровольцев по данным ГХ-МС (в усл. ед.).

добровольцами, однако различия в концентрациях были не достоверными. Эти данные могут свидетельствовать о возможном повышении метаболической активности некоторых видов родов *Clostridia* и *Bacteroides*, метаболизирующих фенилаланин и тирозин в фенилуксусную и парагидроксифенилуксусную кислоты, а также о вероятном снижении продукции фенилпропионовой кислоты бактерией *Clostridium sporogenes* у больных язвенным колитом. Изменение метаболической активности бактериальной флоры кишечника, в свою очередь, может являться следствием серьезных нарушений микробиоценоза (дисбиоз толстой кишки, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке), сопровождающих как воспалительные заболевания кишечника (Fava F. & Danese S., 2011; De Cruz P. et al., 2012), так и целиакию (Rubio-Tapia A. et al., 2009; De Palma G. et al., 2010; Nistal E. et al., 2012). Кроме того, с учетом данных Qiu Y. et al. (2010), повышенный уровень ФУК и ПГФУК при язвенном колите может свидетельствовать и о более высоком риске развития колоректального рака у этой группы пациентов.

Полученные нами данные о более чем двукратном повышении уровня ПГФУК у больных язвенным колитом представляют несомненный интерес еще с одной точки зрения. Не так давно было показано, что добавление парагидроксифенилуксусной кислоты в культуру *Clostridium difficile* приводит к активной продукции паракрезола (токсического фенольного соединения с выраженной бактериостатической активностью в отношении нормофлоры) в результате декарбосилирования ПГФУК ферментом *C. difficile*. Этот феномен является уникальным свойством вида *C. difficile* (среди других представителей рода клостридий), фактически ответственным за развитие *C. difficile*-ассоциированных заболеваний в условиях гиперпродукции парагидроксифенилуксусной кислоты (Selmer T. & Andrei P.I., 2001). Возможно, что данные о существенном повышении уровня ПГФУК у пациентов с ЯК помогут (хотя бы частично) объяснить повышенную частоту инфекции *C. difficile* при язвенном колите, подтвержденную многочисленными эпидемиологическими исследованиями, а также возможную патогенетическую связь между инфекцией *C. difficile* и ВЗК (Walk S.T. & Young V.B., 2008; Surawicz C.M., 2010; Bien J. et al., 2013).

Следует отметить факт 1,5–2-кратного повышения концентрации бензойной кислоты и 2-метилбензойной кислот в сыворотке крови у больных обеих групп по сравнению со здоровыми лицами. Причина этого явления не вполне ясна, однако имеются данные о повышении уровня экскреции бензоата и других ФКК (ФУК и ПГФУК) с мочой при синдроме избыточного бактериального роста, сопровождающего различные заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе, целиакию, синдром короткой кишки и др. (van der Heiden C. et al., 1971; Lord R.S. & Bralley J.A., 2008).

**Индолкарбоновые кислоты.** Предшественником индолкарбоновых кислот является триптофан – незаменимая аминокислота, играющая важную роль в биосинтезе белка и являющаяся также биохимическим прекурсором таких соединений, как серотонин и никотиновая кислота. Кроме того, получены доказательства того, что повышенный катаболизм триптофана является ключевым метаболическим процессом, поддерживающим феномен индуцированных иммунных привилегий, а управление метаболизмом триптофана в перспективе может дать новый терапевтический инструмент для коррекции гипоиммунных, гипериммунных и аутоиммунных состояний (Li L. et al., 2012). В ряде исследований было показано, что индолкарбоновые кислоты могут принимать участие в регуляции экспрессии некоторых бактериальных генов (Kline E.L. et al., 1980).

В настоящем исследовании нами были идентифицированы 2 индолкарбоновые кислоты – индолуксусная кислота и индолпропионовая кислота (рис. 2).

**Индолуксусная кислота (ИУК)** является одним из основных метаболитов триптофана, наряду с 3-индолпропионовой кислотой, индолилацирилоилглицином (indolylacryloylglycine), 5-оксииндолуксусной кислотой (5-hydroxyindolylacetic [5-НИАА]) и 3-оксиантраниловой кислотой (3-hydroxyanthranilic acids), а также индолом и скатолом. В невысоких концентрациях ИУК обнаруживается в моче здорового человека, причем ее содержание коррелирует с содержанием индолилацирилоилглицина (Marklová E. et al., 1992).

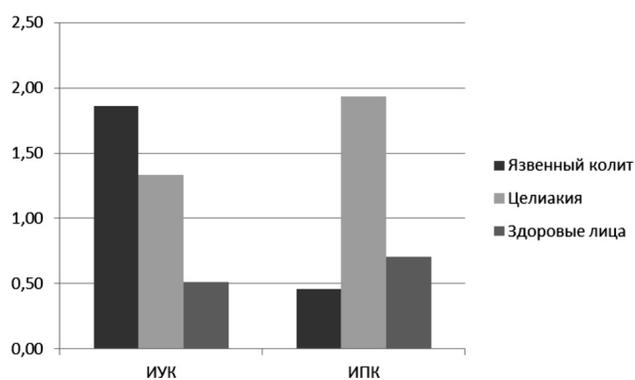
Продуцентами индолуксусной кислоты являются некоторые виды клостридий, в частности, *Clostridium botulinum* тип G, *Clostridium difficile*, *Clostridium lituseburense*, *Clostridium putrefaciens*, *Clostridium subterminale* и др., метаболизирующие триптофан и другие ароматические аминокислоты (Elsden S.R. & Hilton M.G., 1979; Yokoyama M.T. & Carlson J.R., 1979). Из представителей других родов ее способны вырабатывать *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Citrobacter* sp. (семейство *Enterobacteriaceae*, тип *Proteobacteria*) и *Escherichia coli* (Chung K.T. et al., 1975).

При экспериментальном колите у мышей уровень ИУК в сыворотке крови и колоректальной ткани понижается, а ее содержание (наряду с содержанием янтарной и глутаминовой кислот, а также глутамината) тесно связано с активностью воспалительного процесса (Shiomi Y. et al., 2011). Как и фенилуксусная кислота, индолуксусная кислота вследствие ее цитотоксичности также рассматривается как один из уремических токсинов (Vanholder R. et al., 2012).

Известно также, что индолуксусная кислота токсична для некоторых опухолевых клеток человека, в связи с чем рассматриваются возможности использования ИУК растительного происхождения (ауксина) для прицельной терапии злокачественных новообразований, например, меланомы, рака поджелудочной железы и рака мочевого пузыря (Rossiter S. et al., 2002; De Melo M.P. 2004; Jeong Y.M. et al., 2010).

В недавнем исследовании Qi Y. et al. (2012) показали, что при раннем половом созревании наблюдаются значимые изменения в уровне ИУК и ПГФУК в моче, и на этом основании сделали вывод, что раннее половое созревание может быть тесно связано с изменениями симбиотической микробиоты кишечника.

**Индолпропионовая кислота (ИПК)**, так же как и индолуксусная кислота, является метаболитом триптофана. Физиологические функции ее до сих пор не выяснены, однако в ряде работ сообщается о ее возможности предотвращать окислительный стресс, а также о потенциальном нейропротективном действии (Chyan Y.J. et al., 1999; Bendheim P.E. et al., 2002; Cheng X. et al., 2005; Karbownik M. et al., 2005, 2006; Hwang I.K. et al., 2009). Известна также способность ИПК подавлять рост *Legionella*



**Рис. 2.** Концентрации индолкарбоновых кислот в сыворотке крови больных целиакией, язвенным колитом и здоровых добровольцев по данным газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (в усл. ед.).

pneumophila, микроорганизма, этиологически связанного с болезнью легионеров (Mandelbaum-Shavit F. et al., 1991).

Спектр микроорганизмов, способных продуцировать ИПК, по всей видимости, ограничен представителями рода *Clostridia*, в том числе *Clostridium sporogenes* и *Clostridium cylindrosporum* (Elsden S.R. et al., 1976; Jellet J.J. et al., 1980; Wikoff W.R. et al., 2009). Косвенным подтверждением бактериального происхождения 3-индолпропионовой кислоты могут служить данные о снижении уровня ИПК у животных после назначения антибиотиков (Young S.N. et al., 1980). Прямое подтверждение микробного происхождения ИПК было получено в экспериментальном исследовании на мышах (обычных и безмикробных линий), результаты которого показали, что продукция индолпропионовой кислоты полностью зависит от микрофлоры кишечника и, в частности, от колонизации *Clostridium sporogenes*. ИПК обнаруживалась только в сыворотке крови обычных мышей и полностью отсутствовала в крови безмикробных мышей. Из 24 видов микроорганизмов, принадлежащих к различным типам бактерий (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*) и архей (*Methanobrevibacter smithii*), только *Clostridium sporogenes* был способен продуцировать ИПК в культуре (Wikoff W.R. et al., 2009).

В доступной нам литературе мы не нашли данных о содержании 3-индолпропионовой кислоты в крови пациентов с язвенным колитом и целиакией.

Анализ полученных нами данных показал достоверное повышение концентраций индолуксусной кислоты, как у больных язвенным колитом, так и у больных целиакией (1,86 усл. ед. и 1,33 усл. ед. соответственно vs. 0,51 усл. ед. у здоровых добровольцев; различия достоверны), что может быть обусловлено повышенной активностью клостридий, метаболизирующих ароматические аминокислоты, и согласуется с сопутствующим повышением уровня фенилуксусной и парагидроксифенилуксусной кислот в обеих группах больных (см. выше).

Выявленное значимое повышение уровня индолпропионовой кислоты у больных целиакией по сравнению с больными язвенным колитом и здоровыми лицами (1,93 усл. ед. vs. 0,46 усл. ед. и 0,70 усл. ед. соответственно; различия достоверны) может быть обусловлено возможной разницей в количестве/метаболической активности *Clostridium sporogenes* у больных целиакией и язвенным колитом и полностью согласуется с описанным выше снижением концентрации ФПК у пациентов с язвенным колитом.

**Дикарбоновые кислоты.** Из дикарбоновых кислот мы идентифицировали в сыворотке крови янтарную и фумаровую кислоты. Янтарная и фумаровая кислоты, наряду с щавелевоуксусной, лимонной и другими кислотами, являются интермедиатами в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), который служит универсальным конечным путем окисления углеводов, липидов и белков и играет ключевую роль в процессах глюконеогенеза, липогенеза и катаболизма азота. Фумаровая кислота также является одним из побочных продуктов цикла мочевины (цикла Кребса-Хензелейта), реакции которого протекают в клетках печени и обеспечивают преобразование азотосодержащих продуктов распада в мочевины.

**Янтарная кислота.** Основными бактериальными продуцентами янтарной кислоты в организме человека являются *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. cellulosilyticus*, *B. caccae*, *B. merdae*, *B. stercoris* и др.) (Robert C. et al., 2007; Shah H.N. et al., 2009), а также *Eggerthella lenta* (семейство *Coriobacteriaceae*, тип *Actinobacteria*), ранее известная как *Eubacterium lentum* (Белобородова Н.В. и соавт., 2011), которая в ряде случаев может быть причиной клинически выраженной бактериемии, в том числе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (Thota V.R. et al., 2011; Venugopal A.A. et al., 2012).

Из других представителей микробиоценоза кишечника человека янтарную кислоту способны производить *Paraprevotella clara* и *Paraprevotella xyliniphila* (семейство *Prevotellaceae*, тип *Bacteroidetes*) (Morotomi M. et al., 2009), ацетогенная бактерия *Marcovinbryantia formatexigens* (семейство *Lachnospiraceae*, тип *Firmicutes*), ранее известная, как *Bryantella Formatexigens* (Rey F.E. et al., 2010), *Ruminococcus champanellensis* (семейство *Ruminococcaceae*, тип *Firmicutes*) (Chassard C. et al., 2012). Некоторые микроорганизмы, например, *Phascolarctobacterium succinatutens*, недавно выделенная из фекалий здорового человека (семейство *Acidaminococcaceae*, тип *Firmicutes*), могут, в свою очередь, утилизировать янтарную кислоту, производимую другими кишечными бактериями, конвертируя ее в пропионовую кислоту путем декарбоксилирования (Watanabe Y. et al., 2012).

Определение концентрации янтарной кислоты в крови и других биологических жидкостях может иметь клиническое значение. Так, уровень янтарной кислоты (как и уровень молочной кислоты) в крови повышается при гипоксических состояниях, что дает возможность рассматривать этот показатель как один из возможных маркеров гипоксии (Komagomy-Hiller G. et al., 1997). При болезни Крона концентрация янтарной кислоты в сыворотке крови повышается, при язвенном колите повышается ее количество в просвете толстой кишки (Tamura K. et al., 1995; Inagaki A. et al., 2007), однако при этом может снижаться ее содержание в колоректальной ткани (Ooi M. et al., 2011). При экспериментальном колите у мышей уровень янтарной кислоты в сыворотке крови и колоректальной ткани (наряду с уровнем индолуксусной и глутаминовой кислот, а также глутамина) тесно связан с активностью воспалительного процесса (Shiomi Y. et al., 2011). При колоректальном раке выявлено снижение концентрации янтарной кислоты в моче (Qiu Y. et al., 2010).

**Фумаровая кислота.** Из бактерий кишечной микрофлоры фумаровую кислоту, так же как и янтарную, производят представители рода *Bacteroides* (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*) и вышеупомянутая *Eggerthella lenta*, однако в гораздо меньших (в десятки раз) количествах (Белобородова Н.В. и соавт., 2011), поэтому, скорее всего, основным источником фумаровой кислоты в тканях и жидкостях организма являются не микроорганизмы, а эндогенные метаболические процессы (цикл Кребса и цикл Кребса-Хензелейта).

При воспалительных заболеваниях кишечника (как при язвенном колите, так и при болезни Крона) уровень фумаровой кислоты в сыворотке крови повышается, а содержание ее в ткани толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и колоректальным раком может снижаться (Ooi M. et al., 2011; Chan E.C. et al., 2009).

В настоящем исследовании было выявлено достоверное повышение уровня янтарной кислоты в сыворотке крови, как при язвенном колите, так и при целиакии, по сравнению со здоровыми добровольцами (в 2,8 и 1,5 раза соответственно; в обоих случаях различия достоверны) (рис. 3). Уровень фумаровой кислоты у больных обеих групп также повышался (в 2,1 и 2,6 раза соответственно; различия достоверны). Интересно, что соотношение концентраций янтарной и фумаровой кислот у больных язвенным колитом, целиакией и здоровых добровольцев значимо различалось (11,3, 4,9, и 8,4 соответственно), что может быть обусловлено различной направленностью метаболических процессов в каждой из групп. Поскольку в цикле трикарбоновых кислот фумаровая кислота образуется из янтарной, то повышенная утилизация янтарной кислоты, сопровождающаяся снижением ее концентрации, может приводить к повышению концентрации фумаровой кислоты и наоборот.

Дополнительное применение метабиотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) в течение 4 недель на фоне ба-

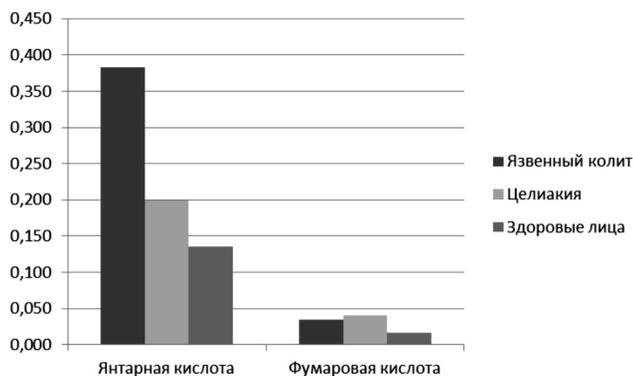


Рис. 3. Концентрации янтарной и фумаровой кислот в сыворотке крови больных целиакией, язвенным колитом и здоровых добровольцев по данным ГХ-МС (в усл. ед.).

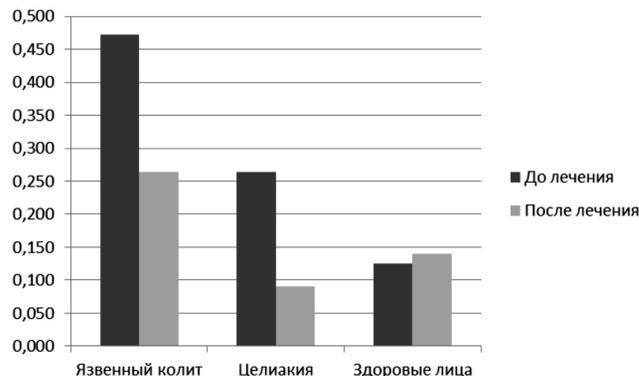


Рис. 4. Динамика концентрации янтарной кислоты в сыворотке крови у больных и здоровых лиц на фоне приема масляной кислоты (бутирата) и инулина (в усл. ед.).

зисной терапии приводило, наряду с улучшением клинической симптоматики и показателей микробиоценоза, к достоверной нормализации уровня янтарной кислоты, как у больных язвенным колитом, так и у пациентов с целиакией (в обоих случаях различия достоверны). Уровень янтарной кислоты в сыворотке крови у здоровых лиц на фоне приема масляной кислоты и инулина не изменялся (рис. 4). Побочных эффектов при применении масляной кислоты и инулина не наблюдалось.

Количественная оценка состояния микробиоценоза выявила достоверное устранение анаэробного дисбаланса (снижение доли бактериоидов, связанных с хроническим воспалением, что отражалось в уменьшении соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* до нормальных значений (< 80), повышение доли некультивируемых бутират-продуцирующих бактерий (примерно в 1,5 раза) и уменьшение количества условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*/*vulgaris*, *Staphylococcus aureus*) в подгруппах пациентов с язвенным колитом и целиакией (2b и 3b), дополнительно получавших метабиотик (бутират + инулин). Стоит отметить, что повышение доли бутират-продуцирующих бактерий, играющих ключевую роль в энергетическом обеспечении кишечного эпителия, а также положительная динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема масляной кислоты и инулина наблюдались и в группе практических здоровых лиц (рис. 5).

Обсуждая полученные данные, следует подчеркнуть, что продукция янтарной кислоты представителями микробиоты кишечника в настоящее время рассматривается как потенциальный фактор их вирулентности. Так, например, было показано, что *Bacteroides fragilis* могут вырабатывать янтарную кислоту в количествах, способных ингибировать так называемый респираторный (окислительный) взрыв в нейтрофильных лейкоцитах за счет снижения внутриклеточного pH (Rotstein O.D. et al., 1987). В исследовании Abdul-Majid K.B. et al. (1997) янтарная кислота бактериального происхождения подавляла бактерицидную активность нейтрофилов. Роль янтарной кислоты в повреждении слизистой оболочки при экспериментальном колите у крыс была показана Fukui S. et al. (1997). Введение янтарной кислоты при этом сопровождалось снижением кровотока в слизистой оболочке толстой кишки и инфильтрацией полиморфноядерных клеток, способных генерировать свободные радикалы кислорода (супероксидные радикалы), играющие значимую роль в развитии воспалительного процесса. В другом исследовании Ariake K. et al. (2000) подтвердили, что янтарная кислота, продуцируемая представителями рода *Bacteroides* (особенно *B. caccae*), может выступать в роли ulcerогенного фак-

тора при экспериментальном колите у мышей. Уровень янтарной кислоты в фекалиях мышей с колитом при этом был повышен. Shiomi Y. et al. (2011), в свою очередь, выявили достоверное снижение уровня янтарной кислоты в ткани толстой кишки у мышей с экспериментальным колитом, вызванным декстраном сульфата натрия (DSS-колит), что, по мнению авторов, может быть связано с повреждением слизистой оболочки кишечника янтарной кислотой. В сыворотке крови мышей с DSS-колитом уровень янтарной кислоты незначительно снижался (на 7-й день исследования), восстанавливаясь при этом к 10-му дню до нормальных значений.

В японском экспериментальном исследовании было показано, что в отличие от короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), стимулирующих пролиферацию эпителиальных клеток кишечника, янтарная кислота достоверно ингибирует пролиферацию колоноцитов и уменьшает размер крипт (Inagaki A. et al., 2007). С учетом имеющихся данных о накоплении янтарной кислоты в толстой кишке у больных язвенным колитом (Tamura K. et al, 1995), авторы предположили, что ингибирующий эффект янтарной кислоты в отношении пролиферации эпителия толстой кишки может быть непосредственно связан как с развитием язвенного колита, так и с ухудшением течения этого заболевания.

Назначение пребиотических продуктов на основе проросшего ячменя в экспериментальных исследованиях на животных (на модели рака толстой кишки и при экспериментальном колите) приводит к достоверному снижению продукции янтарной кислоты и повышению продукции таких КЖК, как масляная. По мнению авторов, снижение продукции сукцина-та связано с изменениями микробиоценоза толстой кишки под

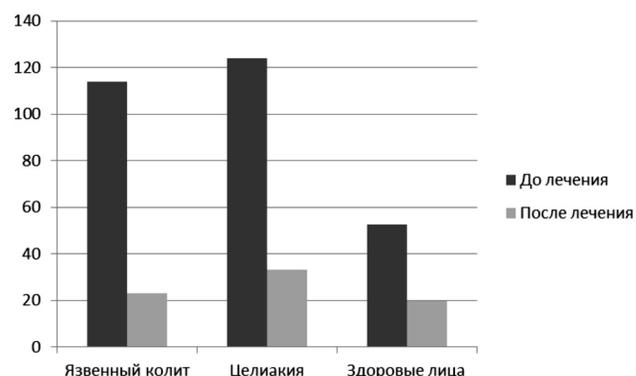


Рис. 5. Динамика соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* на фоне приема бутирата и инулина (во всех случаях различия достоверны).

действием пребиотика, в частности, с уменьшением количества *Bacteroides* spp., вырабатывающих янтарную кислоту (Kanauchi O. et al., 2008; Komiyama Y. et al., 2011). Ранее проведенные клинические исследования показали, что назначение пребиотиков на основе проросшего ячменя достоверно снижает индекс клинической активности у пациентов с активным язвенным колитом и пролонгирует ремиссию при язвенном колите (Kanauchi O. et al., 2003; Hanai N. et al., 2004).

И наконец, в одном из последних экспериментальных исследований было установлено, что янтарная кислота микробного происхождения (источником ее могут служить грамотрицательные кишечные бактерии, например, бактероиды, *Escherichia coli*, *Salmonella*) является не чем иным, как провоспалительной сигнальной молекулой, индуцирующей интерлейкин-1 $\beta$  через протеин HIF-1 $\alpha$  (Tannahill G.M. et al., 2013).

**Полиненасыщенные и насыщенные жирные кислоты.** Из группы полиненасыщенных жирных кислот нами были идентифицированы линолевая и арахидоновая кислоты, из группы насыщенных – пальмитиновая кислота.

**Линолевая кислота** является одной из незаменимых (эссенциальных) жирных кислот и относится к классу омега-6-полиненасыщенных жирных кислот. Основным источником линолевой кислоты – жиры (как животные жиры, так и растительные масла), поступающие с пищей. Косвенно это подтверждается тем фактом, что уровень таких жирных кислот, как линолевая и пальмитиновая, коррелирует с содержанием животных и растительных жиров в пище (Uusitalo L. et al., 2011).

Биомедицинское значение линолевой кислоты заключается в том, что она участвует в синтезе арахидоновой кислоты (и, таким образом, некоторых простагландинов), а также в формировании фосфолипидов клеточных мембран. Повышенное потребление линолевой кислоты, связанное с диетическими рекомендациями, возможно, уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

С другой стороны, линолевая кислота является прекурсором ряда окисленных биологически активных метаболитов, 9- и 13- гидроксиктадекадиеновых кислот и 9- и 13-оксооктадекадиеновых кислот (9- и 13-HODE и 9- и 13-охоODE), с которыми связывают некоторые патологические состояния, например, болезнь Альцгеймера и неалкогольный стеатогепатит (Ramsden C.E. et al., 2012). Кроме того, ряд авторов указывают на роль линолевой кислоты в развитии системного воспаления (опосредованно через синтез провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты и/или ингибирование синтеза противовоспалительных эйкозаноидов из эйкозапентаеновой кислоты и/или докозагексаеновой кислоты). Так, например, в европейском исследовании «случай–контроль», включившем оценку характера питания у 203193 человек в возрасте 30–74 из Великобритании, Швеции, Дании, Германии и Италии, было показано, что повышенное потребление линолевой кислоты с пищей более чем в 2 раза повышает риск развития язвенного колита (Tjonneland A. et al., 2009). Однако среди здоровых лиц систематический анализ результатов рандомизированных клинических исследований не выявил повышения уровня маркеров воспаления в связи с повышенным употреблением линолевой кислоты (Johnson G.H. & Fritsche K., 2012), а исследование, проведенное в Японии, показало, что повышенное потребление линолевой кислоты (а не только альфа-линолевой кислоты, относящейся к классу омега-3-полиненасыщенных жирных кислот), напротив, связано с уменьшением уровня маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (Poudel-Tandukar K. et al., 2009).

Кроме линолевой кислоты вместе с молочной и мясной пищей в организм человека поступает и конъюгированная линолевая кислота (КЛА), являющаяся продуктом процессов био-

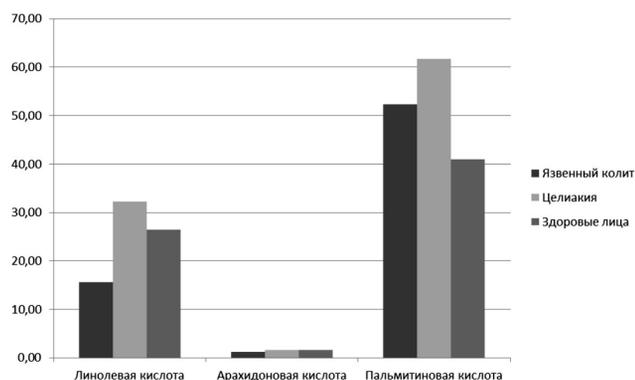
гидрогенизации, протекающих в рубце жвачных животных (Banni S., 2002). Кроме того, КЛА содержится в яйцах, некоторых видах грибов и растительных маслах (в минимальных количествах). Некоторые представители микробиоты кишечника человека (например, молочнокислые бактерии, такие как *Lactobacillus plantarum*), а также пробиотические штаммы (например, VSL#3, содержащий *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* и *Streptococcus thermophilus*) способны производить КЛА из линолевой кислоты (Ogawa J. et al., 2005; Bassaganya-Riera J. et al., 2012). Стоит отметить, что продукция КЛА и бактериоцинов пробиотическими штаммами рассматривается сегодня как один из основных механизмов их терапевтического и профилактического действия (O'Shea E.F. et al., 2012). В экспериментальных исследованиях было показано, что конъюгированная линолевая кислота обладает потенциальным антиканцерогенным, антиатерогенным и, возможно, иммуномодулирующим действием (Aydin R., 2005), а также рядом других положительных эффектов, затрагивающих функции печени, метаболизм глюкозы и окислительный стресс (Dilzer A. & Park Y., 2012).

**Арахидоновая кислота** также относится к классу омега-6-полиненасыщенных жирных кислот, но не является незаменимой, поскольку может синтезироваться в организме из линолевой кислоты. Арахидоновая кислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран (например, клеток печени, мозга, мышечных волокон), а также является прекурсором эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов) и одним из ключевых посредников воспаления. В организм человека арахидоновая кислота поступает преимущественно с пищей (мясомолочные продукты, яйца) или синтезируется из линолевой кислоты.

**Пальмитиновая кислота** является насыщенной жирной кислотой и входит в состав большинства растительных масел и животных жиров. Это первая жирная кислота в организме человека, синтезируемая в процессе липогенеза. Наряду с глюкозой, насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая и стеариновая) являются основными субстратами для синтеза АТФ, т.е. для обеспечения клеток энергией (Тершина Е.В., 2007). В организм пальмитиновая кислота поступает с пищей или синтезируется эндогенно. Повышенное потребление пальмитиновой кислоты, по данным ВОЗ, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Технический отчет ВОЗ № 916, 2003). Данные о продукции пальмитиновой кислоты микроорганизмами в кишечнике человека в доступных нам литературных источниках отсутствуют.

Пул свободных жирных кислот крови образован в основном пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и арахидоновой кислотами. Изменение концентраций этих кислот наблюдается при различных хронических заболеваниях. Так, повышенный уровень арахидоновой и пальмитиновой кислот в сыворотке крови наблюдался при колоректальном раке (Ma Y. et al., 2010). При раке поджелудочной железы содержание арахидоновой кислоты в плазме крови повышалось (Urayama S. et al., 2010), а содержание пальмитиновой кислоты снижалось (Nishiumi S. et al., 2010). При раке печени уровень пальмитиновой кислоты в сыворотке крови повышался.

При воспалительных заболеваниях кишечника концентрации жирных кислот, как полиненасыщенных, так и насыщенных, в крови изменяются в зависимости от активности процесса и нозологической формы. Так, при активном язвенном колите концентрация пальмитиновой кислоты в плазме крови достоверно повышалась, в то время как концентрации линолевой и арахидоновой кислот не изменялись (Esteve-Comas M. et al., 1992). У больных с неактивным язвенным колитом (фаза ремиссии) уровень всех этих кислот (линолевой, арахидоно-



**Рис. 6.** Концентрации линолевой, арахидоновой и пальмитиновой кислот в сыворотке крови больных язвенным колитом, целиакией и здоровых добровольцев по данным ГХ-МС (в усл. ед.).

вой и пальмитиновой) в плазме крови был достоверно выше, чем в контрольной группе здоровых лиц. При болезни Крона наблюдались аналогичные изменения за исключением повышения уровня пальмитиновой кислоты. Результаты этих исследований позволили авторам сделать вывод о повышенном биосинтезе исследуемых кислот при воспалительных заболеваниях кишечника (Esteve-Comas M. et al., 1993).

Относительно недавнее исследование, напротив, продемонстрировало достоверное снижение уровня линолевой и арахидоновой кислот в плазме крови детей с язвенным колитом и болезнью Крона, связанное с активностью заболевания и обусловленное, по мнению авторов, малабсорбцией и мальдигестией, характерными для детей, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (Socha P. et al., 2005).

В настоящем исследовании было выявлено достоверное снижение уровня линолевой кислоты в сыворотке крови больных язвенным колитом по сравнению с больными целиакией и здоровыми лицами (на 41–52%). Концентрация арахидоновой кислоты в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом также была несколько снижена по сравнению с больными целиакией и здоровыми лицами (на 21–23%), однако различия не были достоверными. Уровень пальмитиновой кислоты в группах больных язвенным колитом и целиакией был достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев (в 1,28 и 1,51 раза соответственно) (рис. 6).

Полученные нами данные не противоречат результатам опубликованных ранее исследований. Выявленные изменения в пуле указанных жирных кислот в крови больных язвенным колитом и целиакией, скорее всего, не связаны с нарушениями микробиоценоза. Причиной снижения уровня линолевой и арахидоновой кислот при язвенном колите может быть недостаточное поступление этих кислот с пищей. Повышение уровня пальмитиновой кислоты в группах больных целиакией и язвенным колитом, в свою очередь, может быть обусловлено повышением эндогенного синтеза данной кислоты, связанного с аутоиммунным воспалением, характерным для обоих заболеваний.

### Заключение

Метаболический профиль сыворотки крови и других биологических образцов (возможно, ограниченный рядом соединений, таких как КЖК, фенилкарбоновые, индолкарбоновые, дикарбоновые, оксикарбоновые кислоты, некоторые аминокислоты и др.), а также отдельные высокоинформативные метаболиты (например, янтарная кислота) могут рассматриваться,

по нашему мнению, как потенциальные биомаркеры активности, тяжести течения и прогноза при хронических заболеваниях кишечника, ассоциированных с нарушениями микробиоценоза (например, язвенного колита или целиакии), а исследование их уровня в динамике, в свою очередь, может служить косвенным методом оценки эффективности препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на микробиоту кишечника и метаболические процессы (пробиотики, пребиотики, метабиотики, кишечные антисептики и антибиотики).

Применение метабиотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) на фоне базисной терапии месалазином у больных язвенным колитом и на фоне безглютеновой диеты у пациентов с целиакией улучшает клиническую симптоматику, метаболический профиль сыворотки крови, и показатели микробиоценоза, достоверно устраняя анаэробный дисбаланс, повышая долю бутират-продуцирующих бактерий, играющих значимую роль в снабжении колоноцитов энергией, и нормализуя патологически повышенный уровень янтарной кислоты, связанной с воспалением.

*По вопросам использованной авторами литературы обращайтесь в редакцию.*

### **Serum metabolome features in ulcerative colitis and celiac disease based on gas chromatography-mass spectrometry**

**Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T.**

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia*

### **Abstract**

*Metabolomics is the emerging science of measurement and analysis of metabolome – the complete set of low molecular weight compounds in a cell, tissue, organ or whole organism. One of the aims of metabolomics is to research the response of an organism to a pathophysiological insult by measuring the concentrations of small molecule metabolites in biofluids and tissues and its dynamics. Intestinal microbiota is most probably involved in the development and maintenance of autoimmune inflammation in ulcerative colitis and celiac disease. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) of serum generates comprehensive metabolic profiles, reflecting integrated human (systemic) and gut microbial metabolism which may be altered in disease states. The aim of this study was to investigate GC-MS-based serum metabolomic profiles in UC and CD patients. Serum metabolomic profiles were collected from 75 individuals: 20 patients with mild-moderate active UC, 35 CD patients, and 20 healthy controls (HC). We characterized 84 serum metabolites by use GC-MS. 18 metabolites at least have a combined (human + microbial) origin. In serum of UC patients, phenylacetic acid (PAA), 4-hydroxyphenylacetic acid (4-HPAA), 3-indolylacetic acid (IAA), succinic acid (SA) and fumaric acid (FA) were the metabolites most prominently increased, whereas 3-phenylpropionic acid (PPA) was significantly decreased. Serum of CD patients showed significant increases in IAA, 3-indolepropionic acid (IPA), SA and FA. Increased serum levels of succinic acid suggest its possible damaging effect on intestinal mucosa especially in ulcerative colitis. Orally administered butyrate + inulin as supplement to mesalazine in UC or gluten free diet in CD was effective in reducing disease activity with a marked improvement of serum metabolomic profiles (including SA reduction) and gut microbiota in both diseases. There were no any adverse events.*

**Key words:** butyrate, celiac disease, inulin, metabiotics, metabolome, metabolomics, ulcerative colitis.

# Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника

Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, Е.В. Сказываева, С.В. Иванов, И.В. Лапинский

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: tkachenko@mail.ru

## Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к функциональным заболеваниям, при которых патогенез развития симптомов не может быть объяснен органическими причинами. Согласно современным представлениям, СРК является психосоциальным расстройством с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленным или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия.

СРК считается одним из самых распространенных заболеваний внутренних органов. Среди взрослого населения 10–20% лиц имеют соответствующие симптомы СРК. По результатам большинства эпидемиологических исследований женщины страдают этим недугом приблизительно в 2 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст – от 24 лет до 41 года. Симптомы СРК продолжают в течение долгого времени, могут накладываться на другие функциональные расстройства и порой серьезно ухудшают качество жизни. Высокая частота заболевания и поражение лиц наиболее трудоспособного возраста определяют существенную клиническую и социальную значимость этого синдрома.

В патогенезе СРК рассматриваются следующие факторы: измененная моторика ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг – кишка», вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, психосоциальные расстройства, последствия перенесенных кишечных инфекций.

Нарушение моторики различных отделов ЖКТ при СРК, по-видимому, возникает как универсальная реакция нервно-мышечного аппарата пищеварительной трубки на воздействие различных этиопатогенетических факторов. Полагают, что повышение сократительной активности мышечного слоя кишечной стенки связано с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата. Увеличение интенсивности стимулов, часто наблюдаемое у больных с СРК, а также дисмоторные нарушения и повышение висцеральной чувствительности приводят к тому, что физиологические процессы ощущаются пациентом и проявляются в виде абдоминальных болей. Особое значение в развитии СРК имеют гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез, или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже – дистонический гипо- или акинез.

Для установления диагноза СРК используются критерии диагностики Римского консенсуса III (2006 г.), которые включают: наличие рецидивирующей боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, с началом симптомов не менее 6 месяцев, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула.

Согласно Римским критериям III и с учетом Бристольской шкалы форм кала, предлагается разделять пациентов с СРК на следующие группы: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный тип СРК. У одного и того же больного различные подтипы СРК могут варьировать на протяжении болезни.

В настоящее время не существует эффективной схемы лечения СРК. Важными составляющими в лечении данной патологии являются нормализация образа жизни, режима и характера питания, психотерапия. Для лечения СРК используются различные группы препаратов: спазмолитики, слабительные, противодиарейные препараты, про- и пребиотики, антидепрессанты. Схемы лечения СРК не стандартизированы и нет единого алгоритма лечения разных форм СРК. Считается, что это обусловлено проблемой поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата и связано с недостаточной изученностью, сложностью патофизиологии СРК и многообразием клинических проявлений.

Но, тем не менее, некоторые препараты, среди которых большое значение имеют препараты висмута, являются перспективными в отношении использования в комплексной терапии СРК.

Еще в средние века соли висмута начали использовать для лечения ран, кожных заболеваний, в косметологии. С XVIII века препараты висмута применяются для лечения гастроуденальных заболеваний и инфекций, вызванных спирохетами. В основе эффекта препаратов висмута лежит их способность образовывать на поверхности слизистой оболочки защитные пленки, особенно с поврежденными денатурированными белками. Кроме того, препараты висмута обладают противовоспалительной, антибактериальной активностью и некоторым сосудосуживающим действием. Исторически соли висмута использовались как сильное вяжущее средство и активно применялись для лечения различного рода диарей. На вооружении у медиков имелось большое разнообразие солей висмута: субнитрат, субкарбонат, субгалат, тарtrat и субсалицилат, однако активность их была неодинаковой. Проведенные исследования с разными препаратами висмута продемонстрировали, что эти соли по-разному действуют и накапливаются в организме. Так, если для коллоидного субцитрата висмута необходимо всего 8 мг/л для достижения минимальной подавляющей концентрации, то неколлоидного субцитрата висмута потребуется в 2 раза больше, а при использовании субнитрата висмута для тех же целей его необходимо будет взять в 16-кратном количестве.

Среди средств, обладающих антибактериальным эффектом, трикалия дицитрат висмута стал одним из первых препаратов, которые начали успешно использовать для лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Другие известные висмутосодержащие препараты могут использоваться в схемах лечения болезней, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, однако эффективность их крайне низка. При увеличении же дозировки этих препаратов с целью повышения эффективности проводимой

терапии возможно развитие осложнений, присущих висмутосодержащим препаратам.

Эффективность использования трикалия дицитрата висмута в эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, наличие у него антибактериального действия, обволакивающих и вяжущих свойств, послужило поводом к использованию данного препарата у пациентов с патологией кишечника. Эффективность трикалия дицитрата висмута у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и СРК была продемонстрирована в ряде клинических исследований.

В связи с вышеизложенным в проводимой научно-исследовательской работе изучалась клиническая эффективность препарата «Новобисмол» (действующее вещество – висмута трикалия дицитрат), который назначали пациентам с СРК по смешанному типу. Оценивалось влияние исследуемого препарата на динамику клинических симптомов, лабораторные показатели, моторику ЖКТ, психоэмоциональные показатели и качество жизни. Препаратом сравнения был выбран комбинированный препарат на основе альверина цитрата, клиническая эффективность и безопасность которого была доказана в ряде клинических испытаний лекарственных средств у репрезентативного количества пациентов с СРК.

### Цель исследования

Целью данного исследования явилось определение эффективности использования висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол»), назначаемого для лечения пациентов с СРК по смешанному типу.

### Материалы и методы исследования

Исследование эффективности висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол») проводилось в гастроэнтерологической клинике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

В исследование были включены 20 пациентов, у которых был установлен диагноз СРК по смешанному типу при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов составил (36,4 ± 4,9) года. Распределение пациентов по полу: мужчин – 9, женщин – 21.

Пациенты получали лечение висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол»), который назначали по 1 та-

блетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь в течение трех недель.

У пациентов, находящихся под наблюдением, наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией были: гастродуоденит – у 6 (20%), гипертоническая болезнь – у 5 (16%).

Всем включенным в исследование пациентам были проведены следующие обследования:

- оценка выраженности гастроинтестинальных жалоб, связанных с течением СРК, с использованием опросника (уделялось большое внимание характеру гастроэнтерологических жалоб, частоте и качеству стула);

- копрограмма: по общепринятой методике проводилось исследование кала пациентов, полученного утром в день исследования. Оценивали выраженность амилореи, креатореи, стеатореи в баллах по трехбалльной шкале;

- оценка качества жизни пациента с помощью опросника SF-36. Количественная оценка проводилась по следующим показателям: Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее состояние здоровья (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH).

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS 17.0 (SPSSInc., США). Вследствие выраженных отличий распределения анализируемых вариационных рядов от нормального распределения для анализа данных были использованы непараметрические статистические критерии. Для оценки эффекта курсового приема исследуемого препарата был использован парный критерий Вилкоксона, с помощью которого проводилось сравнение исходных и конечных величин оцениваемых признаков (дизайн исследования не предполагал необходимости использования контрольной группы при данном статистическом анализе, так как присутствовал только один системно действующий фактор – прием исследуемого препарата – при отсутствии других факторов, которые могли бы оказать сколько-нибудь значимое влияние на изучаемые в динамике показатели).

Таблица 1. Частота встречаемости клинических проявлений СРК до и после курса приема препарата «Новобисмол»

Жалобы	Частота встречаемости, кол-во пациентов (%)	
	Начало лечения	Окончание лечения
<b>Гастроинтестинальные жалобы</b>		
Вздутие живота	13 (65%)	2 (10%)
Урчание в животе	8 (40%)	4 (20%)
Схваткообразные боли в животе	12 (60%)	4 (20%)
Боли по ходу толстой кишки	14 (70%)	6 (30%)
Натуживание при дефекации	14 (70%)	9 (45%)
Отрыжка воздухом	8 (40%)	3 (15%)
Чувство тяжести в эпигастрии	10 (50%)	4 (20%)
<b>Общие жалобы</b>		
Общая слабость	6 (30%)	0 (0%)
Недомогание	9 (45%)	2 (10%)
Сонливость	6 (30%)	4 (20%)
Повышенная раздражительность	7 (35%)	4 (20%)
Частые изменения настроения	6 (30%)	6 (30%)

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни пациентов с СРК по смешанному типу после курса приема висмута трикалия дицитрата

Шкала качества жизни	Значение показателя		Значимость различий, p
	Начало лечения	Окончание лечения	
GH (общее состояние здоровья)	63	75	p < 0,05
PF (физическое функционирование)	78	86	p > 0,05
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	65	83	p > 0,05
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	74	87	p > 0,05
SF (социальное функционирование)	56	60	p > 0,05
BP (интенсивность боли)	78	85	p > 0,05
VT (жизненная активность)	60	72	p < 0,05
MH (психическое здоровье)	63	75	p < 0,05

Оценка эффективности проводимого лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») проводилась по следующим показателям: исчезновению субъективных клинических симптомов, динамике показателей качества жизни.

#### Результаты исследования и обсуждение

У включенных в исследование пациентов с СРК по смешанному типу наиболее распространенными жалобами были боли по ходу толстой кишки (у 14 пациентов), необходимость в сильном натуживании при дефекации (у 14 пациентов), вздутие живота (у 13 пациентов) и схваткообразные боли в животе (у 12 пациентов). Частота встречаемости клинических проявлений СРК до и после курса приема висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол») представлена в табл. 1.

Для оценки выраженности болевого синдрома пациенты оценивали степень абдоминального дискомфорта по ВАШ от 1 до 10 баллов, где наибольшее количество баллов соответствовало наибольшему абдоминальному дискомфорту. До начала терапии среднее значение данного показателя составило  $(5,5 \pm 1,7)$  балла, после окончания курса лечения –  $(3,8 \pm 1,0)$  балла, снижение степени абдоминального дискомфорта было статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

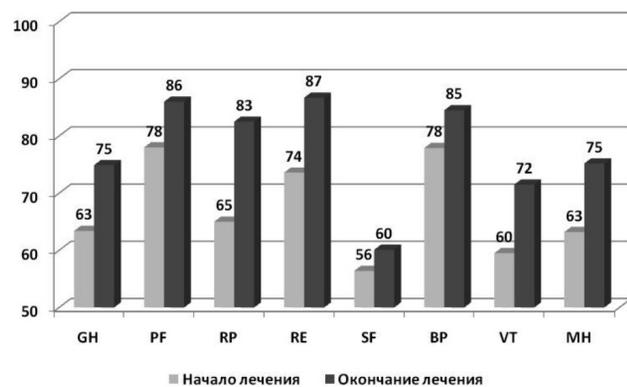


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни у пациентов с СРК по смешанному типу. По оси абсцисс – шкалы качества жизни, по оси ординат – количество баллов.

Таким образом, после курса лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») наблюдалась значительная редукция клинических проявлений СРК: уменьшилась выраженность болевого синдрома и снизилась частота встречаемости как гастроинтестинальных, так и общих жалоб.

При копрологическом исследовании кала у отдельных пациентов была выявлена либо креаторея, либо стеаторея. После курса лечения отмечено снижение частоты нарушений переваривания.

До начала терапии у подавляющего большинства пациентов с СРК по смешанному типу показатели шкал качества жизни находились на среднем уровне.

Показатели качества жизни включенных в исследование пациентов до и после курса лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») представлены в табл. 2 и на рис. 1.

После курса лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни, при этом статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) были обнаружены в динамике показателей шкал общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья.

#### Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол»), назначаемого в течение трех последовательных недель внутрь по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетке на ночь при лечении больных с СРК по смешанному типу.

Применение исследуемого препарата привело к положительному клиническому эффекту у всех наблюдаемых пациентов: уменьшилась выраженность болевого синдрома, снизилась частота встречаемости как гастроинтестинальных, так и общих жалоб. На фоне лечения висмута трикалия дицитратом наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни, при этом статистически значимые различия были обнаружены в динамике показателей шкал общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья. Следует отметить благоприятную динамику психоэмоционального статуса пациентов, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной тревожности, личностной тревожности и уменьшением проявлений депрессивных состояний.

## Выводы

- Препарат «Новобисмол» оказывает положительное влияние на клиническую картину заболевания у пациентов с СРК.
- Препарат «Новобисмол» способствует гармонизации ритмичности сокращений верхних отделов ЖКТ.
- При использовании препарата «Новобисмол» у больных с СРК улучшаются показатели качества жизни, психоэмоциональное состояние.
- Препарат «Новобисмол» имеет хорошую переносимость, безопасен, может быть рекомендован для применения у больных с СРК.
- Схема лечения, которая может быть рекомендована при СРК для достижения клинического эффекта, – курс приема препарата «Новобисмол» в течение трех недель по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетка на ночь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Agreus L., Talley N.J., Svardsudd K. et al.* Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: The value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 142–151.
2. *Brandt L.J. et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (Suppl. 1). – S1S35.
3. *Camilleri M., Spiller R.C.* Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – London: W.B. Saunders, 2002.
4. *Chadwick V., Chen W., Shu D. et al.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1778–1783.
5. *Crowell M.D.* Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 141, No. 8. – P. 1285–1293.
6. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.
7. *Drossman D.A.* The physician-patient relationship // *Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders* (Ed. E. Corazziari). – Milano, 2000. – P. 133–139.
8. *Efskind P.S., Bernklev T., Vatn M.H.* A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 463–468.
9. *Ford A.C., Spiegel B.M.R., Talley N.J. et al.* Small intestinal bacterial over-growth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1279–1286.
10. *Ford A.C. et al.* Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – P. a2313.
11. *Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al.* Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2009. – Vol. 58, No. 3. – P. 367–378.
12. *Hungin A.P., Chang L., Locke G.R. et al.* Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. Vol. 21. – P. 1365–1375.
13. *IBS Management Guidelines 2009 What Your Doctor Knows About Treating IBS* By Barbara Bradley Bolen, Ph.D., About.com Guide Updated December 05, 2011.
14. *Kalantar J.S., Locke G.R., Zinsmeister A.R. et al.* Familial aggregation of irritable bowel syndrome: A prospective study // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1703–1707.
15. *Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L.* Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1987. – Suppl. 130. – P. 77–80.
16. *Lembo A.J., Neri B., Tolley J. et al.* Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 834–842.
17. *Liu W.Z., Xiao S.D., Shi Y. et al.* Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 317–322.
18. *Llorca P.M., Chereau I., Bayle F.J. et al.* Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review // *Eur. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 17, No. 3. – P. 129–138.
19. *McCallum R.W.* The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract // In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility.* *Experta Medica*, 1989. – P. 28–31.
20. *McKernan D.P., Gaszner G., Quigley E.M. et al.* Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 33, No. 9. – P. 1045–1052.
21. *National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care.* Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61).
22. *Niaz S.K., Sandrasegaran K., Renny F.H. et al.* Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption // *JR Coll. Physicians Lond.* – 1997. – Vol. 31. – P. 53–56.
23. *Poynard T., Naveau S., Mory B. et al.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 355–361.
24. *Poynard T., Naveau S., Mory B. et al.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8, No. 5. – P. 499–510.
25. *Riedl A., Schmidtman M., Stengel A. et al.* Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis // *J. Psychosom. Res.* – 2008. – Vol. 64. – P. 573–582.
26. *Roghani H.S., Massarrat S., Pahlawanzadeh M.R. et al.* Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 709–712.
27. *Segura A.M., Gutierrez O., Otero W. et al.* Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 1997. – Vol. 11. – P. 529–532.
28. *Spiegel B.M., Farid M., Esrailian E. et al.* Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, No. 4. – P. 848–858.
29. *Spiller R. et al.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1770–1798.
30. *Thabane M., Kottachchi D., Marshall J.K.* Systematic review and meta-analysis: Incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 535–544.
31. *Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al.* Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut.* – 1999. – Vol. 45 (Suppl. 2). – P. II43–47.
32. *Unge P.* Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 215 (Suppl. 215). – P. 74–81.
33. *Wang W.H., Wong B.C., Lam S.K.* Pooled analysis of *Helicobacter pylori* eradication regimens in Asia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1007–1017.
34. *Wittmann T., Feher A., Rosztoczy A. et al.* Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // *Orv. Hetil.* – 1999. – Vol. 140, No. 9. – P. 469–473.
35. *Xiao S.D., Liu W.Z., Hu P.J. et al.* High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 311–315.
36. *Абдулхаков Р.А., Гриневич В.Б., Иваников И.О. и др.* Схемы тройной терапии язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата «Де-Нол» (Результаты мультицентрового исследования) // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2000. – Том X, № 2. – С. 26–30.
37. *Смулевич А.Б., Иванов С.В.* Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты эглонила (сульпирида) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2000. – № 3. – С. 6–8.
38. *Шентулин А.А., Полуэктова Е.А.* Синдром раздраженного кишечника / Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практических врачей (под ред. В.Т. Ивашкина). – М.: Литтерра, 2003. – С. 521–530.

# Влияние селективных M<sub>3</sub>-холинолитиков на функциональное состояние слизистой оболочки кишечника

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов, А.И. Орос

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

*Уточнение биохимических процессов, сопровождающих большинство функциональных заболеваний органов пищеварения, в том числе кишечника, позволило по-новому оценить подходы к терапии данной нозологии. Установленная провоспалительная активность M<sub>3</sub>-холиновых рецепторов указывает на возможность использования их селективных блокаторов в качестве эффективных спазмолитических и противовоспалительных средств. Применение гиосцина бутилбромида (препарата «Бускопан®») в суточной дозировке 60 мг в течение 6 недель позволило достоверно быстрее купировать болевой абдоминальный синдром у пациентов с СРК по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.*

**Ключевые слова:** M<sub>3</sub>-холиновые рецепторы, функциональные заболевания кишечника.

На кишечный эпителий возложено выполнение огромного количества функций. Эпителиальные клетки должны быть защищены от переваривающего действия желудочного сока и секрета поджелудочной железы, механического повреждения содержимым кишечника, а также выполнять барьерную функцию и препятствовать проникновению в кровь вредоносных агентов. Кишечный эпителий обладает способностью элиминировать из организма некоторые вредные вещества, в частности соли тяжелых металлов, мочевины, выполняя дезинтоксикационную функцию. Таким образом, кишечный эпителий кроме основной функции – пищеварительно-всасывающей, осуществляет также экзо- и эндокринную секрецию, барьерно-защитную и выделительную функции. Закономерно, что слизистая оболочка кишечника испытывает огромное напряжение даже в условиях нормального функционирования органов системы пищеварения. При развитии же патологических процессов одним из весьма важных вопросов является необходимость поддержания нормального функционального состояния эпителиальной оболочки кишечника. В связи с этим рассматривалось влияние различных лекарственных препаратов, традиционно используемых в гастроэнтерологической практике, на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Антихолинергические препараты в течение многих лет использовались для снижения желудочной секреции. Однако появление более мощных секретолитических препаратов: H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов и ингибиторов протонной помпы, в значительной степени повлияло на почти полное исключение холинолитических препаратов из гастроэнтерологического арсенала. Однако сравнительный анализ этих трех групп антисекреторных препаратов: H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов, ингибиторов протонной помпы и селективных холинолитических препаратов позволил установить, что только у последней группы имеющийся секретолитический эффект не сопровождался одновременным снижением муцинообразующей функции слизистой желудка [1]. Кроме того, длительное использование селективных M<sub>3</sub>-холинолитиков у пациентов с хроническими obstructive pulmonary diseases (ХОБЛ) позволило выявить ряд положительных эффектов, оказываемых этой группой препаратов на слизистые оболочки дыхательных путей.

Так, наличие MAP-киназной активности у M<sub>3</sub>-холиновых рецепторов обусловило необходимость изучения воздействия холинолитических препаратов на пролиферативную активность эпителия (рис. 1). Первоначально была выявлена повышенная экспрессия мускариновых M<sub>1</sub>- и M<sub>3</sub>-рецепторов на структурных клетках дыхательных путей больных ХОБЛ [3]. Активация M<sub>3</sub>-рецепторов не только вела к констрикции бронхов, но и потенцировала пролиферацию гладких мышц бронхов. Эффект был опосредован Gq-белками M<sub>3</sub>-мускариновых рецепторов (активируют фосфатидилинозитол-3-киназу – PI3K) и ингибирующим фосфорилированием гликогенсинтазы киназы-3 (GSK-3). Холинергическая стимуляция мускариновых рецепторов усиливала экспрессию генов провоспалительных факторов в гладких мышцах и клетках эпителия: IL-6, IL-8, циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, и урокиназы активатора плазминогена. Кроме того, в дальнейшем установлено протеинкиназа С-зависимое увеличение нуклеарного фактора NF-κB, оказывающего пролиферативный эффект. На фоне провоспалительного эффекта стимуляция мускариновых рецепторов привела к митогенному эффекту, сопровождающемуся снижением дифференцировки клеток. Закономерным следствием длительной блокады M<sub>3</sub>-рецепторов было не только достижение спазмолитического эффекта, но и предупреждение ремоделирования бронхиальных путей, а также значимый противовоспалительный эффект (рис. 2).

Следующей моделью для изучения системных эффектов мускариновых рецепторов стал желудочно-кишечный тракт. Исследованию подверглись пациенты с синдромом раздра-

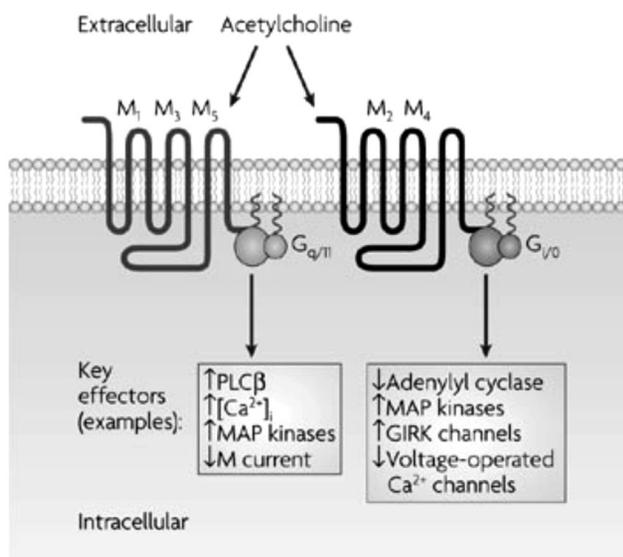


Рис. 1. Внутриклеточные эффекты M-ацетилхолиновых рецепторов.

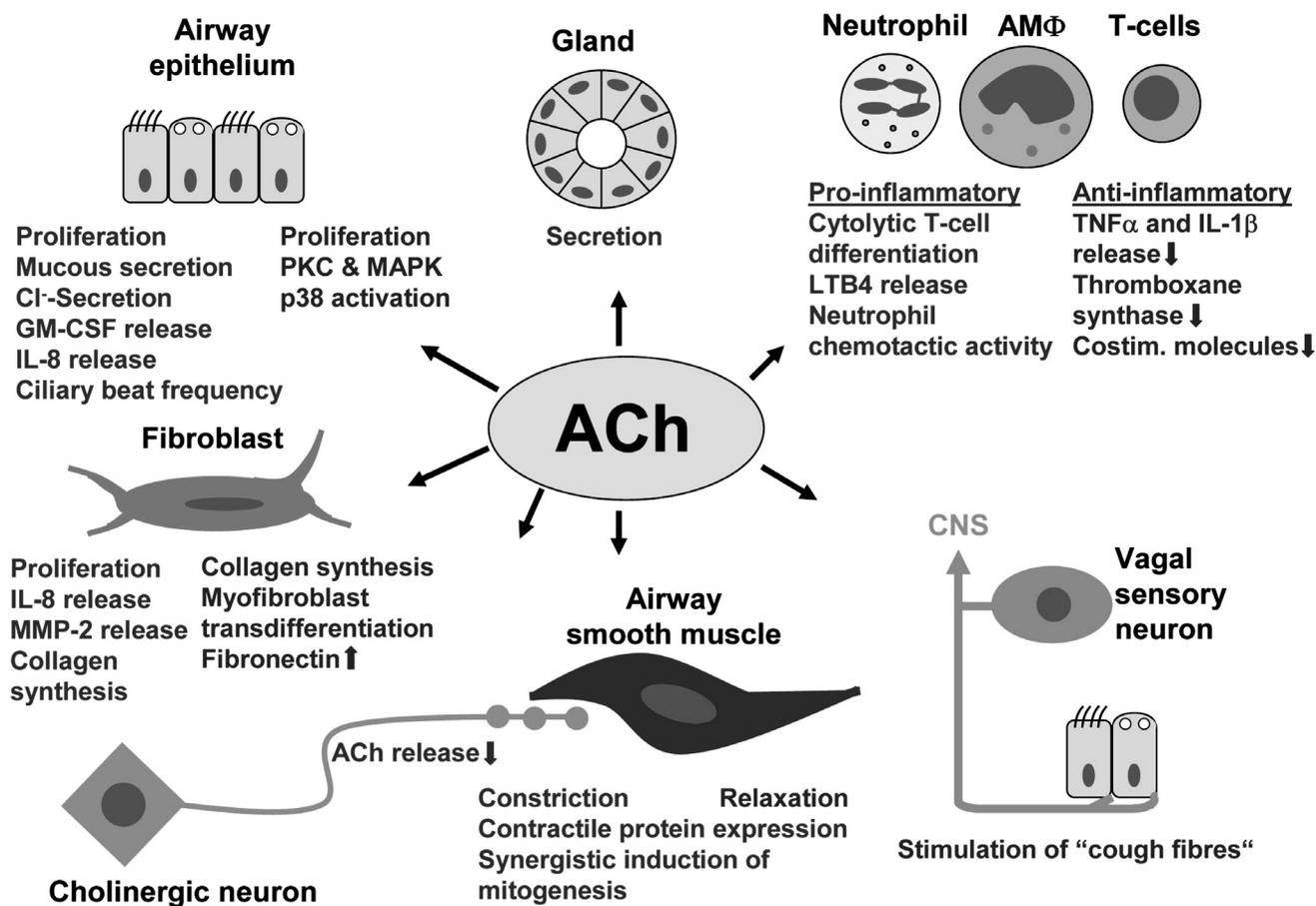


Рис. 2. Системные эффекты М-ацетилхолиновых рецепторов на бронхиальный эпителий.

женного кишечника (СРК). У пациентов с СРК было выявлено достоверное увеличение NF-κB-зависимой протеолитической активности биоптата слизистой оболочки толстой кишки по сравнению с пациентами группы контроля (рис. 3). При этом введение ингибитора NF-κB приводило к нормализации протеолитической активности. У мышей введение супернатантов биопсии кишечника от больных СРК вызывало явления гипералгезии (повышенное реагирование на боль) и аллодинии (снижение болевого порога), которые купировались применением ингибиторов сериновых протеаз и ингибитором

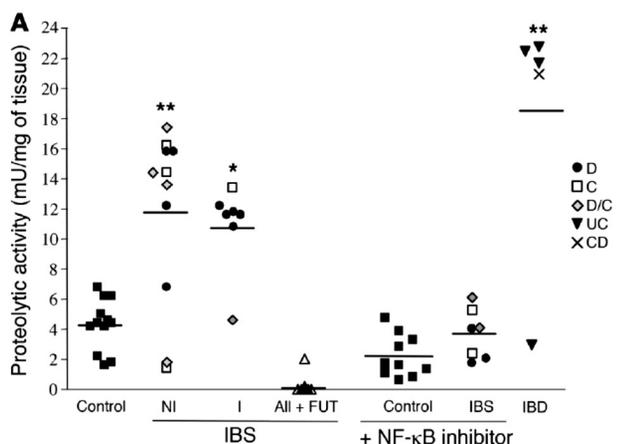


Рис. 3. NF-κB-зависимая протеолитическая активность биоптата слизистой оболочки толстой кишки у пациентов группы контроля (Control) и больных СРК (IBS).

NF-κB [5]. В случае, когда наблюдались пациенты с постинфекционной формой СРК, данные изменения расценивались как остаточные воспалительные изменения. В то же время у ряда пациентов отсутствовала связь с кишечной инфекцией в анамнезе. Для данной категории пациентов была установлена связь психотравмирующих факторов с провоспалительной активностью супернатантов, а также увеличением экспрессии М<sub>3</sub>-холиновых рецепторов [6]. Использование селективных М<sub>3</sub>-холинолитиков позволяло не только устранять болевой синдром за счет спазмолитического эффекта, но и добиваться уменьшения активности провоспалительных процессов, а также снижения гиперчувствительности кишечной стенки [7].

Анализ результатов собственных исследований основан на наблюдения за 82 пациентами с синдромом раздраженного кишечника (СРК), средний возраст которых составил (34,9±4,6) года – (32,1±4,1) года у мужчин и (36,6±3,3) года у женщин. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В основную группу вошли 48 пациентов, в комплексной терапии которых использовался гиосцина бутилбромид (препарат «Бускопан®») в суточной дозировке 60 мг, длительность терапии составила 6 недель. В контрольной группе 34 пациента вместо гиосцина бутилбромида получали плацебо.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург.

Использование гиосцина бутилбромида у данной категории пациентов позволило в течение 2 недель достичь купирования болевого абдоминального синдрома и метеоризма (рис. 4, 5). В группе контроля этот показатель был достоверно хуже.

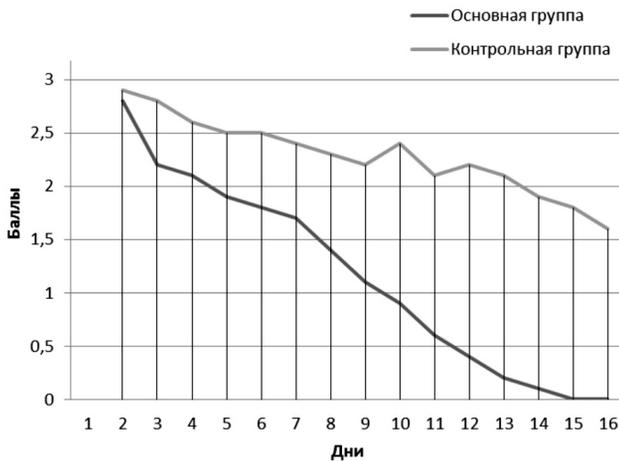


Рис. 4. Динамика болевого синдрома у пациентов в основной и контрольной группах.

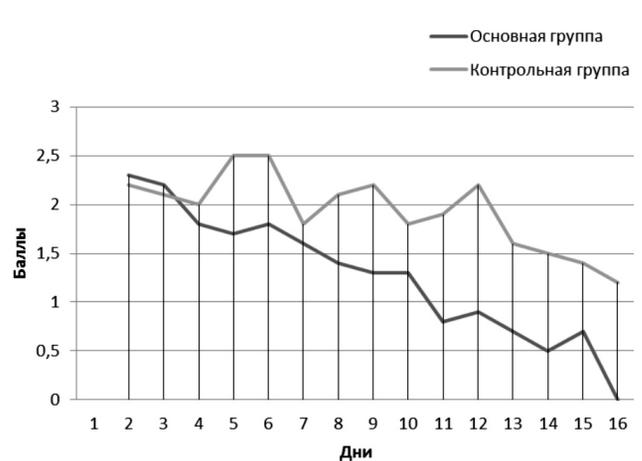


Рис. 5. Динамика метеоризма у пациентов в основной и контрольной группах.

Следует отметить, что состояние гиперсенситивности у пациентов с СРК сохраняется еще в течение 3–4 недель после купирования клинической симптоматики. Применение гиосцина бутилбромида в течение 6 недель позволило снизить частоту рецидивирования в течение года на 42,3% по сравнению с группой контроля.

**Вывод**

Гиосцина бутилбромид (препарат «Бускопан®») оказывает благоприятное физиологичное воздействие на секреторную и моторную функции ЖКТ, а также способен эффективно устранять их нарушения. Выявленные противовоспалительные и антимитогенные эффекты открывают новые горизонты для длительного использования данной группы препаратов с целью восстановления процессов репарации и дифференцировки эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника.

**Effect of muscarinic M<sub>3</sub>-selective anticholinergic agents on the functional state of intestinal mucosa**

Grinevich V., Sas E., Kravchuk Iu., Efimov O., Oros A. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**Abstract**

Specification of the biochemical processes accompanying most of the functional diseases, including gut functional disorders, allowed us to estimate in a new way approaches to the therapy of this nosologic units. Detecting of pro-inflammatory activity of M<sub>3</sub>-cholinergic receptors indicates that their selective blockers possibly can be used as effective antispasmodic and anti-inflammatory agents. Administration of hyoscine butylbromide (Buscopan®) in a daily dose of 60 mg within 6 weeks allowed significantly faster achieving of abdominal pain syndrome release in patients with IBS, in comparison with the placebo group.

**Key words:** functional disorders, gut, M<sub>3</sub>-cholinergic receptors.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Stanley M., Chernish M.D., Bernard D. et al. The effect of a new anticholinergic drug, heteronium bromide, on basal gastric secretion // The American Journal of Digestive Diseases. – 1985. – Vol. 10, Issue 8. – P. 697–704.
2. Kummer W., Lips K.S., Pfeil U. The epithelial cholinergic system of the airways // Histochem. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 130, No. 2. – P. 219–234.
3. Kolahian S., Gosens R. Cholinergic Regulation of Airway Inflammation and Remodelling // Journal of Allergy. – 2012. – Vol. 1. – P. 69–78.
4. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. // British Journ. of Pharmacology. – 2008. – Vol. 154, No. 8, P. 1558–1571.
5. Cenac N., Andrews C.N. et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, No. 3. – P. 636–647.
6. Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H. et al. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 11. – P. 1689–1694.
7. Wotta D.R., Wattenberg E.V., Langason R.B. et al. M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> and M<sub>5</sub> muscarinic receptors stimulate mitogen-activated protein kinase // Pharmacology. – 2008. – Vol. 56, No. 4. – P. 175–186.
8. Resende R.R., Adhikari A. Cholinergic receptor pathways involved in apoptosis, cell proliferation and neuronal differentiation // Cell Communication and Signaling. – 2009. – Vol. 7. – P. 8–20.

# Радиационные (лучевые) поражения кишечника

В.А. Бурковская

Сибирский ГМУ (кафедра терапии ФПК и ППС), Томск

*Радиационные поражения кишечника – одна из серьезных проблем на стыке дисциплин гастроэнтерологии и онкологии. Лучевые поражения кишечника имеют различные уровни, диапазон патологических изменений – от катаральных до некротических, соответствующие клинические проявления. Более тяжелое течение характерно для радиационного поражения толстой кишки с возможным развитием осложненных форм. В практике врачей наиболее часто встречаются дистальные формы в виде проктита и проктосигмоидита. Разные топические уровни поражения кишечника определяют выбор соответствующего лечебного комплекса с обязательным использованием противовоспалительных препаратов месалазина. При лечении проктита и проктосигмоидита обязательным является применение местных форм месалазина в виде свечей и микроклизм соответственно. В комплексной терапии радиационного колита в качестве колопротективного и пребиотического средства патогенетически обосновано применение комплексного препарата масляной кислоты и инулина.*

**Ключевые слова:** бутират, закофальк, инулин, месалазин, радиационные поражения кишечника, радиационный колит, радиационный энтерит, салофальк.

В основе терапевтического использования ионизирующего излучения лежит принцип летального повреждения опухоли с учетом переносимости воздействия излучения окружающими опухоль тканями для сохранения их жизнеспособности. Лучевая терапия применяется как метод радикального лечения, дополнения к хирургическому вмешательству либо химиотерапии и с паллиативными целями. Более 60% онкологических больных подвергаются лучевой терапии. Современные источники излучения высоких энергий (бетатрон, линейный ускоритель) меньше повреждают нормальные ткани, чем гамма- и рентгенотерапевтические аппараты, однако полностью избежать повреждающего действия соседних с опухолью тканей или расположенных над ней, а также отдаленных, особо чувствительных систем и органов (кроветворные области, богатые лимфоидными тканями, нервными рецепторами) невозможно.

Отрицательное действие лучевой терапии на организм часто сказывается в виде лучевых реакций и лучевых повреждений окружающих опухоль здоровых тканей и органов, попавших в зону облучения. Под лучевыми реакциями понимают временные, обычно самостоятельно проходящие функциональные изменения, а под лучевыми повреждениями – уже стойкие функциональные и структурные изменения в окружающих опухоль здоровых тканях и органах, попавших в зону облучения. Различают местные и общие реакции и повреждения – последствия лучевого лечения.

Лучевое поражение кишечника развивается у больных онкологического профиля, получающих лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости, включая опухоли малого таза, мочеполовой системы, лимфатических узлов, ретроперитонеальных новообразований. Радиационные поражения кишечника встречаются у 3–17% онкологических больных, получающих подобную терапию [1]. Лучевая болезнь или лучевые повреждения ряда органов, в том числе и кишечника, развиваются при применении ядерного оружия, нарушении правил техники безопасности и проявлении халатности при работе с источниками ионизирующего излучения [2].

Первое клиническое сообщение о повреждении кишечника после радиотерапии злокачественного новообразования было сделано в 1917 г. K. Franz и J. Orth. По мере расширения сферы использования лучевой терапии число ее осложнений возрастало. Это заставило включить патологию в МКБ: K.52.0 Радиационный (лучевой) колит и гастроэнтерит.

## Классификации

Лучевые повреждения кишечника классифицируют ([3]):

- по срокам их проявления,

- по локализации (распространенности),
- по степени тяжести, отражающей характер патологических изменений стенки кишки,
- по осложнениям.

Наибольшей чувствительностью к облучению обладает эпителий тонкой кишки, поэтому радиационный энтерит встречается несколько чаще, чем радиационный колит, но последний протекает более тяжело: для тонкой кишки доза, превышающая лучевую толерантность (устойчивость к воздействию повреждающих факторов), в среднем составляет 35 Гр, для толстой – 40–50 Гр [1]. Превышение этих доз приводит к лучевым гастроэнтериту и колиту. Чаще всего поражение тонкой и толстой кишки сочетается, но нередко отмечается лишь сегментарное поражение кишечника (сегментарное поражение тонкой кишки, лучевой проктит, лучевой сигмоидит и т.д.).

*Классификация лучевых повреждений кишечника, приведенная М.С. Бардычевым и А.Ф. Цыбом [4]:*

- I. По срокам: ранние, поздние.
- II. По локализации: ректиты, ректосигмоидиты, энтероколиты.
- III. По характеру патологического процесса: катаральные, эрозивно-десквамативные, инфильтративно-язвенные, некрозы стенки кишки.
- IV. Осложненные формы: ректовагинальные, ректовезикальные свищи; рубцовые стенозы кишки.

В зависимости от времени возникновения и продолжительности течения поражения также подразделяют на острые и хронические [5].

Предлагаются другие классификация. Иногда явные симптомы лучевого поражения кишечника могут отсутствовать, в других случаях в кишечнике могут появиться неспецифические воспалительные изменения по типу энтерита, колита, а иногда возможно развитие отдаленных последствий, возникающих через много лет после воздействия лучевой радиации. В связи с этим выделяют ранние и поздние лучевые поражения кишечника.

В настоящее время в большинстве радиологических центров используется классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC, 1995), дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов [6].

– *Ранние лучевые поражения* – развиваются в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 мес (100 дней) после нее (это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток).

– Поздние лучевые поражения – развиваются после указанного срока.

Можно встретить следующее деление лучевых поражений [7]:

- поражение острое: до 6 недель, многие изменения могут быть обратимы;
- поражение подострое: от 6 недель до 6 месяцев;
- поражение хроническое: от 6 месяцев до 20 лет, изменения, как правило, необратимы.

Оценку степени тяжести поздних лучевых поражений можно производить по четырехуровневой классификации ЦНИРРИ Минздрава РФ [6]:

- катаральные;
- эрозивно-десквамативные;
- язвенные;
- свищевые.

Классификация лучевых повреждений прямой кишки на основании ректоскопических проявлений (Sherman) [8, 9]:

- локальная эритема и телеангиэктазия, рыхлость слизистой;
- язвы с сероватым трудно отделяемым струпом на фоне гиперемии и отека слизистой оболочки;
- стриктура плюс проктит и изъязвление слизистой;
- стриктура на фоне язвенного проктита и ректовагинальный свищ или кишечная перфорация.

#### Патогенез

**Проявления ранних (острых) лучевых поражений кишечника** [1, 3, 5]

– Острые – возникают сразу после облучения, сопровождаются нарушением пролиферации и созревания эпителия в сочетании с уменьшением митозов клеток крипт. Механизм возникновения повреждений кишечника под действием ионизирующего излучения – это, прежде всего, его влияние на эпителий слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, который очень чувствителен к лучевому воздействию. Цитотоксическое действие ионизирующего излучения приводит к десквамации и переходящей атрофии эпителиальных клеток слизистой оболочки.

– Непосредственное действие облучения: формируется неспецифическое воспаление слизистой и подслизистого слоя (отек, гиперемия, клеточная инфильтрация (в виде выраженной нейтрофильной инфильтрации), геморрагии), при массивном облучении вовлекается и мышечная пластинка слизистой оболочки. Происходит усиленная гибель энтероцитов и колоноцитов. Облучение способствует подавлению пролиферации клеток в криптах, что приводит к укорочению и обнажению ворсинок [3]. В результате нарушаются процессы пристеночного пищеварения и всасывания пищевых ингредиентов и воды, моторная функция кишечника [1, 3, 4].

– Острые повреждения могут иметь катаральный, эрозивно-десквамативный, инфильтративно-язвенный и некротический тип поражения стенки кишки. Усугубляет повреждение кишечной стенки внедрение бактерий в некротическую ткань, которое увеличивается по мере ухудшения кровоснабжения.

– Особенно тяжело протекают радиационные проктиты и проктосигмоидиты [1].

– Действие повторных доз радиации зависит от продолжительности облучения и стадии клеточного обновления эпителия крипт. Установлено, что эпителиальные клетки особенно радиочувствительны в G1-постмитотической фазе и резистентны – в поздней S-синтетической [10]. Для восстановления процессов регенерации эпителия слизистой оболочки кишечника при фракционном облучении большое значение имеет длительность интервалов между облучениями [10].

– Если радиационная доза невелика, пролиферация эпителиальных клеток восстанавливается довольно быстро, и начинается постепенное восстановление нормальной структуры слизистой оболочки через 2–4 нед после облучения [3, 5].

**Проявления поздних лучевых поражений кишечника, хроническое поражение** [1, 3, 5, 11, 12, 13]

Частота хронических радиационных поражений кишечника зависит от суммарной дозы облучения. При дозе облучения 45 Гр она составляет около 5% и возрастает до 50% при повышении дозы облучения до 65 Гр. Если облучению предшествует химиотерапия и хирургическая операция, то риск возникновения лучевого поражения кишечника возрастает в 3–5 раз [5, 14].

– Возникают спустя несколько месяцев (4–12 мес) и лет после лучевого воздействия.

– Эндотелиальные клетки артериол в подслизистом слое могут набухать, отслаиваться от базальной мембраны и в конечном итоге подвергаться некрозу. В интима находят большие пенные клетки, которые, по мнению некоторых исследователей, считаются важным диагностическим признаком лучевого поражения сосудов у человека [10].

– Эндотелий артериол реагирует пролиферацией, и прогрессирующий облитерирующий эндартериит мелких сосудов (гиалиноз, тромбоз микрососудов) кишечника ведет к хронической ишемии и трофическим нарушениям с развитием фиброзирование подслизистого слоя и собственной мышечной пластинки тонкой и толстой кишок. Недостаточность микроциркуляции вследствие лучевых васкулитов, представляющая наибольшую опасность, чаще возникает в сигмовидной и прямой кишке.

– Следствие – развитие пенетрирующих язв и некрозов стенки кишечника, осложняющихся кровотечением и перфорацией, абсцессами и фистулами.

– Отмечается активация фибробластов, соединительная ткань подвергается гиалинозу, в развитии которого участвуют и гладкомышечные клетки. Разрастание рубцовой ткани в стенке приводит к образованию рубцовых стенозов [10].

– Атрофия слизистой вызывает нарушение процессов всасывания, способствуя появлению диареи и признаков синдрома мальабсорбции [5].

– Карцинома кишки является поздним и относительно редким проявлением ее лучевого поражения [10].

#### Клиника

##### Острые поражения

– Возникают через 10–14 дней после начала облучения и стихают через несколько дней после его окончания.

– Лучевая диарея развивается главным образом в связи с уменьшением реабсорбции желчных кислот поврежденной слизистой оболочкой подвздошной кишки, что ингибирует реабсорбцию воды толстой кишкой [10]. Нарушение абсорбции желчных кислот способствует как диарее, так и стеаторее. Реактивное воспаление слизистой оболочки тонкой кишки сопровождается расстройством мембранного пищеварения, синдромом избыточного бактериального роста.

– Схваткообразные боли в животе, может быть тошнота, рвота, снижение аппетита, обильный водянистый стул, вздутие, урчание, переливание, стеаторея, синдром мальабсорбции, похудание.

– Тяжелее протекают лучевые проктиты и проктосигмоидиты. Колитический синдром – боли в животе, расстройства стула, слизь в каловых массах, кровотечения, тенезмы [11].

##### Хроническое поражение [3, 5]

Отсутствие острых, ранних признаков поражения кишечника не гарантирует от появления поздних, индуцированных облучением его изменений. Частота поздних кишечных проявлений лучевой терапии составляет примерно 10% [10].

*Латентный период* – 6–12 мес (даже лет – до 31 года) после прекращения облучения [10].

– Течение напоминает ХВЗК [15, 16, 17].

*Поражение тонкой кишки:*

– Коликообразные боли в животе, обусловленные частичной тонкокишечной непроходимостью.

– Тошнота, рвота, признаки нарушения всасывания различной степени при обширном поражении тонкой кишки, дефицит массы тела.

*Лучевой колит:*

– Боль, диарея, снижение аппетита и постоянная тошнота, дефицит массы тела, слизь и кровь в кале.

– Возможно образование свищей, межкишечных абсцессов и спаек.

*Лучевой проктит:*

– Постоянные боли в левой подвздошной области и в прямой кишке.

– Частый стул небольшими порциями, тенезмы, гематохезия.

– У ряда больных – участки стенозирования в подвздошной, сигмовидной и прямой кишке с развитием симптомов частичной кишечной непроходимости и развитием запора [10, 17, 18].

Между тазовыми органами и органами брюшной полости возможно *формирование свищей*. В подобных случаях возникают такие симптомы, как мутные влажлившие выделения, пневматурия и быстрое появление непереваренной пищи в жидком стуле. Абсцессы обычно локализуются в малом тазе и могут привести к перитониту и сепсису [4, 13, 18, 19].

Может пройти бесследно.

**Диагноз лучевой энтеропатии и лучевого колита**

– **Факт радиационного воздействия**

– **Доказательство вовлечения тонкой кишки:** дыхательные тесты на нарушение всасывания лактозы, гликохололатов, тесты на всасывание D-ксилозы и витамина В<sub>12</sub>, расстройств абсорбции жира с определением жира в фекалиях.

– **Рентгенологическое исследование**

На ранних стадиях лучевого энтерита может обнаруживаться кишечная непроходимость, отек слизистой оболочки тонкой кишки, расширение и гипотония кишечных петель. Обширный отек приводит к утолщению и выпрямлению складок слизистой оболочки, появлению в ней неровных выступов. При хроническом лучевом энтерите и энтероколите наряду с отеком слизистой оболочки находят признаки нарушения всасывания, разъединение кишечных петель и выраженную секрецию в просвет кишки. Прогрессирующий фиброз способствует сужению, фиксации, трубчатости, потере эластичности сегментов кишечника, в которых слизистая оболочка иногда практически отсутствует. Подобная рентгенологическая картина напоминает болезнь Крона или ишемическое сужение. Функциональная тонкокишечная непроходимость может быть и без механического препятствия в просвете кишки из-за нарушения ее двигательной активности [10].

Рентгенологически обнаруживают изменения и толстой кишки, чаще ректосигмоидального ее отдела, который нередко сужен, выпрямлен, некоторые его сегменты лишены гаустр, что напоминает хронический язвенный или гранулематозный колит. В ряде случаев в толстой кишке отмечают изъязвления, свищевые ходы в тазовые органы, фиброз ее стенки [10].

Рентгенологические исследования кишечника (пассаж бариевой взвеси по кишечнику, ирригоскопия, компьютерная томография с контрастированием кишечника) позволяют выявить в острой фазе отек, неровность слизистой, зернистость, в хронической – утолщение стенок, рубцовые сужения, стриктуры, свищи, появление новообразований [1].

– **Эндоскопическое исследование [3, 5]**

В толстой кишке:

• Гранулематозные поражения слизистой оболочки;

• **Поражение острое:**

– гиперемия слизистой оболочки ограниченного или разлитого характера, ее отечность, явления эрозивно-геморрагического характера и часто выявляются телеангиоэктазии, легкая контактная кровоточивость [11, 20];

– участки ишемического некроза;

– язвы с подрывными краями и гнойно-некротическим тканевым детритом на дне. Дискретные изъязвления выявляются приблизительно у 10% пациентов и обычно располагаются на передней стенке прямой кишки (примерно на расстоянии 5 см от заднего прохода) [15].

• **Поражение отсроченное** – множественные эрозии и язвы, фиброз стенки и развитие рубцовых изменений, стриктуры, свищи, атрофия слизистой, формирование метаплазии (злокачественного перерождения) слизистой и т.д. [1, 4, 10, 11, 12, 13, 19]. Как правило, радиационно-индуцированный рак прямой кишки выявляется у больных, получивших суммарную очаговую дозу облучения на область малого таза более 65 Гр, через 10–30 лет (в среднем через 20 лет) после окончания лучевой терапии, диагностируется уже в запущенной стадии заболелания и имеет весьма неблагоприятный прогноз [21, 22].

• У больных с радиационным энтеритом развивается гипорегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, характеризующаяся атрофией покровного эпителия, отсутствием зон регенерации в криптах. Глубина крипт меньше, чем в норме. При лучевом колите могут быть язвенно-деструктивные изменения с развитием сужений.

– **Гистологическая диагностика [1, 23, 24]**

– Наличие участка гиалиноза в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе.

– Эктазии капилляров с гиалинозом стенок.

– Наличие облитерирующего эндартериита мелких артерий и артериол в подслизистой основе со скоплением в ней фибробластов.

– Неспецифические изменения: воспаление по типу острого или хронического в виде отека и воспалительной инфильтрации собственной пластинки, иногда с примесью эозинофилов, язвы, геморрагии, крипт-абсцессы. Количество митозов и количество бокаловидных клеток уменьшается, крипты деформированы, поверхностный эпителий слущивается.

– Могут встречаться участки склероза слизистой и подслизистой оболочки.

**Магнитно-резонансная томография** незаменима для диагностики межкишечных абсцессов, определения локализации перфорации, определения участков злокачественного перерождения, а также при спаечном процессе и ряде других осложнений, трудно поддающихся диагностике остальными методами исследования, в том числе и эндоскопической лапароскопии.

**Эндоскопическая лапароскопия** используется только в тех случаях, когда другими методами исследования не удается выявить причину осложнений, часто она предшествует оперативному лечению.

**Мезентериальная ангиография и колоноскопия.** Поражение артериол с ишемическими изменениями подтверждает патологический процесс радиационного генеза [10].

**Дифференциальный диагноз**

Дифференциальная диагностика не представляет трудности, если имеются сведения о предшествующей лучевой болезни и облучениях. Поздние лучевые поражения создают дифференциально-диагностические проблемы. Существенное значение имеет также биопсия тонкой кишки.

При лучевом энтерите следует провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями тонкой кишки, протекающими с нарушениями всасывания. В отличие от заболеваний с первичными нарушениями всасывания (целиакия, неклассифицируемая и коллагеновая спру), для которых характерна гиперрегенераторная атрофия, при радиационном энтерите наблюдается гипорегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки [14].

При лучевых поражениях ободочной и прямой кишок дифференциальный диагноз проводят с язвенным колитом, болезнью Крона и опухолями.

### Лечение

Лечение радиационных поражений кишечника сходно с лечением язвенного колита и болезни Крона [1, 5, 13, 25, 26].

### Диета

Пища должна содержать повышенное количество белков (100–120 г/сут) и достаточное количество жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ и в то же время быть механически и химически щадящей, не содержать грубой растительной клетчатки, консервированных продуктов, копченостей, разнообразных приправ, изделий из сдобного теста. Исключают или ограничивают молоко и молочные продукты в связи с частой лактазной недостаточностью.

В тяжелых случаях прибегают к парентеральному или энтерально-зондovому питанию. При тяжелом течении заболевания, сопровождающемся синдромом мальабсорбции, обезвоживанием, белковой и витаминной недостаточностью, электролитными нарушениями, назначают внутривенную инфузию 1,5–2 л жидкости в сутки, в том числе солевые растворы (ацесоль, трисоль и др.), одновременно вводят витамины, препараты калия, кальция, а при нарушениях белкового обмена – ретаболил, альбумин, смеси аминокислот (аминостерил, нутрамин, альвезин, аминокфузин и др.) [1, 10, 13].

### Базисная терапия [5, 15, 18, 25]:

– **глюкокортикостероиды** (внутрь и местно – клизмы, пена);

– **препараты 5-АСК** (внутрь и местно).

Базисное лечение лучевых поражений кишечника должно носить длительный и упорный характер.

**Глюкокортикостероиды** считаются самыми эффективными средствами при тяжелых и среднетяжелых формах поражений. Основной механизм их действия – ингибирование высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов, блокирование пролиферации Т-хелперов, снижение количества циркулирующих моноцитов, что приводит к уменьшению количества тканевых макрофагов [3, 15, 18, 25, 26]. Как средства выбора широко применяют преднизолон и метилпреднизолон. Преднизолон внутрь назначают при лучевых поражениях кишечника различной тяжести в дозе 0,5–1 мг/кг веса с последующим снижением дозы. При необходимости возможно начало курса лечения с внутривенного введения системных стероидов в течение 7 дней (метилпреднизолон 500 мг/сут или преднизолон до 200 мг/сут внутривенно или гидрокортизона натрия гемисукцинат 400 мг/сут) с последующим переходом на их пероральный прием.

В качестве поддерживающей терапии после гормонального лечения или вместо него, что нередко бывает более предпочтительным, применяют **препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)** [15, 18, 25, 26, 28, 29].

Механизм действия 5-АСК (месалазина):

- ингибирование липооксигеназного и циклооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты;
- торможение синтеза и освобождения простагландинов, лейкотриенов;

– ингибирование функции нейтрофильных гранулоцитов – миграции, дегрануляции, фагоцитоза и образования свободных токсичных кислородных радикалов;

- торможение синтеза фактора, активирующего тромбоциты;
- антиоксидантное действие;

– подавление образования цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, образование рецепторов ИЛ-2;

– активация  $\gamma$ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- $\gamma$ ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника.

Препараты 5-АСК не являются равнозначными при различных уровнях поражения.

Препарат с замедленным освобождением «по времени» – это таблетки, содержащие *микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (пентаса)*. Месалазин выделяется уже при pH > 1, и высвобождение начинается уже в желудке. В толстой кишке активно около 50–60% месалазина. Поэтому препараты месалазина с высвобождением «по времени» являются препаратами выбора для поражения именно тонкой кишки и верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Доза пентасы – до 4 г/сут в несколько приемов, поддерживающая – до 2 г/сут.

В таблетках *сульфасалазина* активное вещество защищено покрытием, устойчивым к действию желудочного сока. Распад происходит в *толстой кишке* под действием бактериальных азоредуктаз на 5-АСК (месалазин) и сульфонамидную группу – сульфапиридин (не обладает противовоспалительной активностью и отвечает за весь спектр побочных явлений сульфасалазина). Поэтому длительные курсы лечения могут провоцировать развитие лейкопении и даже агранулоцитоза, гемолитической и мегалобластной анемии, гепатита и панкреатита, транзиторного бесплодия мужчин и т.д. Сульфасалазин может не метаболизироваться при нарушении микробиотоза кишечника. Дозы сульфасалазина могут варьировать от 3 до 4 г в сутки, поддерживающая доза – 2 г.

Таблетки месалазина с *покрытием из эудрагита S* (месакол, асакол). При растворении оболочки таблетки (толстая кишка, pH > 7) происходит высвобождение 5-АСК в просвет толстой кишки. Однако у целого ряда даже здоровых людей (до 25%) pH ни в одном отделе ЖКТ не достигает уровня 7, тогда как уровень pH достигает 6 у 90% людей уже в подвздошной кишке. Кроме того, при воспалительных процессах отмечается дополнительное закисление среды кишечника: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается, и его может быть недостаточно для полного растворения оболочки таблетки из эудрагита S, в результате они могут быть малоэффективны у четверти пациентов с воспалением в толстой кишке.

Препараты месалазина с кишечнорастворимой пленочной оболочкой из эудрагита L (*салофальк в таблетках*) с pH-зависимым контролируемым высвобождением активной субстанции при pH > 6,0, начиная с терминального отдела подвздошной кишки, применяются при лечении *илеоцекальной и толстокишечной форм ВЗК*.

Месалазин в период обострения заболевания в зависимости от тяжести применяют в дозе до 2,0–3,0 г в сутки, а для поддерживающей терапии – 1,0–1,5 г в день.

*Концентрация месалазина в большинстве имеющихся препаратов (сульфасалазине, пентасе, таблетках салофалька, месаколе, асаколе) к дистальным отделам толстой кишки значительно падает. Поэтому для радиационного диффузного или преимущественно дистального колита препаратом выбора может служить салофальк в гранулах.*

*Гранулы салофалька* – инновационная двухкомпонентная лекарственная форма, выпускается в виде саше по 500 и 1000 мг месалазина. Преимущества:

– кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает рН-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся при рН = 6,0 в терминальном отделе подвздошной кишки и *гарантированное продолжающееся высвобождение в толстой кишке*;

– полимерное матричное ядро из Eudragit NE40 обеспечивает *длительное непрерывное равномерное выделение* 5-АСК в постоянной терапевтически эффективной концентрации на всем протяжении толстой кишки, *вплоть до прямой кишки*;

– большое количество гранул (3 г салофалька – около 3500 гранул) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и ее *контакт с очень большой площадью поверхности слизистой* (3 г гранул – 100 см<sup>2</sup>), что гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (при диарее);

– возможность *однократного применения всей дозы*;

– возможность назначения препарата *вне зависимости от приема пищи*: малый размер гранул (около 1 мм) обеспечивает беспрепятственный пассаж через желудок.

Рекомендованные дозы гранул салофалька при обострении – 3 г/сут, для поддержания ремиссии – 1,5 г/сут. Курсы лечения могут отличаться в зависимости от тяжести процесса, но не должны быть менее 4 недель, увеличиваясь по необходимости до 8–12 недель. *Именно при распространенном колите, при проктитах и проктосигмоидитах возможно изолированное назначение гранул салофалька, но в период выраженного обострения целесообразна комбинация с местными формами.*

**Местное лечение.** При дистальном радиационном колите (проктите, проктосигмоидите) более целесообразно местное лечение ГКС и препаратами 5-аминосалициловой кислоты. *Ректальные лекарственные формы весьма разнообразны, и их выбор обусловлен топикой уже дистального поражения.* При ректальном применении месалазина наблюдается низкая системная абсорбция, и в зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5–35% от введенной дозы. В настоящий момент в мире доступны к применению в клинической практике 3 вида ректальных форм месалазина: *свечи, клизмы и ректальная пена*:

– суспензия ректальная салофалька в микроклизмах по 4,0 г 1 раз вечером (поддерживающая доза – 2 г);

– салофальк в форме пены (аэрозоля), позволяющей обеспечить оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки кишечника. 1 впрыскивание пены (аэрозоля) салофалька содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Лечебная доза – 2 г/сут (2 впрыскивания), поддерживающая – 1 г/сут;

– суппозитории ректальные салофалька (250 и 500 мг) наиболее эффективны при воспалении, ограниченном прямой кишкой. Лечебная доза 1,5–2 г/сут, поддерживающая – 0,5–1 г/сутки.

*Выбор формы определяется распространенностью пораженного отдела: при проктите достаточно применение свечей, при проктосигмоидите или левостороннем процессе необходимо выбирать микроклизмы или пену салофалька.* Местные формы могут выступать в качестве монотерапии дистальных поражений или в составе комбинированной терапии с пероральными формами при тяжелых и распространенных формах радиационного колита [1].

В виде микроклизм можно с успехом вводить преднизолон на отваре ромашки по 30–60 мг 1–2 раза в сутки, гидрокортизон суспензию 125 мг/сут в виде клизм или ректально капельно. Наиболее обещающим является будесонид в виде пены для ректального введения: синтетический глюкокортикоид, обладающий высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепто-

рам, выраженной противовоспалительной активностью и низкой системной доступностью (10–15%) [25, 26].

Для ректитов используют также лечение масляными клизмами (рыбьим жиром, вилинином, маслом шиповника или облепихи и др.), колларговыми клизмами. Лечебные клизмы подогревают до температуры 32–36°C. Процедуру лучше производить на ночь. Предлагается схема с использованием на первом этапе настоев ромашки в виде очистительных клизм (2 недели), а в дальнейшем – 5% раствор димексида в сочетании с 30 мг преднизолона (2–3 недели), которые вводят в прямую кишку, а затем масляные микроклизмы до 2–3 недель [6].

Хронический ректит, выявляемый после лучевой терапии, в ряде случаев переходит в одну из самых неблагоприятных и довольно трудно поддающихся лечению форм своего развития – геморрагический ректит [27].

**Антидиарейные препараты** [1]: лоперамид, вяжущие и обволакивающие средства (диосмектит по 1 пакетик 3 раза в день между приемами пищи) и спазмолитики (мебеверин 200 мг 2 раза в день (диоспаталин), пинаверия бромид (дипетел) 50–100 мг 3 раза в день (150–300 мг в сутки), гиосцина бутилбромид (бускопан) по 1–2 таблетки (10–20 мг) трижды в день, метеоспазмил по 1 капсуле 3 раза в день и др. Продолжительность курса 7–10 дней.

При водянистом поносе, обусловленном нарушением всасывания желчных кислот, может улучшить состояние назначение холестирамина (4–12 г в день), диосмектита, псиллиума (мукофалька) в качестве энтеросорбента.

Мукофальк – единственное зарегистрированное лекарственное средство на основе пищевых волокон, состоящее из оболочек семян *Plantago ovata*, в которых присутствует максимальная концентрация слизей и камеди, что позволяет отнести его к группе мягких пищевых волокон. Сложный его состав из 3 фракций, включающий гель-формирующую и быстроферментируемую кишечными бактериями фракции, обеспечивают *антидиарейное, энтеросорбционное* (бактерий и токсинов, канцерогенов), *дезинтоксикационное* (за счет энтеросорбционного эффекта), *гиполипидемическое* (адсорбция холестерина и желчных кислот с усиленным выведением их с калом), *пребиотическое, цитопротективно/противовоспалительное* (прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника, не прямое через образующиеся короткоцепочные жирные кислоты (прежде всего, бутират [масляную кислоту]), обладающие противовоспалительным и регенеративным эффектом) действия. При диарее назначаются *1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе по 1 пакетик в день, желательно до месяца* [30, 31].

**Ферментные препараты** в качестве заместительной терапии для улучшения процессов пищеварения без содержания в них желчных кислот (креон, панцитрат, мезим-форте 10000 и др.) [1].

**Коррекция синдрома избыточного роста и дисбиоза толстой кишки** [1].

– Антибактериальные препараты: рифаксимин 400 мг 2–3 раза в день, нифуроксазид по 1 капсуле по 200 мг 4 раза в день, интетрикс по 2 таблетки 2 раза в день, фуразолидон по 0,1 г 3–4 раза в день, фторхинолоны и др.

Кроме указанного ранее у мукофалька (псиллиума) механизма непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов с поглощением токсических продуктов, образуемых и синтезируемых в кишечнике, *предотвращение и торможение избыточного роста потенциально вредной микрофлоры* осуществляется за счет второго механизма: ферментация волокон сопровождается выраженным снижением рН в просвете кишечника (до уровня 3,6) [31].

– Пробиотические препараты (риофлора баланс нео, бифиформ, линекс и др.), пребиотики (мукофальк по 1 пакетику, лактулоза (дюфалак) по 1 чайной ложке в день и др.).

– При кишечных кровотечениях рекомендуется **железо** внутрь или парентерально, а также при необходимости – **гемотрансфузии**.

– При осложненных формах (повторные кишечные кровотечения, некроз стенки кишки, образование свищей и межкишечных абсцессов, рубцовых стриктур) – **хирургическое лечение**, энтероколоанастомозы.

Среди препаратов для патологии кишечника особое место занимает препарат «**Закофальк**», **содержащий в таблетке 250 мг кальциевой соли масляной кислоты (кальция бутирата) и 250 мг инулина**.

#### Преимущества закофалька [32, 33]:

1) является пребиотиком за счет содержания инулина;  
2) особенные эффекты дает масляная кислота. В результате метаболизма инулина микрофлорой дополнительно образуется эндогенная масляная кислота.

*Бутират – основной энергетический субстрат для колоноцитов.*

– Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма и контроля нормального развития клетки.

– В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO<sub>2</sub> и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути.

– Далее часть ацетил-КоА идет на *синтез липидов мембран колоноцитов*.

*Прямое противовоспалительное действие масляной кислоты:*

– снижение секреции провоспалительных медиаторов (ФНО-λ, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, оксид азота, ядерный фактор каппа-В);

– стимулирование высвобождения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10);

– ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов.

*Влияние на защитный слизистый барьер и проницаемость эпителия:*

– увеличение синтеза муцина и белков – стабилизаторов муцина, экспрессии протеинов плотных контактов в эпителиальном слое, тем самым снижение проницаемости эпителия.

*Влияние бутирата на окислительный стресс* – один из механизмов воспалительных и пролиферативных патологических процессов в кишечнике.

– Способность значительно уменьшать вызванное перекисью водорода повреждение ДНК, усиление активности ферментов (в частности, глутатион-S-трансферазы и каталазы) антиоксидантной системы.

*Масляная кислота – основной регулятор водно-электролитного баланса в толстой кишке.*

– Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов, таким образом регулируя объем стула и моторику кишечника.

– Предполагается, что в вызванной антибиотиками диарее важную роль играет сниженный синтез масляной кислоты.

*Регуляция пролиферативных процессов в слизистой оболочке толстой кишки*, а следовательно, профилактика злокачественного роста в толстой кишке.

– Предотвращение опухолевой дегенерации нормальных колоноцитов с торможением их клеточного роста и репликации, стимуляция апоптоза, промотирование дифференциации клеток и торможение недифференцированных клеток. Масля-

ная кислота, кроме предотвращения опухолевой дегенерации нормальных колоноцитов, защищает клетки эпителия от повреждающего действия канцерогенов.

– КЦЖК оказывает на канцерогенез прямое действие за счет масляной кислоты, так и не прямое через снижение pH содержимого кишки. Низкий или нейтральный pH снижает риск рака толстой кишки.

Закофальк обеспечивает *комплексное пребиотическое действие* – быстрое и эффективное восстановление микрофлоры.

– Прямое воздействие на слизистую оболочку: улучшение состояния слизистой приводит к более быстрому и эффективному восстановлению микрофлоры.

– Опосредованное пребиотическое действие: создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры.

– Прямое пребиотическое действие: стимулирует рост полезной микрофлоры.

Масляная кислота влияет на *барьерную функцию кишечной стенки*:

– усиливает выработку слизи;

– стимулирует синтез антимикробных белков: кателицидин, дефенсины;

– восстанавливает содержание трансклутаминазы;

– ускоряет клеточную миграцию и созревание колоноцитов;

– подавляет выработку модуляторов воспаления.

Принципиально для колонопротективного действия закофалька то, что его *колонопротективное (противовоспалительное, антиатрофическое, проапоптотическое) действие* не опосредовано микрофлорой, то есть является прямым за счет масляной кислоты (бутирата).

Полимерная мультиматриксная система обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всей толстой кишки в течение 24 ч.

Восстановление достаточного количества масляной кислоты в толстой кишке рассматривается как *эффективный способ поддержания функционального, структурного и микробного равновесия толстой кишки*, как способ торможения клеточного роста и размножения клеток опухолей кишечника, предотвращения опухолевой трансформации нормальных колоноцитов и их защиты от повреждающего действия канцерогенов. По этим причинам лучевые колиты – прямое показание для применения закофалька в дополнение к базисной терапии.

Рекомендуемые дозы для взрослых: 3–4 таблетки в день; принимать до еды, не разжевывая. Длительность приема: не менее 30 дней. Поддерживающие дозы: 1–2 в день до нескольких месяцев.

#### Прогноз

Лучевой энтерит с развитием атрофических и эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, как правило, ведет к длительной (или постоянной) потере трудоспособности и прогностически расценивается как неблагоприятный.

Прогноз при лучевом поражении толстой кишки (колите) более благоприятен, но при развитии язвенно-некротических изменений нередко сопровождается осложнениями, требующими хирургического лечения (у 20%).

Наличие одновременного поражения всех отделов кишечника ухудшает прогноз заболевания, но при своевременно начатом и интенсивном лечении у 80% пациентов удается добиться облегчения состояния и даже длительной ремиссии заболевания.

К летальным исходам могут приводить перфорации кишки, перитониты, межкишечные свищи и рецидивирующие массивные кровотечения, а также осложнения в виде злокачественных заболеваний кишечника.

## Выводы

- Лучевые поражения кишечника имеют различные варианты от энтерита до колита, диапазон патологических изменений от катаральных до некротических, соответствующие клинические проявления.
- Разные топические уровни поражения кишечника определяют выбор соответствующего лечебного комплекса с обязательным использованием противовоспалительных препаратов месалазина.
- При лечении проктита и проктосигмоидита обязательным является применение местных форм месалазина в виде свечей и микроклизм соответственно.
- В комплексной терапии радиационного колита комплексный препарат масляной кислоты и инулина (закофальк) целесообразно использовать с целью достижения колопротективного и пребиотического эффекта.

## Radiation-induced intestinal injury

**Burkovskaya V.**

Siberian state medical university, Dept. of Internal Diseases, Tomsk, Russia

## Abstract

*Radiation-induced intestinal injury is one of the serious challenges in gastroenterological oncology. Radiation-induced intestinal injury can occur on different levels, pathological changes being from catarrhal to necrotic ones with corresponding clinical manifestations. The most severe course is characteristic of the radiation-induced colitis with the potential development of the complicated forms. In medical practice distal forms such as proctitis and proctosigmoiditis are most frequent. Different topical levels of the colon damage determine the choice of the treatment complex with a compulsory use of anti-inflammatory mesalazine (5-ASA) preparations. In treatment of proctitis and proctosigmoiditis the use of topical forms of mesalazine as suppositories and microenema respectively is compulsory. In complex therapy of radiation-induced colitis the use of complex preparations of butyric acid (butyrate) and inulin as protective and prebiotic means is pathogenetically determined.*

**Key words:** butyrate, inulin, mesalazine, radiation-induced colitis, radiation-induced intestinal injury, radiation-induced enteritis, salofalk, zacofalk.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие – М.: Мед-пресс-информ, 2011. – 560 с.
2. *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 864 с.
3. *Гончарик И.И.* Радиационный (лучевой) колит и энтерит // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 119–121.
4. *Бардычев М.С., Цыб А.Ф.* Местные лучевые повреждения – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
5. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.* Болезни пищевода, желудка и кишечника: кратк. практ. руководство М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
6. *Столярова И.В., Винокуров В.Л.* Проблема больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 222–227.
7. *Колит лучевой (пострадиационный)* // <http://www.kolit.su/vidy/kolit-luchevoj-postradiacionnyy.html>.
8. *Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Ближников О.П., Зотов В.К.* К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2010. – Т. 3, № 10. – Рег. номер статьи во ФГУП НТЦ «Информрегистр»: 0421000015/0035.
9. *Sherman L.E.* A reevaluation of the factitial proctitis problem // Am. J. Surg. – 1953. Vol. 88. – P. 773–779.
10. *Лучевые поражения кишечника* // <http://www.pishevod.ru/luchevye-porazheniya-kishechnika.html>.
11. *Колит лучевой (пострадиационный)* // <http://www.kolit.su/vidy/kolit-luchevoj-postradiacionnyy.html>.
12. *Бардычев М.С. и др.* Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата «Агат-В» и их лечение // Мед. радиол. – 1981. – № 4. – С. 28–31.
13. *Валенкевич Л.Н., Яхонтова Л.Н.* Болезни органов пищеварения: руководство по гастроэнтерологии для врачей – СПб.: Деан, 2006. – 656 с.
14. *Лучевой энтерит и колит* // [http://www.colorectalancer.ru/kuch\\_entert/](http://www.colorectalancer.ru/kuch_entert/).
15. *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника* / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
16. *Den Hartog-Jager F.C., P.Cohen, M. van Haastert.* Late radiation injury of the rectum and sigmoid colon: Barium findings in 92 patients // Br. J. Radiol. – 1989. – Vol. 62. – P. 807.
17. *Novak J.M., Collins J.T., Donowitz M. et al.* Effect of radiation on the human gastrointestinal tract // J. Clin. Gastroenterol. – 1979. – P. 1–9.
18. *Белоусова Е.А.* Воспалительные заболевания кишечника: Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М.: ИД «М-Вести», 2001. – С. 270–293.
19. *Холл Э.Дж.* Радиация и жизнь – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
20. *Jensen D.M., Machicado G.A., Cheng S. et al.* A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation teleangiectases // Gastrointest. Endosc. – 1997. – P. 45–20.
21. *Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N. et al.* Cohort study of long-term effects of radiation for cancer of the cervix. The second major malignancies in the pelvic organs of women irradiated for cervical cancer at Radiumhemmet 1914–1965 // Acta radiol. Oncol. – 1985. – Vol. 24, No. 2. – P. 145–151.
22. *Radiological rectal cancer developing after long-term follow-up* // J. Clin. Jpn. oncol. – 1994. – Vol. 24, No. 5. – 294–298.
23. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада – X, 1998. – 496 с.
24. *Гастроэнтерология и гепатология* / Под ред. А.В. Калининна, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
25. *Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю.* Болезнь Крона – М.: Медицина, 2007. – 184 с.
26. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей* / Под ред. В.Т. Ивашкина и др. – М.: Литера, 2007. – 1056 с.
27. *Cotti G., Seid V., Araujo S. et al.* Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. – 2003. – Vol. 58, No. 5. – P. 284–292.
28. *Ситкин С.И.* Гранулы Салофалька®. Научные данные. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2011. – 20 с.
29. *Салофальк* – многообразие лекарственных форм месалазина для лечения различных заболеваний кишечника. Схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах: Методическая разработка. – Dr. FalkPharma, 2011. – 31 с.
30. *Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А.* Пищевые волокна в клинической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 1. – С. 20–27.
31. *Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И.* Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
32. *Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О.* Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки (Обзор литературы) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 21–29.
33. *Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О.* Лечение заболеваний кишечника масляной кислотой // Поликлиника. – 2012. – № 2. – С. 2–5.

# Лечение сопутствующих тревожных расстройств у больных с заболеваниями толстой кишки

Т.В. Решетова, Т.Н. Жигалова, А.В. Герасимова, В.А. Петренко

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

*У больных язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника изучали астению и тревожность. Больные получали стандартную базисную терапию в соответствии со своими заболеваниями или базисную терапию вместе с психотропным лекарством. Включение в лечебный процесс анксиолитика «Тенотен» достоверно снизило тревожность у больных ЯК и СРК без негативного влияния на когнитивные функции. У больных СРК, получавших помимо базисной терапии тенотен, по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию, достоверно уменьшились болевой синдром; общая, физическая и психическая астения.*

**Ключевые слова:** астения, синдром раздраженного кишечника, тревожность, язвенный колит.

В жизни современного человека ситуации деятельности в условиях психоэмоциональной перегрузки сопряжены с особым риском: это порой приводит к «болезням стиля жизни» – астении, расстройствам тревожно-депрессивного круга, психосоматическим заболеваниям. На рубеже веков у наших современников настало возросли тревожность, астения, агрессивность, что среди исследователей стали появляться мнения о пересмотре нормативов психологических тестов. Например, средние показатели астении в современном обществе на 17% хуже, чем нормативы, разработанные в двадцатом веке авторами методик.

Если меры предосторожности вовремя не приняты, то у некоторых людей вслед за стрессовыми расстройствами могут развиваться и психосоматические заболевания. Речь идет не только о «малых психосоматических болезнях», к которым относятся соматоформные расстройства, синдром раздраженного кишечника (СРК) и т.п., но и о «больших психосоматозах» – ишемической болезни сердца, сахарном диабете, бронхиальной астме, язвенном колите (ЯК). И в клинике, и в литературе можно найти много подтверждений наличию психопатологической симптоматики у больных, например, язвенным колитом.

Одним из часто встречающихся нарушений эмоциональной сферы у больных с гастроэнтерологической патологией являются расстройства тревожного спектра, проявляющиеся различными вариантами предчувствия опасности, источник которой неизвестен или нераспознан. Тревога сопровождается выраженным вегетативным аккомпанементом: учащенным дыханием, тахикардией, нарушениями аппетита, бессонницей, сухостью во рту, потливостью, диареей, спазмами, колебаниями артериального давления, снижением либидо и потенции, гипервентиляцией и другими проявлениями. Причем, чем более сдержан человек в социальных проявлениях своих тревожных эмоций, тем больше шансов получить феномен «соматизации тревоги», когда вегетативная дисфункция, сопровождающая тревогу, затрагивает определенные системы и органы, и эти страдания выходят на передний план в клинике. Такие дисфункции клинически очень похожи на реальные болезни, поэтому и называются «соматоформными», хотя морфологический субстрат патологии при них отсутствует [1].

Наш современник обычно быстро набирает комплекс из нескольких болезней. Если в двадцатом веке, по мнению профессора А.А. Крылова, иметь несколько болезней сразу было характерным для пациентов пожилого возраста, то сейчас целый комплекс болезней нередко формируется уже в зрелые годы. Кроме того, нынешний больной не может позволить себе долго болеть, поэтому актуальным является поиск способов быстрого эффективного лечения, без полипрагмазии

охватывающего не конкретную болезнь, а многие проблемы пациента в комплексе.

В настоящее время бензодиазепины, так дружно предпочитаемые врачами двадцатого века, постепенно занимают свое достойное место в неотложной терапии стрессовых расстройств или минимально краткого курсового лечения. Современного больного смущает и их негативное действие на концентрацию внимания, и миорелаксирующий эффект, и влияние на половую сферу. Небензодиазепиновые транквилизаторы, многие из которых работают и «по требованию», и при курсовом лечении, позволяют достаточно эффективно бороться с тревожными расстройствами. Они полезны для лечения пациентов без грубой, психотической симптоматики: для адаптации людей, которые проходят через стрессовый период своей жизни.

Одним из препаратов, обладающих и анксиолитическим, и вегетотропным действием, является «Тенотен». Механизм его действия связан со способностью модифицировать функциональную активность эндогенного белка S100 – молекулярной мишени для фармакотерапии целого ряда расстройств. Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – один из главных тормозных медиаторов организма. Белок S100 – модулятор нейрональных процессов, лежащих в основе механизмов памяти и обучения, оказывает как прямое ГАМК-миметическое действие, так и нейротрофическое: играет важную роль в регуляции энергетического и пластического обмена в центральной нервной системе [2]. Доказанной является связь белка S100 с развитием тревожных расстройств. Белок S100 оказывает ГАМК-миметическое действие, обеспечивая противотревожный эффект. Модифицируя функциональную активность белка S100 при его повреждении, тенотен действует ГАМК-миметически. Клиническое действие при этом проявляется уменьшением поведенческих проявлений тревоги, вегетативного дисбаланса, облегчением засыпания, улучшением адаптации [3], то есть повышением активности стресс-лимитирующих систем организма.

Тенотен снижает неустойчивость настроения, соматические проявления тревоги: потливость, покраснение или побледнение кожных покровов, сердцебиение, головокружение. При курсовом лечении тенотеном в течение 1–2 месяцев развивается стойкий анксиолитический эффект, который сохраняется 2–4 недели после окончания его приема [5]. Ноотропное действие проявляется в виде улучшения памяти и внимания, скорости психических реакций [6]. Воздействие на когнитивные дисфункции тревожного генеза подтверждают результаты нейропсихологического тестирования: выявлено благоприятное влияние тенотена на память и когнитивные функции [2]. Выбор для исследования тенотена был продиктован еще и воз-

возможностью использования его щадящего эффекта для пищеварительной трубки (таблетки рассасываются во рту), что особенно актуально при таких заболеваниях, как ЯК.

## Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование было развернуто на базе клиник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и Ленинградской областной клинической больницы в 2010–2011 гг.

Рандомизация проводилась методом случайной стратифицированной выборки согласно критериям стратификации (возраст, степень тяжести, вариант течения, отсутствие сопутствующей патологии). В исследовании участвовали больные с СРК и ЯК, получавшие и не получавшие психофармакотерапию помимо базисного соматотропного лечения. Базисная терапия при ЯК: препараты 5-аминосалициловой кислоты, кортикостероиды, иммуносупрессоры. Базисная терапия при СРК: препараты, регулирующие стул, пеногасители, спазмолитики, пробиотики, пребиотики. За время лечения в гастроэнтерологической клинике больные исследовались дважды: при поступлении и через 4 недели.

Исследуемые пациенты были разделены на пять групп:

- группа больных СРК – 40 человек, получавших тенотен по 1 таблетке под язык 4 раза в день 4 недели;
- группа больных СРК – 36 человек, получавших только базисную соматическую терапию по СРК;
- группа больных ЯК – 32 человека, получавших тенотен по 1 таблетке под язык 4 раза в день 4 недели;
- группа больных ЯК – 26 человек, получавших только базисную соматическую терапию по ЯК;
- контрольная группа здоровых – 28 человек.

## Материал

Всего в исследовании участвовали 162 человека.

У всех больных СРК диагноз был подтвержден клинически, эндоскопически и лабораторными методами. 83,2% больных отмечали наличие симптомов в течение 1 года – 5 лет, остальные 17,1% – в течение 4–6 месяцев. У 37,3% были умеренные боли в животе, у 62,7% – сильные. С психогениями связывали свое обострение 64,7% больных; с физическими перегрузками – 3,1% больных; ни с чем не могли связать свое ухудшение – 20,1% человек; 12,3% больных связывало ухудшение с диетическими нарушениями.

В исследовании участвовали больные со среднетяжелой и легкой формами течения ЯК, имеющие 1–3 обострения в год. Больные с непрерывным течением заболевания в исследование не включались. На момент обследования все больные находились в фазе обострения, подтвержденного клинически, лабораторным исследованием и эндоскопически. Большинство больных (73%) отмечало диарею более трех раз в сутки, остальные – 1–3 раза. У 36% больных были умеренные боли в животе, у 19% больных – тенезмы. У 21% больных были признаки интоксикации, но температура не поднималась выше субфебрильной. У 3% больных имелись синдромы поражения других систем и органов: глаз, кожи, суставов. 67% больных отмечало циклический характер течения болезни. С психогениями связывали свое обострение 26% больных, с физическими перегрузками – 14% больных; ни с чем не могли связать свое ухудшение 29%; 25% больных связывало ухудшение с диетическими нарушениями.

## Методы

Соматический диагноз всех больных был верифицирован в условиях современной гастроэнтерологической клиники с помощью эндоскопических, лабораторных, клини-

ческих, цито-гистологических и других методов. Больные с неверифицированным диагнозом в исследование не включались. В карту всех обследованных больных входили как признаки, описывающие соматический статус, так и признаки, описывающие состояние психики. Обязательно фиксировались длительность заболевания, количество обострений в год, длительность последнего обострения, характеристика болевого синдрома, данные объективного исследования и результаты лабораторно-инструментального обследования. Клинический раздел исследования динамики лечебного процесса при СРК содержал балльную оценку болевого синдрома, диспепсии, метеоризма, запоров, диареи. Признаки оценивались по стандартной шкале: 0 баллов – признак отсутствует, 1 балл – признак выражен умеренно, 2 балла – признак выражен значительно. Все патологические изменения оценивались в динамике по каждому конкретному признаку от поступления до выписки.

Психический статус пациентов и лиц контрольной группы был изучен с помощью традиционного психологического анамнеза, методов клинического включенного наблюдения, а также экспериментально-психологического исследования с помощью тестовых методик.

– Все больные исследовались с помощью Шкалы личностной тревожности Спилбергера – Ханина. Уровень тревожности согласно значениям, представленным в 1976 г. в США ее автором Ч. Спилбергером, оценивался как низкий при величинах до 30 баллов, умеренный – при 31–45 баллах, высокий – при величинах больше 46 баллов. Однако на основании исследований, проведенных на большом контингенте здоровых взрослых людей Ю.Л. Ханьным, позднее адаптировавшим методику к условиям нашей страны, средние значения личностной тревожности составили  $(42,56 \pm 0,34)$  балла [7].

– Шкала астении MFI-20, выявляет различные признаки астении: в физической сфере (слабость, утомляемость), в психической сфере (лабильность настроения, легкость возникновения ипохондрических страхов), активности и уровня мотивации [8]. Величина более 12 баллов по любому исследованному параметру считается патологическим признаком.

Все клинические и лабораторно-инструментальные показатели были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа.

## Результаты и обсуждение

Клинико-психологическое обследование с помощью психологического анамнеза продемонстрировало, что больные ЯК реже имеют нарушения психического статуса, чем больные СРК. При ЯК и СРК психопатологическая симптоматика различалась качественно и количественно. При ЯК это была умеренная симптоматика преимущественно астенического круга; при СРК – выраженные соматоформные (в основном – канцерофобические) расстройства. У 67% больных ЯК ведущий астенический синдром был в сочетании с депрессией, тревожностью, непсихотической ипохондрией.

Соматоформные расстройства (F45 по МКБ10) включают несколько групп страданий, среди которых обращают на себя внимание два больших комплекса: соматизированные (преобладание ощущений над их интерпретацией во внутренней картине болезни) и ипохондрические (преобладание мыслей о болезни над ощущениями, создание искаженной внутренней картины заболевания) расстройств.

Соматоформные расстройства встречались у 82% больных СРК при тревожном, депрессивном, диссоциативном конверсионном расстройствах, неврастении; реже – при акцентуациях характера и расстройствах личности.

Экспериментальное психологическое исследование с помощью методики MFI-20 выявило существенное превышение нормативов в некоторых проявлениях астении у больных СРК. На рис. 1 представлена динамика некоторых показателей астении у больных СРК. После лечения базисной терапией и тенотеном у пациентов достоверно снизились показатели общей, физической и психической астении. Клинически это выразилось в уменьшении лабильности настроения, утомляемости, повышении самооценки физических возможностей, а также в улучшении концентрации внимания, взаимопонимания с врачом. Показатели общей, физической и психической астении пациентов с СРК после курса лечения тенотеном не имели достоверных отличий от аналогичных характеристик контрольной группы здоровых.

У больных СРК, не получавших тенотен, после курса базисного лечения достоверно улучшился только показатель общей астении. Обращает на себя внимание, что четыре итоговых показателя (активности, мотивации, физической и психической астении), несмотря на клиническое улучшение симптоматики со стороны кишечника, не только не имели достоверной положительной динамики, но и находились в зоне патологических численных значений параметров. Они достоверно отличались от аналогичных характеристик контрольной группы здоровых. Эти данные свидетельствуют о том, что на фоне адекватной базисной терапии больных СРК улучшение клинической симптоматики со стороны кишечника не приводит автоматически к редукции психопатологических показателей.

На рис. 2 представлены результаты исследования астении у больных, не получавших тенотен.

В то же время положительная динамика показателей психической и физической астении у пациентов, получавших помимо базисного лечения тенотен, была достоверно лучше, чем у больных СРК, которые получали только базисную терапию.

Экспериментальное психологическое исследование с помощью методики MFI-20 выявило превышение нормативов в некоторых проявлениях астении и у больных язвенным колитом. Хотя балльные значения выше 12 считаются признаками проявления астении, однако достоверной динамики после четырехнедельного лечения тенотеном, как видно из рис. 3, показатели не продемонстрировали. По рисункам видно, что астенические проявления при СРК и ЯК весьма отличаются друг от друга. Соматогенно обусловленная астения при ЯК не претерпела достоверных изменений, так как она в основном зависит от органических причин, обуславливающих тяжесть и динамику течения основного заболевания. Поэтому тенотен,

Таблица 1. Динамика личностной тревожности у больных СРК и ЯК

Диагноз и терапия	Личностная тревожность	
	До	После
ЯК базисная терапия	46,43±1,14	44,76±1,98
ЯК тенотен + базисная терапия	47,32±1,12	42,20±1,47*
СРК базисная терапия	54,86±0,93	53,57±0,88
СРК тенотен + базисная терапия	58,89±0,98	49,61±0,96*

\*p<0,05 по сравнению со стартовым показателем.

мишенью которого является психическая астения, продемонстрировал лучшую динамику показателей в лечебном процессе больных СРК.

Результаты исследования личностной тревожности у всех исследованных больных, продемонстрированные в табл. 1, показали, что все стартовые показатели личностной тревожности находятся в зоне патологических численных значений, а показатели больных СРК достоверно отличаются не только от нормативов, разработанных авторами методики, но и от показателей контрольной группы здоровых [7].

У больных ЯК на фоне приема тенотена наблюдалась положительная динамика снижения тревожности, которая через 4 недели достоверно не отличалась от нормативов, разработанных авторами методики – (42,56±0,34) балла [7]. Отсутствие значимого улучшения в клинике СРК без психофармакологического лечения было связано с персистенцией у больных тревожности, не имевшей достоверной динамики за месяц базисного лечения и так и не достигшей величин, характерных для группы здоровых.

К четвертой неделе лечения у получавших тенотен больных СРК по сравнению со стартовыми данными достоверно улучшились показатели личностной тревожности. В группе больных СРК, лечившихся только базисной терапией, без тенотена, достоверных изменений тревожности не было. Показатели личностной тревожности больных СРК, получавших помимо базисной терапии тенотен, достоверно были лучше, чем у пациентов, лечившихся только базисной терапией.

Более выраженная при СРК, чем при ЯК, редукция клинических проявлений тревожности объясняется тем, что психопатология при ЯК обусловлена более соматогенно, а при СРК – более психогенно. При ЯК прием тенотена достоверно уменьшил и поведенческие проявления тревожности, ее веге-



\*p<0,05 по сравнению со стартовым показателем.

Рис. 1. Динамика астении при лечении больных СРК базисной терапией и тенотеном.



\*p<0,05 по сравнению со стартовым показателем.

Рис. 2. Динамика астении у больных СРК, получавших только базисную терапию (без тенотена).

тативный и когнитивный аккомпанемент. Это имеет большое значение, так как многие препараты анксиолитического ряда плохо переносятся больными ЯК: усугубляют астенизацию, слабость. В то же время тенотен не вызывал ни слабости, ни сонливости, ни когнитивной дисфункции. Улучшение таких параметров, как концентрация внимания, собранность, подтверждают результаты исследования психической астении по шкале MFI-20. Понятие «когнитивной дисфункции тревожного генеза», когда эмоции мешают человеку адекватно оценить и разрешить ситуацию, давно общеизвестно и описано в литературе [8, 12]. Это всегда затрудняет лечебный процесс, снижает комплаенс. Поэтому такую важную роль в лечебном процессе приобретают препараты, снижающие тревожность без общего седативного эффекта. Именно такое достоверное снижение тревожности без отрицательного влияния на мышление тенотеном было подтверждено и для больных СРК, и для больных ЯК.

Помимо коррекции тревожности, у больных СРК, получавших на фоне базисной терапии в течение четырех недель тенотен, отмечалось достоверное снижение болей в животе (результаты исследования показаны на рис. 4). Следует отметить, что у больных СРК, на фоне базисной терапии не принимавших тенотен, так же достоверно улучшался стул, снижалась диспепсическая симптоматика, уменьшался метеоризм, вздутие, урчание в животе. Что касается снижения болевого синдрома, то оно наблюдалось, но его изменения были менее выражены. Показатель уменьшения болевой симптоматики на фоне приема тенотена достоверно отличался не только от своей стартовой величины ( $p < 0,01$ ), но и от аналогичной характеристики больных, получавших только базисную терапию ( $p < 0,05$ ).

Вероятно, уменьшение болевой симптоматики у пациентов с СРК, получавших тенотен, связано с его влиянием именно на эмоциональную составляющую боли, поскольку болевой порог имеет психосоматические корреляционные взаимосвязи с личностной тревожностью. Коэффициент корреляции составил  $(-0,76)$ , то есть чем выше у пациента тревожность, тем ниже его порог восприятия боли и сильнее выражена болевая симптоматика [1, 9]. Поэтому в данном исследовании параллельно со снижением тревожности у пациентов с СРК достоверно уменьшалась и болевая симптоматика. Поскольку тревожный аккомпанемент болевого синдрома непосредственно участвует в формировании болевого поведения, этот патологический комплекс вместе со склонностью к ипохондрической фиксации ощущений делает пациентов, страдающих СРК, достаточно трудными в общении.

Метод включенного наблюдения выявил некоторые особенности мышления и поведения пациентов: мышление больных СРК характеризовалось высокой степенью детальности, ригидностью. Такая негибкость в мышлении и поведении тоже затрудняла контакт с ними. Это соответствует описанному в литературе Корсаковскому «ипохондрическому предрасположению», когда лицам с «ригидным, упрямым, склонным к фиксации деталей характером свойственно как искать у себя несуществующие болезни, так и с трудом от них отказываться» [10].

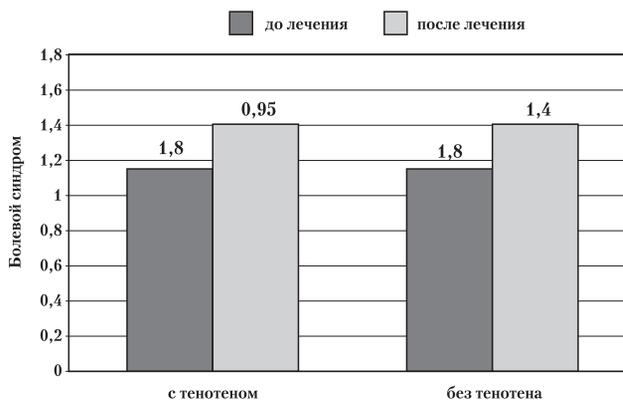
Нарушения канцерофобического характера встречались у двух третей исследованных пациентов с СРК. По нашим наблюдениям, 48,7% больных СРК не имели при эндоскопическом и цито-гистологическом исследовании в кишечнике абсолютно никакой морфологической патологии. У 51,3% больных были выявлены такие изменения, как долихосигма, полипы, дополнительные петли кишечника. Отличие психотической ипохондрии у пациентов психиатрического профиля от канцерофобии больных в гастроэнтерологической клинике в том, что пациенты гастроэнтерологической клиники с непсихотической ипохондрией были ориентированы на исключение угрожающих диагнозов, они искали поддержки у врача именно в этом направлении. Напротив, пациенты с психотической ипохондрией, сверхценными идеями по поводу своего угрожающего заболевания были настолько убеждены в плохом прогнозе своей болезни, что их не смущали даже отрицательные результаты обследования [1, 11]. Дифференциальная диагностика психотической и непсихотической ипохондрии проводилась по анализу внутренней картины болезни и собственного прогноза заболевания. При исключении истерии, синдрома «условной приятности болезни», такие пациенты нуждались в консультации психиатра.

## Заключение

Гастроэнтерологи часто сталкиваются с сочетанной патологией как психосоматического, так и соматопсихического генеза. Поэтому в лечебном процессе актуальны доступные и репрезентативные скрининговые методы психодиагностики. Современный пациент, уже осознающий ценность собственного здоровья, как правило, стремится сохранить при лечении максимально возможное качество жизни. В этом случае особое значение приобретают такие препараты, как «Тенотен», который эффективно снижает и тревожность, и проявления когнитивной дисфункции тревожного генеза.



Рис. 3. Динамика показателей астении у больных НЯК.



\* $p < 0,05$  по сравнению с уменьшением болевого синдрома у пациентов, получающих только базисную терапию, без тенотена.

Рис. 4. Динамика изменений болевого синдрома у пациентов с СРК.

**Выводы**

1. 48,7% больных СРК не имеют в кишечнике никакого морфологического субстрата патологии, то есть это пациенты с чисто функциональными расстройствами.

2. На фоне адекватной базисной терапии больных СРК показатели активности, мотивации, физической и психической астении не имели достоверной положительной динамики. Улучшение клинической симптоматики со стороны кишечника не привело автоматически к редукции психопатологических проявлений.

3. Положительная динамика показателей психической и физической астении у пациентов, получавших помимо базисного лечения тенотен, была достоверно лучше, чем у больных СРК, которые получали только базисную терапию. Показатели общей, физической и психической астении пациентов с СРК после курса лечения тенотеном не имели достоверных отличий от аналогичных характеристик контрольной группы здоровых.

4. У больных ЯК на фоне базисной терапии и приема в течение 4 недель тенотена наблюдалась положительная динамика снижения тревожности, численные значения показателей которой в итоге достоверно не отличались от показателей, характерных для группы здоровых.

5. Показатель тревожности больных СРК после лечения тенотеном достоверно отличался от стартового значения и от итогового показателя тревожности больных СРК, которые получали только базисную терапию.

6. Лечение тенотеном больных СРК и ЯК достоверно уменьшило проявления тревожности без проявлений психической астении, когнитивной дисфункции, общего седативного действия.

7. Дифференциальный диагноз непсихотической ипохондрии и сверхценных идей на тему здоровья целесообразно проводить с учетом ожиданий самого больного. Больные с непсихотической ипохондрией ориентированы на исключение угрожающих диагнозов; больных психотической ипохондрией даже отрицательные результаты обследования не убеждают в отсутствии у них опасного заболевания.

8. Включение тенотена в лечебный процесс больных СРК (курс 4 недели по 1 таблетке 4 раза в день) приводит к достоверному уменьшению не только тревожно-астенической симптоматики, но и болевого синдрома. Показатель болевого синдрома на фоне приема тенотена достоверно отличался в сторону уменьшения не только от своей стартовой величины, но и от аналогичной характеристики больных, получавших только базисную терапию.

**Treatment of associated anxiety disorders in patients with colon diseases**

**Reshetova T., Zhigalova T., Gerasimova A., Petrenko V.**  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**Abstract**

*In patients with ulcerative colitis (UC) and irritable bowel syndrome (IBS) studied fatigue and anxiety. Patients received standard baseline therapy according to the diseases or baseline therapy together with psychotropic medication. Inclusion in therapy anxiolytic tenoten reliably reduced anxiety in patients with UC and IBS without negative influence on cognitive functions. In IBS patients, receiving the baseline therapy and tenoten, compared with the group of patients who received only the baseline therapy, reliably decreased: pain syndrome; general, physical and mental fatigue.*

**Key words:** anxiety, fatigue, irritable bowel syndrome, ulcerative colitis.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Решетова Т.В., Решетов М.В.* Алгоритм поведения врача-интерниста при лечении непсихотической ипохондрии. Программа «Психосоматическая медицина» // Сб. тез. докл. науч.-практ. конф. «Соматоформные расстройства в общей медицинской практике». – СПб.: Издательство СПбМАПО, 2006. – С. 40–43.
2. *Серова Л.Д.* Тенотен в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности у пожилых больных // Неврология, психиатрия, психосоматика. – 2009. – № 1. – С. 41–44.
3. *Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В. и др.* Применение препарата «Тенотен» при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С. 86–89.
4. *Дорошин Б.М., Грибачева И.А., Муляров Д.Ф. и др.* Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени при лечении препаратом «Тенотен» // Научно-практический медицинский журнал «Доктор.Ру» – Неврология. Психиатрия. – 2008. – № 4. – С. 1–4.
5. *Ванчакова Н.П., Попов А.П.* Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции тенотеном // Поликлиника. – 2007. – № 2. – С. 74–78.
6. *Семке В.Я., Курпирянова И.Е., Семке В.А. и др.* Терапевтическая эффективность препарата «Тенотен» в амбулаторной психиатрической практике // Качество жизни: Медицина. – 2006. – Т. 1, № 12. – С. 2–6.
7. *Ханин Ю.Л.* Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Спилбергера. – Л, ЛНИИФК, 1976. – 18 с.
8. *Smets E.M., Garssen B., Cull A., de Haes J.C.* Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol. 73, No. 2. – P. 241–245.
9. *Можелис (Коковина) Ю.В.* Психопатологические состояния, синдром раздраженного кишечника, микрофлора кишечника и их взаимосвязь // Terra medica. – 2009. – № 2. – С. 31–32.
10. *Корсаков С.С.* Курс психиатрии, том 2. Типо-литография В. Рихтеръ – 1901. – 480 с.
11. *Волель Б.А.* Небредовая ипохондрия (обзор литературы) // Псих. расстройства в общей медицине. – 2009. – № 2. – С. 14–17.
12. *Петросян Т.Г., Решетова Т.В., Мазурок В.А.* Возможности диагностики и коррекции когнитивных и аффективных нарушений в периперационном периоде у кардиохирургических больных // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 5. – С. 72–75.

**10-я Юбилейная Северо-Западная  
научная гастроэнтерологическая сессия  
Научного общества гастроэнтерологов России**

**Программа**

**Вторник, 10 декабря 2013 года**

**09<sup>30</sup>-10<sup>35</sup> Открытие сессии**

Сопредседатели: А.В. Силин, Е.И. Ткаченко, В.Г. Радченко

- 09<sup>35</sup>-09<sup>55</sup> Е.И. Ткаченко, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Организация гастроэнтерологической помощи в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе Российской Федерации
- 09<sup>55</sup>-10<sup>20</sup> В.Г. Радченко, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Системные проявления при хронических заболеваниях печени
- 10<sup>20</sup>-10<sup>40</sup> С.И. Ситкин, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Новые терапевтические мишени при хронических заболеваниях кишечника
- 10<sup>40</sup>-11<sup>00</sup> Л.К. Пальгова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Функциональные билиарные нарушения. Спорные и неясные вопросы классификации и терапии
- 11<sup>00</sup>-11<sup>30</sup> О.А. Саблин, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург  
Эффективная и безопасная антисекреторная терапия у полиморбидного больного
- 11<sup>30</sup>-12<sup>00</sup> М.А. Шевяков, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Кандидоз пищеварительного тракта: современная терапия
- 12<sup>00</sup>-12<sup>30</sup> С.М. Захаренко, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург  
Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы в практике терапевта и гастроэнтеролога
- 12<sup>30</sup>-12<sup>50</sup> Л.И. Буторова, Первый МГМУ им.И.М. Сеченова, Москва  
Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи
- 12<sup>50</sup>-13<sup>20</sup> Кофе-брейк**
- 13<sup>20</sup>-16<sup>00</sup> Пленарное заседание «Современные подходы к терапии заболеваний кишечника»**
- Сопредседатели: С.В. Васильев, Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин
- 13<sup>20</sup>-13<sup>40</sup> С.В. Васильев, Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург  
Скрининг колоректального рака: теория и практика
- 13<sup>40</sup>-14<sup>00</sup> М.А. Суворова, Е.А. Тарасова, ООО «НИЛ Диагностика», Санкт-Петербург  
Инновационные методы диагностики микрофлоры желудочно-кишечного тракта
- 14<sup>00</sup>-14<sup>20</sup> Е.Б. Авалуева, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Алгоритм выбора пробиотика в клинической практике
- 14<sup>20</sup>-14<sup>40</sup> Л.И. Буторова, Первый МГМУ им.И.М. Сеченова, Москва  
Современные возможности пребиотической терапии в гастроэнтерологической практике

- 14<sup>40</sup>-15<sup>00</sup> В.Б. Гриневич, И.В. Губонина, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Современные возможности терапии тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника – перспективы и вопросы безопасности
- 15<sup>00</sup>-15<sup>20</sup> Е.Б. Авалуева, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Аспекты лечения язвенного колита с точки зрения персонализированной медицины
- 15<sup>20</sup>-15<sup>40</sup> И.В. Губонина, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Современные аспекты базисной терапии ВЗК
- 15<sup>40</sup>-16<sup>00</sup> Н.Л. Денисов, НМХЦ им Н.И. Пирогова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Прокинетическая терапия при СРК. Едва не утерянные возможности
- 16<sup>00</sup>-16<sup>20</sup> Перерыв**
- 16<sup>20</sup>-19<sup>00</sup> Пленарное заседание «Гастроэнтерология XXI века: от фундаментальных знаний к инновационным технологиям»**
- Сопредседатели: Е.И. Ткаченко, И.А. Оганезова, П.В. Селиверстов
- 16<sup>20</sup>-16<sup>40</sup> О.И. Ефимов, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург  
Ятрогенные дисбиотические нарушения у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями
- 16<sup>40</sup>-17<sup>00</sup> И.А. Оганезова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Современные рекомендации по антихеликобактерной терапии
- 17<sup>00</sup>-17<sup>20</sup> П.В. Селиверстов, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Профилактика неалкогольной жировой болезни печени
- 17<sup>20</sup>-17<sup>40</sup> Л.Н. Белоусова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Прукалоприд (резолор) в терапии хронического запора. Клинические примеры
- 17<sup>40</sup>-18<sup>00</sup> Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Тактика ведения больных хеликобактериозом с учетом региональных особенностей
- 18<sup>00</sup>-18<sup>15</sup> М.В. Кручинина, НИИТПМ СО РАМН, Новосибирск  
Влияет ли степень виремии на особенности оптических параметров крови пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С
- 18<sup>15</sup>-18<sup>30</sup> Р.М. Левит, Ярославская ГМА  
Взаимосвязь уровней гастрин-17, пепсиногенов I и II с характером патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените у детей
- 18<sup>30</sup>-18<sup>50</sup> Т.В. Решетова, Т.Н. Жигалова, А.А. Газиева, В.В. Петренко, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Когнитивно-сберегающая противотревожная терапия у гастроэнтерологических больных
- 19<sup>00</sup> Фуршет**
- Все заседания сессии проходят в конгресс-центре «Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота» по адресу: Московский пр., 97а (ст. м. «Московские Ворота»).*
- Программа сессии на 11 декабря 2013 года – на с. М1.*

**10-я Юбилейная Северо-Западная  
научная гастроэнтерологическая сессия  
Научного общества гастроэнтерологов России**

**Программа**

**Среда, 11 декабря 2013 года**

**10<sup>00</sup>-13<sup>00</sup>** **Пленарное заседание «Инновационные подходы к фармакотерапии заболеваний кишечника и гепатобилиарной системы»**

Сопредседатели: Е.И. Ткаченко, Л.К. Пальгова, Т.Н. Жигалова

10<sup>00</sup>-10<sup>20</sup> О.И. Ефимов, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Новый взгляд на традиционную терапию синдрома раздраженного кишечника (по данным DDW 2013)

10<sup>20</sup>-10<sup>40</sup> Т.Н. Жигалова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Гормональная терапия болезни Крона

10<sup>40</sup>-11<sup>00</sup> Б.Х. Самедов, КДЦ УД Президента РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
Дифференцированный подход к диагностике и лечению синдрома запора

11<sup>00</sup>-11<sup>20</sup> Т.Э. Скворцова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита

11<sup>20</sup>-11<sup>40</sup> Т.В. Ермолова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиции доказательной медицины

11<sup>40</sup>-12<sup>00</sup> К.Л. Райхельсон, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Проблемы лечения стеатогепатитов различного генеза

12<sup>00</sup>-12<sup>20</sup> П.В. Селиверстов, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Пути коррекции дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени

12<sup>20</sup>-12<sup>40</sup> В.В. Стельмах, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Липотоксичность и повреждения печени при метаболическом синдроме: новая терапевтическая стратегия

12<sup>40</sup>-13<sup>00</sup> Л.К. Пальгова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Печеночная энцефалопатия у полиморбидного пациента. Вопросы дифференциальной диагностики и возможности коррекции

**13<sup>00</sup>-13<sup>30</sup> Кофе-брейк**

**13<sup>30</sup>-18<sup>00</sup> Пленарное заседание «Фундаментальные и прикладные проблемы взаимоотношений человека и микроорганизмов. Пробиотики, пребиотики, метабиотики и функциональное питание в практике врача»**

Сопредседатели: В.М. Бондаренко, В.П. Добрица, Л.С. Орешко, А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко

13<sup>30</sup>-13<sup>50</sup> Е.И. Ткаченко, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Актуальные проблемы клинической микробиологии

13<sup>50</sup>-14<sup>10</sup> А.Н. Суворов, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург  
Новые представления о микробиоте человека в условиях патологии и пробиотиках как средствах коррекции патологических состояний, связанных с нарушениями микробиоценоза

14<sup>10</sup>-14<sup>30</sup> В.П. Добрица, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Пробиотики и пребиотики: современное состояние проблемы, достижения и перспективы

14<sup>30</sup>-14<sup>50</sup> П.В. Селиверстов, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Новые возможности пробиотиков в коррекции микробиоценоза у больных хроническими гепатитами

14<sup>50</sup>-15<sup>10</sup> В.И. Пилипенко, НИИ питания РАМН, Москва  
Диетотерапия ожирения при сопутствующей патологии органов пищеварения

15<sup>10</sup>-15<sup>30</sup> Е.А. Чихачева, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург  
Современные рекомендации по коррекции дисбиоза

**15<sup>30</sup>-15<sup>40</sup> Перерыв**

**15<sup>40</sup>-18<sup>00</sup> Пленарное заседание (продолжение)**

15<sup>40</sup>-16<sup>00</sup> В.М. Бондаренко, С.В. Фиалкина, И.Б. Рабаев, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва  
Частота встречаемости генов, контролирующих антилизоцимную активность, у штаммов *Klebsiella pneumoniae* кишечного происхождения

16<sup>00</sup>-16<sup>20</sup> Е.С. Белозеров, И.Р. Каримов, Н.Н. Мурыванова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Ульяновский ГУ  
Гастроэнтерологические проблемы ВИЧ-инфекции

16<sup>20</sup>-16<sup>40</sup> Т.Я. Вахитов, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург  
Изучение механизмов действия метаболитных и бактериально-метаболитных препаратов

16<sup>40</sup>-17<sup>00</sup> Л.С. Орешко, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Целиакия и микробиоценоз: нерешенные проблемы и пути их коррекции

17<sup>00</sup>-17<sup>20</sup> О.В. Рыбальченко, И.В. Ларионов, В.М. Бондаренко, О.Г. Орлова, Н.В. Скворцов, СПбГУ, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Сорбция эндотоксина гидрофобным сорбентом «Сфероцелл»

17<sup>20</sup>-17<sup>40</sup> К.А. Шемеровский, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург  
Запор и дисбиоз

17<sup>40</sup>-18<sup>00</sup> Обсуждение докладов и дискуссия.  
Закрытие сессии

*Все заседания сессии проходят в конгресс-центре «Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота» по адресу: Московский пр., 97а (ст. м. «Московские Ворота»).*

*Все доклады, заявленные авторами как стендовые (постеры)\*, опубликованы в Материалах сессии (с. М2–М18) и включены оргкомитетом в программу. Стендовые доклады (постеры) представлены в фойе на 1-м этаже конгресс-центра.*

*\*Рекомендуемый формат постера: А1 (А4 × 8) = 840 × 594 мм (альбомная ориентация).*

**Материалы 10-й Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России**

**А**

**1. Этиологические факторы функциональных расстройств, проявляющихся абдоминальными болями, у детей в возрастном аспекте**

Алленова Ю.Е., Печуров Д.В.

Пензенская областная ДКБ им. Н.Ф. Филатова, Россия

**Цель:** выявить этиологические факторы ФР ЖКТ, проявляющихся абдоминальными болями, у детей в возрастном аспекте.

**Материалы и методы.** Обследованы 98 детей (36 мальчиков и 62 девочки в возрасте от 2 до 17 лет) с ФР ЖКТ. Выделены 4 группы: I – дети в возрасте 2-3 лет (10 детей), II – 4-6 лет (30 детей), III – 7-11 лет (34 ребенка), IV – 12-17 лет (24 ребенка). Проведено анкетирование, сбор анамнеза, объективный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, трехкратное копрологическое обследование, ИФА крови к гельминтам, УЗИ, ФГДС.

**Результаты.** Наличие абдоминальных болей отметили 97,9% детей. Связь боли с пищевым фактором отметили 57,1% детей II, III, IV групп, с частым приемом антибиотиков – 28,5% детей I, II, III групп, с приемом НПВС – 25,5% детей II, III групп. У детей I и II групп в 8,1% случаев в анамнезе перенесенные глистные инвазии (лямблиоз, аскаридоз), а также ротавирусный гастроэнтерит – у 23,4% больных I, II, III групп. Аллергические проявления отмечены у 25% детей I и II групп. У 45,9% детей III и IV групп отмечались головные боли, повышенная утомляемость, что указывает на связь с астено-вегетативным синдромом. Изучены социальные и психологические составляющие, связанные с условиями жизни ребенка. Выявлено, что 94,8% детей воспитывались в полных семьях, а 5% детей III и IV группы – в неполных. По нашим данным 43% детей III и IV групп отметили связь обострений с семейными конфликтами, 33% III группы – с поступлением в школу, репетиторством, у 2% детей IV группы боль связана со смертью родственников, 10,2% не отметили провоцирующего фактора.

**Выводы.** ФР ЖКТ, проявляющиеся абдоминальными болями, имеют возрастные особенности. Боль у детей младших групп связана с биологическими факторами, аллергией, а в старших в большей мере с психосоциальными составляющими и вегетативной дисфункцией.

**2. Методика ранней диагностики поражения гепатобилиарной системы у больных ревматоидным артритом**

Антониади И.В., Тотров И.Н., Еналидиева Р.В.,

Джикаева З.С., Дзускаева З.О.

СОГМА (каф. внутренних болезней № 1), Владикавказ, Россия, e-mail: ilona-antoniadi@yandex.ru

**Цель:** разработать методику ранней диагностики поражения гепатобилиарной системы (ГБС) у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент с длительностью РА до 10 лет.

**Результаты.** I этап – целенаправленный сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование больных. Учитывали длительность РА, наличие диспепсических расстройств, их связь с началом заболевания и приемом противоревматоидных средств,отягощенную наследственность и наличие патологии ГБС в анамнезе. Имели в виду, что боль в правом подреберье редко бывает выраженной, что может быть связано с болеутоляющим эффектом противовоспалительных препаратов. Чаще определялось чувство тяжести в правом подреберье. При общем осмотре обращали внимание на окраску кожных покровов и слизистых оболочек, обложенность языка налетом, при пальпации живота большое значение имело обнаружение болезненных точек, отражающих патологию ГБС. На II этапе

определяли в сыворотке крови показатели основных биохимических синдромов: цитолиза (аланин- и аспаратаминотрансферазу, лактадегидрогеназу), холестаза (общий, прямой и непрямой билирубин, щелочную фосфатазу), печеночно-клеточной недостаточности (холестерин, холинэстеразу, альбумины), мезенхимального воспаления (тимоловую пробу,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины), показатели белкового (общий белок), углеводного (глюкоза) обмена и исследовали ультразвуковые параметры печени и желчного пузыря. Выполнение этого этапа позволяло сформулировать развернутый клинический диагноз патологии ГБС с учетом не только локализации, но и функционального состояния пораженного органа у больных РА. III этап заключался в разработке рациональных методов лечения, включающих диетические мероприятия и рекомендации к назначению препаратов для коррекции выявленных в ходе обследования изменений.

**Заключение.** Такой подход, с нашей точки зрения, позволит не только избежать нежелательных осложнений со стороны ГБС, но улучшит усвояемость и переносимость лекарственных средств, используемых в лечении РА.

**Б**

**3. Состояние верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) у больных саркоидозом**

Басиев З.Г., Хетагурова С.В., Гаглов Н.И., Басиева О.З.

Северо-Осетинская ГМА, Владикавказ, Россия

**Цель исследования:** установить особенности поражения ВОЖКТ у больных при установленном внутригрудном саркоидозе, учитывая малую изученность этой проблемы.

**Материал и методы.** В стационарных условиях обследованы 97 больных, у которых клинически и при компьютерной томографии, а у большинства больных также и бронхоловажным и цитологическим методом был диагностирован внутригрудной саркоидоз. Показанием для проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) были проявления дискомфорта в груди и эпигастрии, а у части пациентов – признаки прогрессирования внегочного саркоидоза.

**Результаты.** Из 97 больных с установленным саркоидозом ЭФГДС проведена у 33 пациентов. Все эндоскопии ВОЖКТ сочетались с разными вариантами получения пристеночного материала для цитологического исследования. Неэрозивный эзофагит выявлен в 13 случаях, эрозивный – в 10. Антральный гастрит установлен у 15 больных, эрозивный антральный гастрит – у 4, аксиальная хиатальная грыжа I-II ст. – у 14, хиатальная грыжа, осложненная эзофагитом, – у 7, бульбит разной выраженности – у 23, дуоденогастральный рефлюкс I-III ст. – у 8, рубцовая деформация язвы двенадцатиперстной кишки – у 7, состояние после операции Бильрот 2 с культитом – у 1. Во всех случаях выявления таких патологий проводилась адекватная патогенетическая и симптоматическая терапия без трансгастрального приема гормонов, что ставим обязательным условием комплексного лечения саркоидоза.

**Заключение.** При внутриторакальном саркоидозе поражения ВОЖКТ – явление частое, что ставит перед необходимостью проведения ЭФГДС. С учетом выявленной при этом патологии следует избегать энтерального назначения гормональных средств при лечении саркоидоза.

**4. Пищевая сенсibilизация у больных с сочетанием бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Басиева О.З.

Северо-Осетинская ГМА, Владикавказ, Россия

**Цель исследования:** изучение особенностей алерго-иммунологического статуса и определение лечебной тактики у больных с сочетанием бронхиальной астмы (БА), пищевой сенсibilизации (ПС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

**Материал и методы.** ПС выявлена клинико-анамнестически, алергологическими и иммунологическими тестами у 46 из 149 пациентов с ранее установленным диагнозом БА и ГЭРБ. Больные

(91 женщина и 58 мужчин) в возрасте от 18 до 68 лет имели тяжелую и среднетяжелую неконтролируемую форму БА.

**Результаты.** Выявлены рефлюкс-эзофагиты и ГЭРБ I ст. (10%), I-II ст. (18%), II ст. (49%), III ст. (23%). Во всех случаях сочетания ГЭРБ и БА установлены гастриты, гастродуодениты, язвенные и эрозивные процессы. У 34% выявлена контаминация *H.pylori*. Определены этиологически значимые аллергены: пищевые злаки – у 9 больных, рыба – у 8, молоко коровье – у 11, куриное яйцо – у 4, лесина – у 9, цитрусовые – у 12. Все пациенты отмечали связь обострений БА с активацией ГЭРБ. У 28% больных также одновременно обострялись и симптомы ПС. Аллергия к животным белкам достоверно чаще ( $p < 0,005$ ) выявлялась при более тяжелой степени ГЭРБ (II-III). Поливалентная ПС отмечена в группах больных с II-III ст. рефлюкса, а также в сочетании с эрозивными и язвенными процессами в пищеводе и желудке. Уровень общего IgE был выше при атопической БА с III ст. ГЭРБ. Включение в протокол терапии элиминационной диеты в сочетании с ингибиторами протонной помпы и мукопротекторами, а также эрадикационными средствами позволило добиться улучшения состояния и повысить уровень контроля БА у 88% пациентов.

**Выводы.** ПС при сочетании БА и ГЭРБ усиливает степень желудочно-пищеводного рефлюкса. Оптимизацию терапии в таких случаях следует проводить за счет элиминации пищевых аллергенов и коррекции патологии ЖКТ.

##### 5. Клиническое значение эзофагогастроэндоскопического исследования при затянувшейся пневмонии

Басиева О.З., Басиев З.Г.

Северо-Осетинская ГМА, Владикавказ, Россия

**Цель исследования:** эндоскопическим методом определить состояние верхнего отдела ЖКТ (ВОЖКТ) для выяснения одних из значимых механизмов в патогенезе затянувшихся пневмоний (ЗП).

**Материал и методы.** Эндоскопически исследовано состояние ВОЖКТ у 32 больных ЗП в возрасте 19-72 лет, женщин 16, мужчин 14. Эндоскопии дополнялись забором материалов для цитологического и бактериологического исследований. В части случаев (19 больных) в динамике проведены иммунологические исследования.

**Результаты.** Установлены катаральный эзофагит (21), антральный гастрит (13), гастрит тела и антрального отдела желудка (4), эрозивный пангастрит (5), язва желудка (1), бульбит (23), язвы и деформации двенадцатиперстной кишки (2), ДГР (8), признаки состоявшегося кровотечения (2), рак пищевода (1), анемия слизистых (3). У большинства обследованных произведена биопсия для поиска хеликобактерной инфекции. Во всех случаях имелась эндоскопически установленная патология ВОЖКТ. Переносимость фиброэндоскопии, как правило, была благоприятной.

**Заключение.** Несомненно, что выявленная патология ВОЖКТ была одной из реальных причин затяжного течения пневмонии, что может объяснить недостаточную эффективность пероральной антибиотикотерапии, а также снижение иммунитета и функциональные нарушения у обследованных больных.

##### 6. Гастрологические проблемы ВИЧ-инфекции

Белозеров Е.С.<sup>1</sup>, Каримов И.Р., Мурыванова Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

Санкт-Петербург, e-mail: tessyes@yandex.ru, <sup>2</sup>Ульяновский государственный университет, Россия

**Цель исследования:** дать характеристику вариантов и частоты поражения желудочно-кишечного тракта у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемия ВИЧ-инфекции в стране продолжается без тенденции к снижению:

– в 2011 г. в день выявляли 170 инфицированных ВИЧ, в 2012 году – 190;  
– число зарегистрированных на начало 2013 г. в РФ составляет 761 тыс, по оценкам экспертов ВОЗ в России их 1–1,3 млн;  
– вновь было выявлено ВИЧ-инфицированных (т.е. больных): в 2010 г. – 59,3 тыс, в 2011 г. – 60,5 тыс, в 2012 г. – 69,2 тыс;  
– хотя полное излечения ни одна из применяемых сегодня комбинаций антиретровирусной терапии не дает, но, как полагают, с

конца 1990-х годов ожидаемая продолжительность жизни для людей с ВИЧ увеличилась в среднем на 13 лет;

– умерло от числа инфицированных за все время регистрации: в 2010 г. – 11%, в 2011 г. – 13%, в 2012 г. – 18% (125 тыс из 761 тыс зарегистрированных);

– растет смертность в возрастной группе 30-40 лет (в 2000 г. она составляла 9,9%, в 2011 г. – 42,1% от всех умерших ВИЧ+);

– без лечения промежутки времени от заражения ВИЧ до развития СПИДа составляет в среднем 9-10 лет, а время доживания в случае стадии СПИД составляет год и менее.

Клинику ВИЧ-инфекции определяют вторичные инфекции, включая онкопатологию вирусной этиологии. Согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции (2006 г.), манифестация вторичных инфекций знаменует переход болезни в стадию 4. В Ульяновской области из всех зарегистрированных больных (12,3 тыс) в 2012 г. в стадии 2 находилось 0,11% пациентов, в стадии 3 (субклинической) – 63,4%, в стадии 4 (вторичных инфекций) – 36,5%, в терминальной стадии – 0,05%.

Из гастроэнтерологической патологии наиболее часто встречаются:

– бактериальные и вирусные кишечные инфекции (сальмонеллез выявляется в 20-100 раз чаще, чем у населения в целом, значительно чаще имеет место сальмонеллезный сепсис и рецидивы болезни), протекают тяжелее и упорнее; диссеминированная цитомегаловирусная инфекция выявляется у 90% умерших от СПИДа;

– эзофагит, обусловленный *Candida* (10-20%), цитомегаловирусом (10-20%), вирусом простого герпеса (2,5-5%), бактериями (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus* и др.), простейшими (*P. carinii*, *Cryptosporidium parvum*), на поздних стадиях болезни – идиопатические пищеводные язвы;

– опухоли пищевода и полости рта: саркома Капоши (этиология – герпесвирус 8-го типа), неходжкинская лимфома (возбудитель – вирус Эпштейна-Барр);

– вирусное поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта, выявляемое у 1/4 пациентов, обусловленное преимущественно вирусами группы *Herpesviridae*, микроспоридиями, криптоспоридиями, микобактериями, *C.difficile*;

– новообразования (лимфома, саркома Капоши), встречаемые в 10-15% случаев, причем из всех пациентов с выявленным раком в 1/3 случаев процесс локализован в желудочно-кишечном тракте;

– поражение поджелудочной железы (20% случаев) бактериальной (микобактерии) и вирусной (цитомегаловирус, вирусы простого герпеса и Эпштейна-Барр), протозойной этиологии (токсоплазмоз, новообразования вирусной этиологии);

– поражение печени: хронический вирусный гепатит В и особенно часто С (до 70% пациентов из числа потребителей инъекционных наркотиков), токсоплазмоз печени, онкопатология (ходжкинская и неходжкинская лимфома); причиной поражения печени у этой группы больных часто служат лекарственные средства (сульфаниламиды, антибиотики, изониазид, противогрибковые препараты, аналоги нуклеозидов);

– поражение желчевыводящих путей: обструкция внепеченочных желчных путей, стеноз фатерова соска и склерозирующий холангит, внутривнутрипеченочный холестаз.

##### 7. Частота встречаемости генов, контролирующей антилизоцимную активность, у штаммов *Klebsiella pneumoniae* кишечного происхождения

Бондаренко В.М., Фиалкина С.В., Рабаев И.Б.

НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия,

e-mail: bvmz@yandex.ru

**Цель исследования:** выявление в клинических изолятах *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от детей с дисфункцией желудочно-кишечного тракта на фоне дисбактериоза кишечника, хромосомных детерминант *ivuC* гена, контролирующей антилизоцимную (Alz) активность.

Ранее нами у клинических штаммов *K.pneumoniae* 22-110 кишечного происхождения была обнаружена конъюгативная R-плазмида размером 60 МДа, в состав которой одновременно входили гены, контролирующей антилизоцимную (Alz) активность. Уровень Alz

достигал около 5 мкг/мл ОП. Антилизозимный фактор был выделен в гомогенном виде и охарактеризован как конкурентный ингибитор лизоцима (Бондаренко В.М. и др. // Журн. микробиол. – 1994. – № 1. – С. 22-28). Штамм *K.pneumoniae* 22-110, несущий указанную плазмиду, обозначенную как pAlz-60, был депонирован в музее культур ГИСК им. Л.А. Тарасевича (Москва). В настоящем исследовании с помощью ПЦР установлено наличие у бактерий *K.pneumoniae* 22-110 двух различных генов, контролирующих синтез ингибиторов лизоцима: *ivyC* (inhibitor vertebrate lysozyme type C) и *plcC* (periplasmic lysozyme inhibitor type C). Использованы пары праймеров для *ivyC* гена – CGCGCAGACGGTGAACCT и TGAGGGCGGCAACACAG (размер ампликона 227 н.п.) и плазмидного *plcC* гена – CCTATCGTCTGCTTGGCTTTGA и TGCTCAGGATGTCTTCGTTCTTTT (размер ампликона 288 н.п.) соответственно (Перунова Н.Б. и др. // Журн. микробиол. – 2012. – № 6. – С. 8-12). Установлено, что при тестировании 30 клинических штаммов *K.pneumoniae*, выделенных от детей с дисфункцией желудочно-кишечного тракта, протекающей на фоне дисбактериоза кишечника, у 20 (65%) культур выявлены детерминанты *ivyC* гена, локализованного на бактериальной хромосоме.

## Г

### 8. Коморбидная патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных хронической обструктивной болезнью легких

Гаглоев Н.И., Баснев З.Г.

Северо-Осетинская ГМА, Владикавказ, Россия

**Цель исследования:** установить характер коморбидной патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материал и методы.** Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проведена 63 мужчинам в возрасте 32-80 лет с длительностью ХОБЛ 5 и более лет. Показанием для исследования ВОЖКТ были патогномичные для патологии ЖКТ жалобы, а также частые рецидивы ХОБЛ, несмотря на неоднократное лечение органов дыхания в стационарных условиях. 86% больных были табакокурщиками со стажем 5-40 лет.

**Результаты.** Выявлены гастриты тела и антрального отдела (28 больных), эрозивный гастрит (5), гастродуодениты (18), выраженный бульбит (25), антральный бульбит (19), эрозивный бульбит (4), дуоденогастральный рефлюкс I-II ст. (9), язва и рубцовая деформация двенадцатиперстной кишки (2), состояние после операций на желудке (4), рак тела желудка (2), гастроптоз (1), желудочно-пищеводный пролапс (1). У 21 больного имелось метаболическое ожирение I-II класса, 8 больных имели резко пониженную массу тела. Случаев без патологии ВОЖКТ при эндоскопии не было. Признаков ГЭРБ в этой группе обследованных не установлено. Всем больным в условиях клиники была проведена адекватная комбинированная терапия ХОБЛ и коморбидной патологии ВОЖКТ.

**Заключение.** Больным ХОБЛ с целью выявления коморбидной патологии ВОЖКТ показана ЭГДС. Она абсолютно необходима у мужчин-табакокурщиков и при часто рецидивирующей ХОБЛ для формирования комплексной терапии.

### 9. Комбинированные продукты на зернобобовой основе в питании детей с непереносимостью галактозы и коровьего молока

Гапонова Л.В., Полежаева Т.А., Матвеева Г.А.

ВНИИЖ Россельхозакадемии (отдел детского и лечебно-профилактического питания), Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lilia.gaponova@yandex.ru

**Цель исследования:** изучить возможность использования комбинированных продуктов на основе сои, нута, кедрового ореха и миндаля в питании детей, страдающих целиакией, лактазной недостаточностью и аллергией к белкам коровьего молока. **Материалы, методы, результаты.** Во ВНИИЖ разработана технология получения аналогов коровьего молока из зернобобового и

маслянистого сырья методом водной экстракции. В результате получается водная эмульсия или основа, так называемое «молоко», и нерастворимый остаток (окара). Зернобобовая основа может непосредственно использоваться в пищу или служит сырьем для производства напитков, в том числе ферментированных, белкового продукта (аналога творога) и т.д. Нерастворимый остаток является незаменимым компонентом в производстве полуфабрикатов для детского питания (котлеты, биточки, запеканки и т.д.). Рассчитаны оптимальные рецептуры напитков на зернобобовой основе, включающей в себя: соевая основа – 40-50%, нутовая основа – 20-30%, кедровая основа – 15-20%, миндальная основа – 10-15%. Соя и нут являются источниками полноценного белка, витаминов группы В, минеральных веществ (магний, кальций, железо, селен). Кедр и миндаль, содержащие до 50% полноценного растительного жира, позволяют установить жирность напитков на уровне 2,5-3,2% и обеспечить необходимую калорийность продукта, одновременно обогащая его витаминами (токоферолы) и минералами (магний, калий, кальций, железо, марганец, йод). Нерастворимый остаток также обладает высокой питательной ценностью, т.к. содержит до 8% белка, до 4% жира и до 1% клетчатки, витамины и минералы. Проведена клиническая апробация ферментированных напитков на зернобобовой основе и блюд, приготовленных с использованием зернобобовой массы в условиях стационара, которая показала хорошую переносимость указанных продуктов у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

### 10. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами

Гуз Н.П., Налетов А.В.

Медицинский центр «Гастро-лайн», Донецкий НМУ им. М. Горького, Донецк, Украина

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов при синдроме раздраженного кишечника с запорами (СРК).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 38 пациентов с СРК с запорами. Диагноз СРК был установлен согласно III Римским критериям. Диагностику СИБР в тонкой кишке проводили при первичном обращении пациента и через 3 месяца при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой с использованием анализатора «Лактофан 2» («АМА», Россия). Среди включенных в исследование пациентов было 28 женщин и 10 мужчин, средний возраст которых составил (34,0±3,2) года.

**Результаты.** При первичном обращении у всех пациентов выявлены симптомы хронического запора. Проведение водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой позволило диагностировать СИБР у 32 (84,2%) больных. Через 3 месяца лечения с использованием осмотических слабительных средств, пробиотиков, коррекции диеты и применения физиотерапевтических методов лечения нормализация ритма дефекации была достигнута у 33 (86,9%) пациентов. При этом среди пациентов с положительным эффектом от использованной терапии СИБР при повторном исследовании выявлен в 6 (18,2%) случаях. Среди всех пациентов с сохраняющимися симптомами хронического запора регистрировался СИБР в тонкой кишке при повторном исследовании в 6 (15,8%) наблюдениях.

**Выводы.** У большинства пациентов СРК с запорами протекает на фоне СИБР в тонкой кишке, что необходимо учитывать в коррекции симптомов хронического запора.

### 11. Клинические особенности ГЭРБ, ассоциированной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы

Гуль И.С.<sup>1</sup>, Ракита Д.Р.<sup>2</sup>

РОКБ<sup>1</sup>, РОККД<sup>2</sup>, Рязань, Россия

**Цель исследования:** выявить клинические особенности ГЭРБ в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). **Материал и методы.** В исследование были включены 162 пациента с ГЭРБ в возрасте от 17 лет до 71 года (77 мужчин и 85 женщин). Обследование включало анализ жалоб, сопутствующей патологии, ФГДС и рентгеноскопию желудка с контрастированием.

**Результаты.** Из 162 больных ГЭРБ у 137 имела место ГПОД (84,5%), в 85,4% случаев она была аксиальная. Эндоскопическое исследование определило стадии ГЭРБ: ГЭРБ без эзофагита выявлена у 49,4%, ГЭРБ I стадии – у 34,6%, ГЭРБ II стадии – у 9,9%, ГЭРБ III стадии – у 3,7%, ГЭРБ IV стадии – у 2,4% больных. Сопутствующая патология пищеварительной системы была представлена у 38 больных (23,4%) ЖКБ (у 15 в анамнезе холецистэктомия), у 38 (23,4%) – язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 49 (30,2%) – хроническим бескаменным холециститом. При анализе жалоб пациентов выявлено, что 5,6% больных имели бессимптомное течение ГЭРБ; самыми распространенными жалобами были: изжога – 70,5%, боли в эпигастрии – 48,3%, отрыжка воздухом – 39,2%, боли за грудиной – 15%, дисфагия – у 11,1% больных. Жалоба на изжогу ассоциировалась с более молодым возрастом пациентов ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,003$ ), с наличием фиксированной ГПОД ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,002$ ). Наличие ГПОД у пациентов с ГЭРБ коррелировало с мужским полом ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,0025$ ), с наличием жалоб ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,000001$ ), с наличием жалоб на изжогу ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,000009$ ), жалобы на боли в эпигастрии ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,004$ ).

**Выводы.** Таким образом, ГЭРБ, ассоциированная с ГПОД, характеризуется более выраженной клинической симптоматикой, коррелирует с мужским полом. У пациентов с выраженными субъективными признаками болезни необходимо в алгоритм обследования включать рентгеноскопию желудка для выявления ГПОД и определения ее типа.

## Д

### 12. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) в оценке острого нарушения мезентериального кровообращения

Дроздова О.А., Козлова А.Л.

СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ГБ № 40,

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olyadrozдова@yandex.ru

Стертая клиническая картина на ранней стадии заболевания, отсутствия достоверных лабораторных признаков часто не позволяют своевременно заподозрить острое нарушение мезентериального кровообращения. Летальность по-прежнему остается высокой (от 60% до 100%).

**Цель исследования:** оценка возможностей КТ в выявлении причин острого нарушения мезентериального кровообращения.

**Материалы и методы.** Были проанализированы результаты обследований 28 пациентов с клиническими признаками нарушения мезентериального кровообращения, из них 25 окклюзионного типа (тромбоз верхней брыжеечной артерии – 14, тромбоз нижней брыжеечной артерии – 1, тромбоз верхней брыжеечной артерии – 5, тромбоз верхней брыжеечной вены – 6) и 2 неокклюзионного типа.

**Результаты исследования.** Результаты КТ были сопоставлены с данными оперативных вмешательств, заключениями аутопсии.

**Выводы.** КТ-ангиография позволяет быстро и точно визуализировать топографо-анатомические особенности строения мезентериальных сосудов, определить характер их поражения (окклюзионный, неокклюзионный), в случае окклюзии установить ее уровень и протяженность, оценить состояние стенки кишки, выявить наличие осложнений, что способствует определению тактики лечения и объема оперативного вмешательства.

## Е

### 13. Нарушение функции печени при болезни Вильсона и аутоиммунном гепатите у детей

Евлухина Н.Н., Волюнец Г.В., Пахомовская Н.Л.,

Четкина Т.С.

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

**Цель исследования:** определение степени нарушения функции печени и динамики ее изменений на фоне терапии при болезни Вильсона (БВ) и аутоиммунном гепатите (АИГ) у детей.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 101 ребенка с БВ (средний возраст (12,3±2,9) года) и 25 детей с АИГ (средний возраст (9,9±0,9) года). Степень нарушения функции печени (ФП) определяли по балльной шкале, разработанной и запатентованной в ФГБУ «НЦЗД» РАМН.

**Результаты.** При БВ степень нарушения ФП снижена до (40,6±1,2)%. У детей с циррозом печени (ЦП) при БВ ФП была снижена до (48,0±1,7)%, без ЦП – до (35,0±1,4)%. У пациентов при АИГ степень нарушения ФП была снижена до (29,8±2,8)%. У детей с циррозом печени (ЦП) при АИГ ФП была снижена до (34,1±3,4)%, без ЦП – до (22,1±2,0)%. Через 6 месяцев на фоне стандартной терапии степень нарушения ФП при БВ снизилась до (39,1±1,2)%, при АИГ – до (19,7±1,7)%. У детей с ЦП при БВ степень нарушения ФП снизилась до (42,4±1,7)%, у пациентов без ЦП – до (36,4±1,6)%. Через 12 месяцев на фоне стандартной терапии степень нарушения ФП при БВ снизилась до (34,4±1,5)%, однако у пациентов при АИГ выросла до (22,0±2,1)%. У детей с ЦП при БВ степень нарушения ФП снизилась до (36,8±2,3)%, у пациентов без ЦП – до (31,8±1,8)%. Однако у детей с ЦП при АИГ степень нарушения ФП повысилась до (23,0±2,1)%, у пациентов без ЦП при АИГ степень нарушения ФП повысилась до (21,2±2,0)%.

**Заключение.** У детей с БВ функция печени снижена на (40,6±1,2)%, с АИГ – на (29,8±2,8)%, что соответствует умеренным нарушениям функции печени. Проведение стандартной терапии БВ и АИГ у детей в большинстве случаев значительно улучшает функции печени.

## З

### 14. Гериатрический пациент в практике врача-гастроэнтеролога

Задорожная Н.А.

НГУ физической культуры, спорта и здоровья

им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия,

e-mail: zadorozhnaya\_10@mail.ru

**Цель исследования:** оценить особенности течения заболеваний гастроэнтерологического профиля в гериатрической практике; изучить эффективность воздействия немедикаментозных факторов у больных пожилого и старческого возраста с кислотозависимыми заболеваниями на функционально-морфологическое состояние ЖКТ с учетом полиморбидного фона.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 90 пациентов (возраст от 65 до 85 лет) с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (основная группа).

Лечебный комплекс включал МИЛ-терапию от аппарата «Милта» на БАТ с длиной волны 890 нм, диапазоном излучения 800-900 нм, мощностью импульсов 4-7 Вт, с частотой 5 Гц, 15 мин, 10-12 процедур в сочетании с приемом фитосбора по 50 мл 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 24 дней.

Состав фитосбора: кипрей, зверобой продырявленный, тысячелистник, пустырник, мята перечная в соотношении 3:3:2:2:2. Контрольная группа: 35 пациентов с аналогичной патологией, получавших магнитолазерную терапию, но без приема фитосбора.

**Результаты.** На фоне проведенного лечения отмечалось улучшение клинической симптоматики. Отмечалось снижение частоты Нр-инфекции. Исследование кислотообразующей функции желудка выявило отсутствие динамики средних значений базальной и стимулированной секреции, однако в обеих группах не было выявлено кислотостимулирующего действия. В основной группе отмечалось достоверное увеличение концентрации нуклеиновых кислот в полости слизи с одновременным уменьшением ее в полости сока ( $p < 0,05$ ) и достоверное увеличение содержания фукозы в желудочном соке, что свидетельствовало об улучшении морфологического состояния слизистой желудочно-кишечного тракта.

**Заключение.** Эффективность лечения в основной и контрольной группе составила: 98,5% и 64,3%. При этом в основной группе не наблюдалось развития патологической бальнеореакции, которая бы ограничивала применение физиофакторов в гериатрической практике.

**И****15. Клинико-лабораторные особенности лактазной недостаточности у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы**

Иванникова Т.И.

Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко, Россия,  
e-mail: tativ\_med@mail.ru

**Цель исследования:** определить особенности развития и течения лактазной недостаточности у детей, имевших перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС).

**Пациенты и методы.** Проведен анализ особенностей течения лактазной недостаточности у 56 детей, диагноз лактазной недостаточности которым был поставлен на основании типичных клинических и лабораторных признаков.

**Результаты.** Анализ особенностей антенатального периода показал у матерей всех детей неблагоприятное течение беременности. У большинства детей отмечались типичные проявления лактазной недостаточности, однако обратили на себя внимание и особенности проявления этой патологии: у 50% детей определена тенденция к развитию диареи, у 42,9% – запоры, у 7,1% – чередование запоров и диареи. У 57,1% обследованных отмечены признаки липазной недостаточности. У всех детей лактазная недостаточность сочеталась с дисбиотическими нарушениями. У 80% детей выявлен дисбиоз кишечника 2-й степени, у 20% – 3-й. Дисбиотические изменения характеризовались снижением количества бифидобактерий до  $(8,1 \pm 0,1) \log_{10}$  КОЕ/мл ( $p < 0,05$ ), у 40% детей выявлено снижение количества лактобактерий, 80% имели в микропейзаже повышенное количество типичных кишечных палочек, 20% – измененные формы кишечных палочек. Условно патогенные энтеробактерии обнаружены при бактериологическом исследовании фекалий у 80% детей.

**Выводы.** Лактазная недостаточность является нередким состоянием у детей с перинатальными поражениями ЦНС, данное состояние у этих детей всегда сопровождается развитием выраженных дисбиотических изменений, диарея отмечается только в половине случаев, часто развивается липазная недостаточность.

**16. Опыт применения немедикаментозных методов коррекции интерферонового статуса у детей раннего возраста с дисбиозами кишечника**

Иванникова Т.И.

Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко, Россия,  
e-mail: tativ\_med@mail.ru

**Цель исследования:** изучить влияние светотерапии на показатели  $\gamma$ -интерферона в копрофильтратах у детей раннего возраста с дисбиозами кишечника.

**Пациенты и методы.** Обследованы 40 детей в возрасте от 6 месяцев до полутора лет с дисбиозами кишечника 1 степени. У обследованных определяли уровень  $\gamma$ -интерферона в копрофильтратах до и после применения светотерапии. Использовался аппарат для фототерапии «Дюна Т», обеспечивающий одновременное проникающее воздействие на организм светового потока красного и инфракрасного диапазонов. Применялось контактное воздействие на ответственные зоны ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней.

**Результаты.** После 5 дней применения светотерапии у детей исследуемой группы отмечалось достоверное повышение уровня  $\gamma$ -интерферона в копрофильтратах:  $(1,84 \pm 0,05)$  пг/мл – до исследования и  $(7,70 \pm 0,14)$  пг/мл – после,  $p < 0,05$ .

**Выводы.** Применение метода светотерапии является перспективным в отношении усиления антивирусной защиты и может использоваться как для лечения энтеропатий, вызываемых вирусами, так и для профилактики вторичного дефицита интерферонов, развивающегося при повторных вирусных инфекциях и микробиологических нарушениях в кишечнике.

**17. Структура дисбиотических изменений у детей в зависимости от вида вскармливания**

Иванникова Т.И.

Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко, Россия,  
e-mail: tativ\_med@mail.ru

**Цель исследования:** определить структуру дисбиотических изменений у перенесших среднетяжелые формы поражения центральной нервной системы (ЦНС) детей, находящихся на различных видах вскармливания.

**Пациенты и методы:** 96 детей, из которых 40 находились на естественном, 26 – на искусственном и 30 – на смешанном вскармливании; всем детям в возрасте 2 месяцев проводилось бактериологическое исследование фекалий.

**Результаты.** У детей, находившихся на естественном вскармливании, состав микрофлоры толстой кишки характеризовался нормальными количественными и качественными показателями основной облигатной флоры; при типировании эшерихий у 40% детей выявлены формы с измененными свойствами. Условно патогенная флора (УПФ) была представлена только стафилококком (80% детей) и грибами рода кандиды (60%). Дисбиотические изменения у детей, находившихся на искусственном вскармливании базовыми смесями, отличались большим полиморфизмом: у 87% обследованных выявлен рост УПФ (протей, клебсиелла, цитробактер, энтеробактер), у 42,8% был обнаружен золотистый стафилококк, почти у 90% детей – грибы рода кандиды. Отмечено угнетение облигатной нормофлоры. У детей на смешанном вскармливании наименьшие изменения выявлены в анаэробном звене, у 50% детей констатирован избыточный рост типичной кишечной палочки, у такого же количества – эшерихий с измененными свойствами. У 67% пациентов зарегистрировано абсолютное отсутствие энтерококков, а УПФ определена у 2/3 обследованных.

**Выводы.** Видовой и качественный состав микрофлоры кишечника детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, имеет выраженную зависимость от вида вскармливания и характеризуется выраженными изменениями не только у детей на искусственном и смешанном вскармливании, но и на естественном (грудном).

**18. Факторы риска изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных атеросклерозом**Иванов М.А., Симонова К.А., Зайцев В.В., Куприш К.А.  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (каф. общей хирургии),  
Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** выявить факторы, влияющие на состояние слизистой желудка у больных генерализованным атеросклерозом.

**Материалы и методы.** В основу исследования легли результаты наблюдения над 170 пациентами, оперированными по поводу атеросклеротического поражения магистральных артерий. В ходе обследования анализировалась степень выраженности ишемических изменений, функция печени и почек, больным выполнялась эзофагогастроскопия с исследованием на *Helicobacter pylori* (Hр), оценивалась липидограмма, учитывались сопутствующие заболевания. Анализировались причины изменения слизистой желудка с отбором наиболее значимых для гастропатий факторов.

**Результаты.** Исследование причин ЭЯС показало, что в наибольшей степени выражено влияние степени ишемии ( $p = 0,0001$ ). У пациентов с ишемией II Б степени по А.В. Покровскому выявлялись менее значимые поражения слизистой желудка, чем у пациентов с III и IV степенью. Наличие Hр влияло на развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой. Пациенты с выраженным поражением Hр чаще страдали эрозивными (50,6%) и язвенными (31,3%) формами гастрита. Отмечается корреляция между тяжестью состояния по ASA и выраженностью изменений слизистой. 71,7% больных с тяжестью состояния II по ASA имели гастрит, у 43% с тяжестью состояния III по ASA определялись эрозивные изменения слизистой. В группе пациентов с тяжестью IV по ASA чаще, чем в других группах, возникали эрозивно-язвенные варианты гастропатии ( $p = 0,01$ ).

**Заключение.** Учитывая перечисленные факторы риска ЭЯС, необходимо заблаговременно использовать превентивные меди-

каментозные мероприятия. Больным с высоким риском гастродуоденальных кровотечений, то есть имеющим тяжелую степень ишемии, язвенный анамнез, находящимся в тяжелом состоянии (в том числе в связи с наличием других заболеваний) показано применение ингибиторов протонной помпы в периоперационном периоде.

## К

### 19. Содержание в крови N-терминального мозгового натрийуретического пептида при циррозе печени

Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Горovenko В.Н., Петелина И.Ю.  
Астраханская ГМА, Россия

**Цель исследования:** определить содержание N-терминального мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в плазме крови у больных циррозом печени (ЦП).

**Материалы и методы.** У 80 больных ЦП и 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу (КГ), исследовали концентрацию Nt-pro-BNP в ЭДТА-плазме с помощью коммерческого иммуноферментного набора для количественного определения Nt-pro-BNP фирмы «Biomedica» (Германия).

**Результаты.** Медиана концентрации Nt-proBNP в группе больных ЦП составила 51,2 [14,5; 123] фмоль/мл, что с высокой достоверностью превышает данный показатель в КГ – 11,3 [7,5; 16,2] фмоль/мл. Наблюдалась значительная вариабельность изучаемого кардиомаркера при ЦП – от 6,8 до 213 фмоль/мл. У 17 пациентов (21,3%) значения Nt-proBNP были в пределах нормы, т.е. не превышали 20 фмоль/мл, а у 12 (15%) составляли более 100 фмоль/мл. При сравнении медиан показателей Nt-proBNP у больных ЦП по степени компенсации (22,5% больных класса «А», 51,2% класса «В» и 26,3% класса «С» по Child-Pugh) были выявлены достоверные различия:  $\chi^2=21,0$ ;  $p=0,0002$  (критерий Краскела – Уоллиса). Очевидно, что такая высокая достоверность касается различий между больными ЦП класса «А» и «С», где значения содержания протеина составили соответственно 28 [14,2; 45] фмоль/мл и 89 [65; 126] фмоль/мл. Различия между больными класса «В», где медиана показателя составила 46 [18; 79] фмоль/мл, и класса «С» также были достоверными ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Выявление повышения концентрации Nt-proBNP у больных ЦП, особенно класса «С» по Child-Pugh, помогает оценить степень тяжести хронической сердечной недостаточности, прогнозировать дальнейшее прогрессирование сердечных осложнений при ЦП.

### 20. Выбор метода исследования микробиоценоза кишечника с учетом требований к качеству

Корноухова Л.А.  
ЗАО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** сравнить экспресс-диагностику микробиоценоза кишечника методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) с возможностями современного бактериологического культивирования, проводимого в микробиологической лаборатории, внедрившей систему обеспечения качества ГОСТ Р ИСО 15189.

**Материалы и методы.** Лабораторные исследования проводились пациентам в комплексе с другими диагностическими тестами по назначению врача-гастроэнтеролога. Проанализировано 60 результатов исследований фекалий из одной пробы каждого пациента, из них 30 исследований – количественный бактериологический посев, 30 исследований – МСММ.

**Результаты.** При сравнении методов отмечены следующие трудности: МСММ имеет одну границу нормы, определяется 56 параметров, что затрудняет оценку результатов, отсутствует суммирование показателей общего количества анаэробов и аэробов. Лидирующим в количественном отношении, по нормам МСММ, является род *Eubacterium* (35%). Далее по ранжиру следуют лактобациллы (22%), бифидобактерии (17%), клостридии (7%) и

бактероиды (1%), что противоречит генетическим и культуральным нормам, а также данным автора методики. Отсутствует видовая дифференцировка лакто- и бифидобацилл, *Enterobacteriaceae*. Отмечено несоответствие результатов: у некоторых пациентов в процессе культивирования по ряду параметров не выявлено отклонения от нормы, в то же время расчет методом МСММ указывает на снижение количества микроорганизмов. Это характерно для бифидобактерий и бактериоидов (несоответствие в 17% результатов), лактобактерий (30%), *Enterobacteriaceae* (60%), стафилококков (67%), энтерококков (77%).

**Выводы.** При внедрении новых методов в практическую деятельность необходима оценка достоверности результатов, а также тщательное ознакомление и подготовка врачей-клиницистов к интерпретации данных.

### 21. Риски развития вторичного остеопороза при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки у женщин

Коцеруба Т.А., Губанова Е.И., Фастова И.А., Кузнецова О.А., Дячкова С.Ю.  
Волгоградский ГМУ, областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия

**Цель исследования:** изучить влияние образа жизни на развитие вторичного остеопороза у женщин, страдающих патологией желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Материал и методы.** При обследовании женщин с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки проведено добровольное анонимное анкетирование по образу жизни. Респонденты разделены на две группы наблюдения: пожилые женщины ( $n=89$ ) и женщины второго зрелого возраста ( $n=64$ ).

Костная плотность у всех пациенток определена с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела левого бедра.

**Результаты.** Средний возраст у женщин пожилого возраста составил ( $63,1\pm 0,6$ ) года, у женщин второго зрелого возраста – ( $48,5\pm 0,3$ ) года. У пожилых женщин остеопороз выявлен в 33,71% случаев, остеопения – в 56,18%. У женщин второго зрелого возраста остеопороз выявлен в 12,5% случаев, остеопения – в 39,06%. Пациентки с верифицированным остеопорозом в анкетах достоверно чаще отмечали потребление грубой и острой пищи, злоупотребление алкоголем. Для них характерны пренебрежение полноценным разнообразным питанием, содержащим животные жиры и витамины, нервное перенапряжение на работе и в семейных отношениях, гиподинамия и отсутствие активного отдыха.

Анализ полученных результатов в обеих группах наблюдения показал, что развитию вторичного остеопороза при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки способствуют не только постарение, мальабсорбция, нарушение всасывания витамина D и его метаболитов, но и нарушения здорового образа жизни.

**Вывод.** Установлено, что среди рисков развития вторичного остеопороза у женщин с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки существенными являются нарушения здорового образа жизни.

### 22. Влияет ли степень виремии на особенности оптических параметров крови пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С

Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А.,  
<sup>1</sup>Генералов В.М., <sup>2</sup>Кручинин В.Н., <sup>2</sup>Рыхлицкий С.В.  
НИИТПМ СО РАМН, Новосибирск, <sup>1</sup>ГНЦ ВБ «Вектор»,  
Кольцово, <sup>2</sup>ИФП СО РАН, Новосибирск, Россия

**Цель:** изучить влияние степени вирусной нагрузки (ВН) на особенности оптических характеристик эритроцитов (Эр), параметров сыворотки крови (СК) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С (ХГВ, ХГС).

**Материалы и методы.** Обследованы мужчины (72 человека в возрасте 34–67 лет) с ХГВ и ХГС с различной степенью ВН и 35

условно здоровых мужчин. Электрические и вязкоупругие параметры Эр изучены методом диэлектрофореза, оптические параметры СК – спектральной, отображающей эллипсометрией.

**Результаты.** Нарастание ВН у больных приводило к усилению агрегатообразования, гемолиза Эр на всех частотах, резкому снижению поляризуемости, увеличению электропроводности, снижению емкости мембран Эр, скорости движения клеток к электродам и дипольного момента ( $p < 0,001-0,05$ ), что коррелировало с выраженностью диспротеинемии, иммуно-воспалительного синдрома. При высокой ВН равновесная частота значительно смещена в низко- или высокочастотный диапазон ( $p < 0,03$ ). Эти изменения были связаны со сдвигами в оптических параметрах СК, что отражалось в повышении толщины, степени неоднородности тонких пленок, показателя преломления ( $p < 0,01-0,05$ ). Амплитуда деформации Эр под действием электрического поля при ХГС достоверно меньше, чем при ХГВ при условии одинакового представительства разных ВН в группах ( $p < 0,05$ ), а обобщенные показатели вязкости, жесткости, электропроводности – выше ( $p < 0,001-0,02$ ). Подобные различия, очевидно, связаны с более выраженными нарушениями липидного обмена ( $p < 0,05$ ), развитием инсулинорезистентности при ХГС, что рассматривается как внепеченочные проявления хронической НСV-инфекции.

**Выводы.** Полученные данные о влиянии ВН на электрические, вязкоупругие параметры Эр, оптические характеристики сыворотки крови могут быть использованы для внесения новых акцентов в терапию вирусного гепатита.

## Л

- 23. Исследование устойчивости пробиотических бактерий, входящих в состав препаратов «Флорин форте» порошок для приема внутрь, «Бифидумбактерин» и «Пробифор» к желудочному соку и желчным кислотам**  
Ланских А.Г.  
ЗАО «Партнер», Москва, Россия

**Цель исследования:** проверка устойчивости штаммов пробиотических бактерий *B.bifidum* № 1 и *L.plantarum* 8P-A3, входящих в состав таких препаратов, как «Флорин форте» порошок для приема внутрь, «Бифидумбактерин» и «Пробифор», к желудочному соку и желчным кислотам.

Пробиотические лекарственные препараты обычно применяют после антибиотикотерапии бронхитов и пневмоний, часто развивающихся в детском возрасте. Однако следует отметить, что эффективность пробиотических бактерий зависит от их устойчивости к действию соляной кислоты, желчных кислот и способности сохранять биологическую активность при прохождении через ЖКТ.

Для моделирования действия желудочного сока была использована кислота соляная, которая является основным повреждающим бактериальные клетки агентом желудочного сока. Для моделирования воздействия желчных кислот была использована желчь бычьей сухой, которая восстанавливалась в соответствии с инструкцией производителя.

**Методика проверки устойчивости штаммов *B.bifidum* № 1 и *L.plantarum* 8P-A3 к действию соляной кислоты.** 1,0 мл культуры третьей генерации из колбы вносили в пробирку с 9,0 мл фосфатного буферного раствора, доведенного соляной кислотой до pH=2,0 или 3,0. В качестве контроля использовали буферный раствор с pH=(7,20±0,03). Пробирки после внесения культуры выдерживали в термостате при 37°C в течение 2 часов.

По истечении заданного времени инкубирования образцы титровали десятикратным шагом до разведения  $10^{-6}$  или  $10^{-7}$ .

**Методика проверки устойчивости штаммов *B.bifidum* № 1 и *L.plantarum* 8P-A3 к действию желчи.** Методика выполнялась аналогично проверке устойчивости штаммов к действию соляной кислоты, только вместо растворов соляной кислоты использовалась регидратированная бычья желчь.

В результате проведенных экспериментов нами установлено, что снижение титра КОЕ для *B.bifidum* № 1 и *L.plantarum* 8P-A3 при инкубации в течение 2 часов в желчи составило 18% и 8,5% со-

ответственно, снижение титра КОЕ при действии соляной кислоты (pH=2) в течение 2 часов – 9% и 10%.

Из представленных данных можно видеть, что воздействие соляной кислоты указанной концентрации или желчи не приводит к существенному снижению титра исследуемых бактерий, что свидетельствует об их устойчивости к этим воздействиям.

- 24. Взаимосвязь уровней гастрин-17, пепсиногенов I и II с характером патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастродуодените у детей**  
Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С.  
Ярославская ГМА, Россия

**Цель исследования:** установить диагностическое значение определения гастрин-17, пепсиногенов I и II для оценки степени воспаления в слизистой оболочке желудка у детей.

**Материал и методы.** Обследованы 110 детей и подростков 7-17 лет с верифицированным диагнозом «хронический гастродуоденит». Уровни гастрин-17 (Г-17), пепсиногенов I (П I) и II (П II) определялись с помощью набора «Гастропанель» (производство Biohit, Финляндия). Морфологическая оценка воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ) осуществлялась в соответствии с визуально-аналоговой шкалой.

**Результаты.** Установлено, что концентрации Г-17, П I и П II увеличиваются по мере усиления воспаления в теле желудка. Аналогичная закономерность наблюдается и в антруме, но только для пепсиногенов, тогда как уровень Г-17 вырастает только при выраженном процессе, сохраняясь на нормальных значениях при незначительном и умеренном воспалении. Среди обследованных больных выделена группа, состоящая из 22 пациентов, у которых имелись морфологические признаки атрофии СОЖ. Выявлено, что у этих больных отсутствуют достоверные отличия в показателях Г-17, П I и П II по сравнению с детьми без атрофии.

**Заключение.** Таким образом, ХГД у детей сопровождается увеличением сывороточных концентраций Г-17, П I и П II, что коррелирует со степенью выраженности и активности воспаления в СОЖ. Указанные показатели дают представление о воспалительном процессе, но не являются маркерами атрофии.

- 25. Состояние кожной микроциркуляции при хронических диффузных заболеваниях печени под влиянием плазмафереза**  
Левитан Б.Н., Иванников В.В., Сальникова Г.Г.  
Астраханская ГМА, Россия

**Цель исследования:** изучить динамику показателей кожной микроциркуляции (КМ) по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) до и после курса дискретного плазмафереза (ПФ).

**Материал и методы.** У 23 больных ХДЗП (16 – хроническим гепатитом, 7 – циррозом печени) до и после курса из 3-5 процедур ПФ было проведено исследование КМ методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). Контрольную группу (КГ) составили 23 здоровых донора. Исследования проводились в точке 1, расположенной в биологически активной зоне печени, и в точке 2 – на правом предплечье. При анализе ЛДФ-грамм определяли показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение (СКО) и коэффициент вариации (Кв).

**Результаты.** При анализе ЛДФ-грамм в точке 1 у больных ХДЗП до ПФ имелось усиление базального кровотока: достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение ПМ и СКО по сравнению с КГ (соответственно (13,9±1,3) прф.ед. и (1,8±0,2) прф.ед. против (7,8±1,5) прф.ед. и (1,0±0,2) прф.ед.). После курса ПФ показатель ПМ достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился до (9,4±1,4) прф.ед., приближаясь к показателям в КГ. Значения СКО и Кв после курса ПФ также снижались, но различия с исходными данными не были достоверными. Результаты в точке 2 как до лечения, так и после курса ПФ показали, что изменения КМ здесь были выражены в меньшей степени, чем в точке 1. До проведения ПФ при ХДЗП имелось лишь достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение средних значений ПМ по сравнению с КГ. Изменения остальных параметров

не были достоверными. После курса ПФ у больных ХДЗП в точке 2 также наблюдалась положительная динамика параметров ЛДФ, но различия не были достоверными.

**Заключение.** Имеется положительная динамика в проявлении нарушений КМ у больных ХДЗП после курса ПФ. Метод ЛДФ может быть использован для оценки реокорректирующего эффекта ПФ.

## 26. Запор: частота встречаемости клинических проявлений

Лызлова С.М., Белоусова Л.Н.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости жалоб у пациентов с запорами.

**Материалы и методы.** Проанкетированы 18 пациентов с жалобами на запор. Соотношение мужчин и женщин 1:8, средний возраст 59 лет. Опрашиваемым задавались вопросы относительно наличия у них признаков запора (в частности, частота дефекаций за неделю, преобладающий тип стула по Бристольской шкале), также оценивались такие клинические проявления, как болезненность дефекации, чувство неполного опорожнения, позывы на дефекацию с невозможностью самой дефекации, вздутие и распирание живота, ощущение неполного опорожнения, боли в нижних отделах живота и их связь с дефекацией. Отдельно оценивалась частота приема слабительных средств различных фармакологических групп.

**Результаты.** Более половины опрошенных (56%) постоянно имеют стул не чаще 1–2 раз в неделю. У 50% больных 1–2 тип кала по Бристольской шкале, у 6% – гетерогенный стул (от 1 до 7 типа). Только 50% респондентов отметили стул преимущественно в утреннее время суток. 78% больных ощущают чувство неполного опорожнения, из них у 71% болезненная дефекация. Наличие позывов на дефекацию с невозможностью самой дефекации отмечают 78%, у 89% есть необходимость натуживания. Жалобы на вздутие и распирание живота предъявляют 72% больных. Боли в нижних отделах живота испытывают 61% опрошенных, среди них у 46% боли слабо выраженные, у 36% – умеренно выраженные, у 18% – значительно выраженные; 100% из них отметили, что боли уменьшаются (проходят) после дефекации. 33% проанкетированных больных постоянно принимают слабительные средства, преимущественно препараты лактулозы.

**Выводы.** Частота встречаемости клинических проявлений запора различна, что обуславливает необходимость индивидуального подбора терапии с учетом превалирующих в клинической картине жалоб.

## М

## 27. Опыт лечения ущемленных диафрагмальных грыж

Мазурин В.С., Прищепо М.И., Титов А.Г., Кригер П.А., Шестаковская Е.Е.

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Ущемленные грыжи диафрагмы являются довольно редкой патологией, однако, в связи со сложностью диагностики больные поступают в хирургическое отделение в тяжелом состоянии с клиническими явлениями перитонита, эмпиемы плевры, выраженными электролитными нарушениями. У многих больных посттравматическая грыжа сочетается с другими повреждениями, что значительно утяжеляет их состояние. По данным Sangster G., Ventura V. 2009 г. летальность при ущемленных диафрагмальных грыжах достигает 50%.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения ущемленных диафрагмальных грыж.

**Материалы и методы.** За период с 1995 по 2013 гг. в хирургическом торакальном отделении ГБУЗ МО МОНИКИ проходили лечение 11 больных (5 мужчин и 6 женщин) с диагнозом «ущемленная диафрагмальная грыжа». Средний возраст пациентов составил (42±2) года. Все больные были переведены из больницы Московской области в разные сроки от начала заболевания.

Средняя продолжительность от начала заболевания до поступления в хирургический стационар составила 1–3 дня, время до постановки диагноза – от 1 до 8 дней, в среднем (4±1) дня. У 7 больных выявлена посттравматическая грыжа левого купола диафрагмы, у 3 – параэзофагеальная, у 1 больной была ущемленная грыжа после лапароскопической фундопликации. У всех больных был ущемлен желудок, у 5 – ободочная кишка и большой сальник, у 1 – селезенка. У больных с посттравматическими грыжами диафрагмы во всех 7 случаях была грыжа левого купола диафрагмы, у 1 больной – двух куполов (правосторонняя грыжа была выявлена только на аутопсии). «Свежая» травма наблюдалась у 2 (3 и 7 дней), остальные поступили в сроки от 2 до 12 лет с момента травмы.

Оперированы в МОНИКИ 6 больных, у 5 операции были выполнены в других стационарах области. В 8 случаях доступ был лапаротомный, в 2 – передне-боковая торакотомия слева, в 1 – одновременно выполнена лапаротомия и торакотомия. Во время операции выявлен некроз стенки ущемленных органов у 4 пациентов, что потребовало выполнить резекцию пищевода в 1 случае, желудка – в 2, толстой кишки – в 1; у 1 больного выполнено погружение линии некроза на желудке узловыми серозно-мышечными швами, у 2 – ушивание перфораций в желудке после попытки дренирования.

В послеоперационном периоде умерли 3 больных: 1 вследствие ОПН, 1 – в результате прогрессирования сердечно-легочной недостаточности, 1 – в связи с тяжелой сопутствующей черепно-мозговой травмой.

Послеоперационные осложнения отмечены у 1 больного – некроз кардиоэзофагеального перехода с перфорацией после левосторонней торакотомии, в связи с неадекватной ревизией.

**Выводы.** 1. Ущемленные диафрагмальные грыжи – редкая патология, представляющая большие сложности в диагностике. 2. При ущемленной диафрагмальной грыже показано экстренное хирургическое лечение в объеме ликвидации грыжи и пластики грыжевых ворот. 3. При ущемленной диафрагмальной грыже оптимальным доступом является срединная лапаротомия, при которой возможно выполнение резекционных операций. 4. Результат лечения зависит от длительности заболевания.

## Н

## 28. Комбинации генотипов *Helicobacter pylori* у детей при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Налетов А.В., Гуз Н.П.

Донецкий НМУ им. М. Горького, Медицинский центр «Гастро-лайн», Донецк, Украина

**Цель исследования:** изучить распространенность *vacA* и *cagA* генотипов *Helicobacter pylori* (HP) у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК).

**Материалы и методы.** Обследованы 60 детей с ЯБДПК. HP диагностирована у всех пациентов двумя методами: быстрым уреазным тестом с биопсийным материалом и уреазным дыхательным «Хелико»-тестом («АМА», Россия). Генотипирование HP проводили с использованием наборов реагентов «Хеликопол» («Литех», Россия).

**Результаты.** Ген *vacA* выявлен у 57 (95,0±2,8)% детей. Наиболее часто регистрировались комбинированные генотипы сигнального и среднего участка аллелей гена *vacA*. Так, генотип *vacAs1s2* выявлен у 44 (73,3±5,7)% пациентов, а генотип *vacAm1m2* – у 41 (68,3±6,0)%. Наиболее часто имело место сочетание смешанных аллелей гена *vacA*. Генотип *vacAs1s2/m1m2* выявлен у 41 (68,3±6,0)% ребенка. Генотип *vacAs1m1* установлен в 13 (21,7±5,3)% наблюдениях. Известно, что сочетание генов *vacA* и *cagA* HP обладает наибольшей активностью к адгезии и внутриклеточной инфильтрации. Среди детей с ЯБДПК антиген *cagA* выявлен у 47 (78,3±5,3)% пациентов. Отмечен высокий процент встречаемости смешанного генотипа HP *vacAs1s2/m1m2* в сочетании с маркером островка патогенности – геном *cagA*. Так, комбинированный генотип HP *vacAs1s2/m1m2+cagA* выявлен у 30 (50,0±6,5)% пациентов с ЯБДПК.

**Выводы.** Для детей с ЯБДПК характерно наличие цитотоксических штаммов НР с комбинированным генотипом. Причиной полиморфизма штаммов, вероятно, является нестабильность генома НР, а также присутствие нескольких штаммов микроорганизма у одного больного.

## II

### 29. Эффективность комбинированных спазмолитических препаратов при синдроме раздраженного кишечника

Павленко А.Ф.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** оценить влияние комбинированного растительного препарата «Иберогаст» на клиническое течение синдрома раздраженного кишечника (СРК) с психосоматическими расстройствами и показатели аноректальной манометрии (АМ). **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 15 пациентов с отсутствием эффекта от проведенной двухнедельной монотерапии спазмолитическими средствами. Пациенты имели следующие клинические проявления СРК: болевой синдром, императивные диарейные эпизоды в сочетании с вегетативными расстройствами. Исследовали методом АМ следующие показатели висцеральной чувствительности: пороговые значения ректальной чувствительности, позыва на акт дефекации и болевых ощущений, а также проводили психологическое тестирование в динамике двухнедельного лечения иберогастом. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев.

**Результаты.** У больных, получивших терапию иберогастом, наблюдали положительную клиническую динамику заболевания в виде устранения абдоминалгии, императивных позывов на дефекацию, улучшения консистенции фекальных масс, нормализацию показателей висцеральной чувствительности в сочетании со снижением выраженности вегетативных нарушений по данным тестируемых параметров психологического статуса.

**Заключение.** Комбинированный растительный препарат «Иберогаст» может быть использован для многоцелевой терапии, так как обладает широким спектром действия, позитивно влияет как на клинические проявления СРК и восстановление показателей висцеральной чувствительности, так и повышает уровень психологической защиты, что позволяет повысить эффективность и безопасность при СРК.

### 30. Роль нейротензина при язвенном колите

Павленко В.В., Александрова С.Б., Катаганова Г.А.,  
Кораблина Н.В.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** изучить содержание нейротензина (NT) в сыворотке крови и ткани толстой кишки (СОТК) больных активным язвенным колитом.

**Материалы и методы.** Обследованы 42 больных (17 мужчин и 25 женщин) в возрасте 20–60 лет с различной степенью активности ЯК в период обострения заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. Содержание NT определяли в сыворотке крови методом ИФА. Результаты выражали в нг/мл. Ткань толстой кишки получали при колоноскопии, взвешивали, гомогенизировали, центрифугировали. В надосадочной жидкости определяли содержание нейротензина методом ИФА. Результаты выражали в нг/г сырой ткани. Содержание NT в контрольной группе в сыворотке крови составило  $(0,68 \pm 0,19)$  нг/мл, в СОТК –  $(1,58 \pm 0,19)$  нг/г. Полученные результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для малых выборок, при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Содержание NT в сыворотке крови у больных с легким течением ЯК (1 группа) снижено и составило  $(0,07 \pm 0,04)$  нг/мл ( $p < 0,001$  с контролем и между группами). При среднетяжелом и тяжелом течении ЯК регистрировались более низкие показатели нейротензида в сыворотке крови, но достоверных различий между группами не выявлено:  $(0,025 \pm 0,009)$  нг/мл

и  $(0,022 \pm 0,010)$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$  с контролем,  $p > 0,05$  между группами. В СОТК уровень NT был повышен прямо пропорционально тяжести заболевания: 1 группа –  $(0,28 \pm 0,13)$  нг/г, 2 группа –  $(0,64 \pm 0,01)$  нг/г, 3 группа –  $(0,86 \pm 0,17)$  нг/г соответственно,  $p < 0,05$  с контролем и между группами.

**Заключение.** В период обострения ЯК содержание NT в сыворотке крови снижено обратно пропорционально тяжести заболевания, а в СОТК повышено прямо пропорционально тяжести ЯК.

### 31. Содержание вазоинтестинального пептида в сыворотке крови и ткани толстой кишки при язвенном колите

Павленко В.В., Александрова С.Б., Катаганова Г.А.,  
Кораблина Н.В.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** изучить содержание вазоинтестинального пептида (VIP) в сыворотке крови и ткани толстой кишки (СОТК) больных активным язвенным колитом.

**Материалы и методы.** Обследованы 42 больных (17 мужчин и 25 женщин) в возрасте 20–60 лет с различной степенью активности ЯК в период обострения заболевания. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. Содержание VIP определяли в сыворотке крови методом ИФА. Результаты выражали в нг/мл. Ткань толстой кишки получали при колоноскопии, взвешивали, гомогенизировали, центрифугировали. В надосадочной жидкости определяли содержание нейротензина методом ИФА. Результаты выражали в нг/г сырой ткани. Содержание VIP в контрольной группе в сыворотке крови составило  $(0,03 \pm 0,01)$  нг/мл, в СОТК –  $(0,18 \pm 0,01)$  нг/г.

**Результаты.** Содержание VIP в сыворотке крови у больных активным ЯК повышено. При 1-й степени активности показатели VIP составили  $(0,26 \pm 0,05)$  нг/мл ( $p < 0,001$  с контролем,  $p < 0,05$  между группами). При 2-й и 3-й степени активности ЯК регистрировались более высокие показатели нейротензида –  $(0,43 \pm 0,22)$  нг/мл и  $(0,59 \pm 0,16)$  нг/мл соответственно,  $p < 0,001$  с контролем,  $p < 0,05$  между группами. В СОТК уровень VIP снижен. При 1-й степени активности ЯК содержание VIP составило  $(0,052 \pm 0,019)$  нг/г,  $p < 0,001$  с контролем,  $p < 0,05$  между группами. При 2-й и 3-й степени активности регистрировались более низкие показатели нейротензида –  $(0,04 \pm 0,02)$  нг/г и  $(0,02 \pm 0,01)$  нг/г соответственно,  $p < 0,001$  с контролем, но достоверной разницы между группами не выявлено.

**Заключение.** В период обострения ЯК содержание VIP в сыворотке крови повышено, а в СОТК снижено в зависимости от активности иммуно-воспалительного процесса.

### 32. Проапоптотический маркер CD-95-L при язвенном колите

Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б.,  
Кораблина Н.В., Урусова Ф.И.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** изучить экспрессию CD-95-L полиморфно-ядерными нейтрофилами периферической крови у больных язвенным колитом (ЯК) в зависимости от активности воспалительно-деструктивного процесса в толстой кишке.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 80 больных ЯК в возрасте от 18 до 60 лет (43 женщины и 37 мужчин). В 63,75% случаев встречались признаки активности, характерные для 2-й (умеренной) степени. Максимальная степень воспалительно-деструктивного процесса отмечена у 21,25%, минимальная степень у – 15% обследованных больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. Содержание Bcl-2 в периферической крови определяли методом проточной цитометрии. Уровень экспрессии CD-95-L ПМЯЛ периферической крови в контрольной группе составил  $(10,3 \pm 0,9)\%$ .

**Результаты.** Установлено, что в период обострения ЯК экспрессия CD-95-L ПМЯЛ периферической крови была снижена и составила  $(7,1 \pm 2,3)\%$  ( $p < 0,05$  с контролем). Установлена обратно пропорциональная зависимость между экспрессией CD-95-L и степенью активности иммуно-воспалительного процесса. Так,

наименьшее количество нейтрофилов, экспрессирующих CD-95-L наблюдалось при максимальной степени активности воспалительно-деструктивного процесса в СОТК ( $3,75 \pm 1,23\%$ ,  $p < 0,05$  с контролем и между группами), а наиболее высокие показатели экспрессии CD-95-L ПМЯЛ регистрировались при 2-й и, особенно, 1-й степени активности процесса ( $5,71 \pm 0,27\%$  и  $(7,22 \pm 0,52)\%$  соответственно,  $p < 0,05$  с контролем и между группами).

**Выводы.** Установлена обратно пропорциональная зависимость между уровнем экспрессии CD-95-L нейтрофилов периферической крови у больных ЯК и активностью воспалительно-деструктивного процесса, что, видимо, отражает определенную зависимость тяжести ЯК от апоптотической готовности нейтрофилов.

### 33. Влияние ремикейда на синтез некоторых провоспалительных цитокинов больных язвенным колитом

Павленко В.В., Кораблина Н.В., Александрова С.Б.,  
Удовиченко Т.Г., Катаганова Г.А.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** изучить влияние первой инфузии препарата «Инфликсимаб» («Ремикейд») на синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  мононуклеарными клетками (МНК) и полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) больных язвенным колитом (ЯК).

**Материалы и методы.** Обследованы 37 пациентов с гормонорезистентными формами ЯК (индекс Рахмилевича более 16 баллов). Спонтанный и стимулированный синтез цитокинов в клетках крови изучали до и через 24 часа после первого введения инфликсимаба (на пике максимальной сывороточной концентрации препарата). МНК и ПМЯЛ выделяли из гепаринизированной крови, отмывали, стандартизировали, инкубировали в присутствии липополисахарида *E. coli* – 10мкг/мл (ЛПС). ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  определяли в клеточных супернатантах методом ИФА. Контрольную группу составили 10 практически здоровых людей. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ SPSS 13.0.

**Результаты.** Установлено, что исходный (до введения инфликсимаба) спонтанный и стимулированный синтез ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , МНК и ПМЯЛ зависел прямо пропорционально от клинической активности ЯК и был повышен в среднем в 3,5 раза. После инфузии инфликсимаба продукция ФНО- $\alpha$  МНК и ПМЯЛ снизилась (не до нормы), а синтез ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 иммунными клетками крови оставался повышенным ( $p < 0,05$  с контролем), причем как в спонтанных, так и в стимулированных условиях.

**Заключение.** Динамика синтеза провоспалительных цитокинов лейкоцитами крови под влиянием первой инфузии ремикейда может быть одним из предикторов клинического ответа на антицитокиновую терапию.

### 34. Изменения иммунного статуса у больных с вирусным циррозом печени

Пашенко И.Г., Визе-Хрипунова М.А., Муканеева Д.К.,  
Кочеткова Е.А., Барилко М.С., Колбинова А.Н.  
Ульяновский государственный университет, Россия

**Цель:** выявить характер и выраженность иммунологических нарушений у больных вирусным циррозом печени.

**Материал и методы.** Проведены иммунологические исследования у 39 больных циррозом печени (ЦП): женщин 24 (61,5%), мужчин 15 (38,5%), средний возраст 55,4 года. Маркеры HBV выделены из крови у 9 больных (23,1%), HCV – у 30 (76,9%). ЦП класса А (по Чайльду – Пью) диагностирован у 8 (20,5%), класса В – у 18 (46,2%), класса С – у 13 (33,3%). Во всех случаях ЦП активность воспаления была минимальной. Количественное определение иммунокомпетентных клеток периферической крови проводилось методом иммуномагнитной сепарации с использованием реагентов фирмы Дупал. Концентрация иммуноглобулинов в крови исследовалась методом Mancini. Контрольную группу составили 45 доноров станции переливания крови.

**Результаты.** У больных ЦП количество лейкоцитов, общих лимфоцитов, CD3 было в пределах нормы. Отмечалось повышение

содержания CD4 (хелперов) и CD8 (супрессоров) (соответственно  $(583 \pm 22) \times 10^9$ /л и  $(358 \pm 31) \times 10^9$ /л,  $p < 0,05$ ). Соотношение CD4/CD8 было увеличено статистически недостоверно ( $2,4 \pm 0,7$ ,  $p > 0,05$ ), а содержание CD19 (В клетки) составило  $474 \pm 41$ , у доноров  $283 \pm 22$  ( $p < 0,001$ ). У больных ЦП класса В и С отмечалось наиболее высокое содержание CD4 и тенденция к снижению CD8 ( $p > 0,05$ ). Концентрация иммуноглобулинов (Ig) зависела от степени компенсации основного заболевания. У больных ЦП класса А содержание Ig A, Ig M, Ig G было в пределах нормы. При ЦП класса В и С наблюдалось статистически достоверное повышение их концентрации.

**Вывод.** Таким образом, умеренный характер изменений в иммунном статусе преимущественно у больных ЦП классов В и С свидетельствует о повышении напряженности клеточного и гуморального иммунитета при прогрессировании процесса.

## Р

### 35. Сорбция эндотоксина гидрофобным сорбентом «Сфероцелл»

Рыбальченко О.В., Ларионов И.В., Бондаренко В.М.,  
Орлова О.Г., Скворцов Н.В.  
СПбГУ, Государственный НИИ особо чистых  
биопрепаратов, Санкт-Петербург, НИИ эпидемиологии и  
микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

**Цель исследования:** оценка сорбционной активности оригинальной целлюлозной матрицы «Сфероцелл», включающей гидрофобные лиганды алифатической природы.

В настоящее время повсеместно регистрируют микробиологические и иммунные нарушения при патологии желудочно-кишечного тракта, липидном дистресс-синдроме, диабете 2-го типа, ожирении и других заболеваниях с торпидным течением. При этом отмечают усиление транслокации эндотоксина – липополисахарида (ЛПС) – из просвета кишечника в системный кровоток с угрозой развития хронической эндотоксинемии, приводящей к срыву и истощению антиэндотоксинавого иммунного ответа и развитию «медиаторного хаоса». Первым звеном патогенетической цепи является белок сыворотки крови (LBP – Lipid Binding Protein), который в комплексе с ЛПС реагирует с рецептором CD-14, обеспечивая представление эндотоксина TLR-4 на поверхности фагоцитов, активируя транскрипционный ядерный фактор NF-kb. Важным этапом устранения ЛПС является его сорбция и выведение из просвета кишки. Для этого исследовали сорбцию ЛПС *E. coli* O55:B5 (Sigma, USA) из модельных растворов, содержащих различное количество ЛПС при совместном инкубировании с сорбентом в течение 24 час. Сорбцию в альбумине проводили в условиях предварительного насыщения сорбента 10% раствором альбумина. Количество ЛПС до и после сорбции определяли Chromo-LAL тестом. Показан уровень снижения концентрации ЛПС в интервале ~1800-3000 раз; в присутствии альбумина уровень снижения концентрации ЛПС в интервале ~50-280 раз; емкость сорбента по ЛПС в условиях конкуренции с альбумином составляла 37000 нг/мл сорбента. Установлено, что матрица «Сфероцелл» активно сорбирует ЛПС, а в условиях предварительного насыщения матрицы альбумином сорбция ЛПС проходит хуже, что свидетельствует о частичной блокировке активных центров сорбента белком.

## С

### 36. Нарушения функции пищеварения – основа медико-социальной экспертизы при язвенной болезни

Сергеев В.В., Сошина А.А.  
СПБИУВЭЖ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** оценка стойких нарушений функции пищеварения у больных с различными клиническими формами язвенной болезни.

**Материалом для исследования** послужили акты освидетельствования в БМСЭ СПб больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) за период 2009–2011 гг.

В группу обследованных включен 131 больной: 61 пациент с ЯБЖ (средний возраст (53,1±1,2) года) и 70 – с ЯБДПК (средний возраст (51,1±1,1) года). Средний возраст манифестации заболевания составил среди пациентов с ЯБЖ (38,4±0,4) года, у больных с ЯБДПК – (30,1±0,3) года. Наиболее часто отмечалось длительное (более 10 лет, 50,8% пациентов с ЯБЖ и 57,2% с ЯБДПК), тяжелое (57,4% и 41,4% соответственно) течение заболевания, при этом чаще у мужчин, чем у женщин. Осложнения выявлены в 68,9% случаев при ЯБЖ и в 51,4% – при ЯБДПК. Чаще всего отмечались желудочно-кишечное кровотечение (44,3% и 22,9%) и пилородуоденальный стеноз (27,9% и 40,0%).

По данным лабораторного исследования в 34,4% случаев при ЯБЖ и в 24,3% случаев при ЯБДПК был выявлен анемический синдром: железодефицитная анемия (26,2% и 18,6% соответственно) отмечалась чаще, чем  $V_{12}$ -дефицитное состояние (8,2% и 5,7%,  $p<0,01$  и  $p<0,05$ ). У 14,8% пациентов с ЯБЖ и 10,0% с ЯБДПК определялась белково-энергетическая недостаточность легкой степени тяжести, у 6,6% и 2,9% соответственно – среднетяжелой степени. Нарушения функции пищеварения 1-й степени были выявлены у 21,3% больных с ЯБЖ и 15,7% пациентов с ЯБДПК, 2-й степени – у 16,4% и 8,6% соответственно, 3-й степени – у 4,9% и 4,3%. Инвалидами III группы признаны 44,3% пациентов с ЯБЖ и 34,3% с ЯБДПК, инвалидами II группы – 4,9% и 4,3% соответственно.

Таким образом, стойкие нарушения функции пищеварения, приводящие к ограничениям жизнедеятельности в виде ограничения способности к самообслуживанию, самостоятельному передвижению и трудовой деятельности индивида, определялись тяжестью течения заболевания в виде учащения обострений в течение года, наличием анемического синдрома, белково-энергетической недостаточности и желудочно-кишечной диспепсии с нарушением полного пищеварения.

### 37. Вопросы диагностики и коррекции кишечного дисбиоза у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию

Серкова М.Ю.<sup>1</sup>, Авалуева Е.Б.<sup>1</sup>, Иванов С.В.<sup>1</sup>, Орлов С.В.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>СЗГМУ им. И.И. Мечникова, <sup>2</sup>НИИ пульмонологии  
 СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** усовершенствование технологий лечения пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, на основании использования в составе комплексной терапии сорбционно-пробиотического комплекса «Бактистатин».

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 30 пациентов с раком легкого, получающих курс химиотерапии. Пациенты основной группы (n=21) получали на фоне курса химиотерапии сорбционно-пробиотический препарат «Бактистатин». Пациенты контрольной группы (n=9) получали только химиотерапевтические препараты. Каждому пациенту до и после лечения проводили стандартизированный респонс для выявления гастроинтестинальных жалоб, исследование метаболитов микроорганизмов в крови методом газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии.

**Результаты.** У пациентов с раком легкого основной жалобой был запор (у 67%), также наблюдалось снижение в крови уровня метаболитов *Lactobacillus* (у 70%), *Bifidobacterium* (у 50%), *Bacteroides* (у 60%). После курса лечения сорбционно-пробиотическим комплексом «Бактистатин» у пациентов основной группы отмечено улучшение количественного состава кишечной микрофлоры (увеличение уровня метаболитов лакто- и бифидофлоры), снижение частоты встречаемости запоров с 67% до 28%, в то время как у пациентов контрольной группы значимых изменений изучаемых показателей не наблюдалось.

**Заключение.** Назначение сорбционно-пробиотического комплекса «Бактистатин» пациентам с раком легкого способствует поддержанию уровня исходного количества облигатных микроорганизмов, снижению частоты и выраженности гастроинтестинальных жалоб на фоне курса иммуносупрессивной терапии.

### 38. Антихеликобактерная терапия 2-й линии

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
 e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** В процессе практической деятельности более чем в 20–50% случаев антихеликобактерная терапия 1-й линии оказывается неэффективной.

**Цель исследования:** оценить эффективность левофлоксацин-содержащей антихеликобактерной терапии.

**Материалы и методы.** В 1-й (исследуемой) группе (n=31) пациенты с Н.р.-ассоциированными заболеваниями (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь) принимали ингибитор протонной помпы рабепразол (париет) по 20 мг 2 раза в день + амоксициллин (флемоксин) по 1,0 г 2 раза в день + левофлоксацин по 0,5 г 1 раз в день в течение 14 дней на фоне пребиотической терапии флоролактом по 5,0 г 2 раза в день в течение 1 месяца. В 2-й группе (n=25) пациенты принимали пантопрозол (санпраз) по 0,04 г 2 раза в день, амоксициллин (флемоксин) по 1,0 г 2 раза в день, де-нол по 240 мг 2 раза в день, левофлоксацин по 0,5 г 1 раз в день в течение 14 дней, также на фоне пребиотической терапии флоролактом, а в 3-й группе (n=21) пациенты принимали пантопрозол (санпраз) по 0,04 г 2 раза в день, амоксициллин (флемоксин) по 1,0 г 2 раза в день, тинидазол по 0,5 г 2 раза в день, левофлоксацин по 0,5 г 1 раз в день в течение 14 дней на фоне адьювантной терапии флоролактом по 5,0 г 2 раза в день.

**Результаты.** В 1-й группе показатели эрадикации составили 87% среди всех вошедших в исследование и 90% среди закончивших исследование по протоколу; во 2-й группе – соответственно 84% и 91%, а в 3-й группе – 86% и 90%. Наличие эрадикации Н.р. подтверждалось только при отрицательных результатах всех трех контрольных тестов – быстрого уреазного теста, гистологически и моноклонального теста определения антигена Н.р. в стуле.

**Выводы.** Левофлоксацин-содержащие антихеликобактерные режимы (левофлоксацин-содержащая тройная терапия, левофлоксацин-висмут-содержащая терапия, левофлоксацин сопутствующая терапия) 2-й линии обладают высокой эффективностью.

### 39. Антихеликобактерная терапия с ацетилцистеином

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
 e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** *Helicobacter pylori* (Н.р.), как и другие бактерии, входит в состав биопленки, покрывающей, как одеяло, слизистую оболочку желудка.

**Цель исследования:** оценить эффективность проведения антихеликобактерной терапии после приема ацетилцистеина (АЦЦ).

**Материалы и методы.** Проведено открытое мультицентрическое исследование по специально составленному протоколу. 1-ю (исследуемую) группу (n=65) составили пациенты с язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, ассоциированными с Н.р. Пациенты этой группы принимали АЦЦ по 600 мг 1 раз в день в течение 7 дней до проведения антихеликобактерной терапии: рабепразол по 20 мг 2 раза в день – 10 дней, флемоксин по 1,0 г 2 раза в день – первые 5 дней, а с 6-го дня лечения – кларитромицин (фромилит) по 0,5 г и тинидазол по 0,5 г 2 раза в день 5 дней. Во 2-й группе (n=47) пациенты с язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом получали только стандартную последовательную терапию (СПТ). Эрадикация Н.р. подтверждалась при отсутствии Н.р. по данным быстрого уреазного теста, гистологически и по результатам моноклонального теста определения антигена Н.р. в стуле.

**Результаты.** В 1-й (исследуемой) группе при предварительном приеме АЦЦ с последующей СПТ эрадикация Н.р. была установлена у 61 из 65 пациентов, вошедших в исследование (94%), и у 61 из 64 закончивших лечение по протоколу (95%). Во 2-й (контрольной) группе при проведении только СПТ эрадикация Н.р. была отмечена у 40 из 47 пациентов, вошедших в исследование (85%), и у 40 из 46 закончивших исследование по протоколу (87%). Различия между группами соответственно

9% и 8%, что сравнимо с такими методами повышения показателей эрадикации Н.р., как увеличение продолжительности анти-Н.р. режима или увеличение дозы ингибитора протонной помпы. **Выводы.** Предварительное применение АЦЦ повышает показатели эрадикации Н.р. до оптимальных значений.

#### 40. Гибридная антихеликобактерная терапия

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** Субоптимальный характер эрадикации *Helicobacter pylori* в различных ранее проводимых анти-Н.р. режимах требует поиска новых вариантов лечения.

**Цель исследования:** оценить эффективность гибридной антихеликобактерной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori*.

**Материалы и методы.** Проведено открытое исследование, в котором пациенты с Н.р.-ассоциированными заболеваниями (хронический гастрит – n=21, хронический гастродуоденит – n=37, язвенная болезнь с локализацией язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке – n=19 или в желудке – n=11) получали гибридную последовательно-сопутствующую терапию: ингибитор протонной помпы (санпраз) по 40 мг 2 раза в день, амоксициллин (флемоксин) по 1,0 г 2 раза в день 14 дней, а с 8-го дня лечения – кларитромицин (фромилит) по 0,5 г и тинидазол по 0,5 г 2 раза в день в течение 7 дней. Эрадикация Н.р. подтверждалась только при отрицательных результатах всех трех проводимых тестов (быстрый уреазный тест во время эндоскопического исследования, гистологически и моноклональный тест определения Н.р. в стуле не ранее чем через 4 недели после прекращения проведения анти-Н.р. режима).

**Результаты.** Эрадикация Н.р. была отмечена у 18 из 21 пациентов с хроническим гастритом (85%), у 32 из 37 пациентов с хроническим гастродуоденитом (86%); у 17 из 19 пациентов с язвенной болезнью с локализацией дефекта в двенадцатиперстной кишке (89%) и у 8 из 11 пациентов с язвенной болезнью с локализацией дефекта в желудке (82%).

**Выводы.** Гибридная антихеликобактерная терапия существенно превышает показатели эрадикации при стандартной тройной терапии, но не достигает оптимальных значений, требуя усиления (введение пробиотика – бифидоформ, энтерол или пребиотика – флоролакт).

#### 41. Комбинированная терапия эрозивной формы ГЭРБ

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Цель исследования:** оценить эффективность медикаментозной терапии эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне адьювантной терапии препаратом «Гевискон двойное действие».

**Материалы и методы.** Исследование проведено по специально составленному протоколу. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, пациенты с симптомами ГЭРБ и наличием эрозивных изменений по данным фиброэзофагогастродуоденоскопического исследования в соответствии с Лос-анджелесской классификацией. Пациенты в течение 8 недель принимали пантопрозол (санпраз) по 40 мг 1 раз в день при ГЭРБ степени А или В (n=69) или пантопрозол (санпраз) по 40 мг 2 раза в день при ГЭРБ степени С или D (n=11) по Лос-анджелесской классификации. Адьювантно все пациенты в течение всего 8-недельного курса принимали препарат «Гевискон двойное действие» по 10 мл 4 раза в день. Проведен эндоскопический и симптоматический контроль, оценена удовлетворенность проведенным лечением через 8 недель от начала адьювантной терапии. Оценка самочувствия пациентом осуществлена по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до и после лечения.

**Результаты.** Через 8 недель от начала терапии эрозивные изменения слизистой пищевода были устранены у 63 из 69 пациентов с ГЭРБ А и В по ЛА классификации (91%) и у 8 из 11 пациентов с ГЭРБ С и D по ЛА классификации (72%). Симптомы заболева-

ния были полностью устранены соответственно у 82% и 55%. Удовлетворенность проводимым лечением составила 87%. ВАШ до лечения 8,5, а после проведенной комбинированной терапии санпразом и гевисконом двойное действие – 2,3.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности и обоснованности проведения терапии эрозивной формы ГЭРБ с использованием ингибитора протонной помпы (санпраз) и алгинат/антацидного препарата «Гевискон двойное действие».

#### 42. Лечение хронического панкреатита

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** Актуальность лечения хронического панкреатита (ХП) чрезвычайно высока.

**Цель исследования:** оценить эффективность комбинированной терапии ХП.

**Материалы и методы.** В 1-й (исследуемой) группе (n=31) пациенты с хроническим вторичным панкреатитом принимали пантопрозол (санпраз) по 40 мг 1 раз в день, витамин Е Vitrum по 400 МЕ 2 раза в день, пребиотик «Флоролакт» по 5,0 г 2 раза в день, а у пациентов 2-й группы (n=29) с секреторной недостаточностью (показатель эластазы в стуле менее 200 в граммe кала) дополнительно креон 40000 МЕ по липазе 3 раза в день. Критериями включения в исследование являлось наличие ХП по клиническому и ультразвуковому данным. У всех пациентов изучалась микрофлора кишечника до и после исследования. В 3-й группе пациенты (n=19) с ХП получали лечебный режим 1-й группы, но без флоролакта, а в 4-й группе (n=19) – без витамина Е.

**Результаты.**  $M_{cp} \pm m$  болевого синдрома в исследуемой группе до проведения лечения  $2,77 \pm 0,05$ . После проведенного лечения через 4 недели  $M_{cp} \pm m$  болевого синдрома в исследуемой группе –  $0,47 \pm 0,13$ . Различия в стихании болевого синдрома на фоне проведенной комбинированной четырехнедельной терапии статистически значимы –  $p < 0,001$ . Во 2-й группе также отмечена существенная статистически значимая динамика болевого синдрома, положительная динамика секреторной функции поджелудочной железы: повышение показателей эластазы на фоне дополнительной ферментативной терапии,  $p < 0,01$ . У пациентов обеих групп отмечено существенное улучшение качества жизни по SF-36. В ходе исследования было доказано, что добавление флоролакта и витамина Е усиливает анальгезирующий эффект терапии ХП.

**Выводы.** Комбинированная терапия: ИПП (пантопрозол – санпраз), антиоксидант витамин Е, пребиотик «Флоролакт» является высокоэффективным вариантом лечения ХП. При наличии секреторной недостаточности целесообразно дополнительно назначать ферментный препарат.

#### 43. Модифицированная последовательная терапия

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** Неудовлетворенность показателями эрадикации *Helicobacter pylori* способствует поиску новых вариантов лечения.

**Цель исследования:** оценить эффективность модифицированной последовательной терапии (МПТ) у пациентов с Н.р.-ассоциированными заболеваниями.

**Материалы и методы.** Проведено мультицентрическое исследование, в котором пациенты 1-й группы (n=57) с различными Н.р.-ассоциированными заболеваниями (хронический гастродуоденит – n=33, язвенная болезнь с локализацией дефекта в двенадцатиперстной кишке – n=15 или желудке – n=9) принимали пантопрозол (санпраз) по 0,04 г 2 раза в день в течение 14 дней, амоксициллин (флемоксин) по 1,0 г 2 раза в день – первые 7 дней, а с 8-го дня лечения вместо амоксицилина – кларитромицин (клайд) и тинидазол каждый по 0,5 г 2 раза в

день в течение 7 дней. Во 2-й группе (n=51) пациенты также с Н.р.-ассоциированными заболеваниями получали стандартную последовательную терапию с аналогичными препаратами. Сравнимые группы не имели значимых различий, которые могли бы повлиять на результаты исследования. Верификация Н.р. проводилась инвазивным методом – быстрый уреазный тест во время фиброзофагогастроуденоскопии и гистологически, а эрадикация Н.р. – быстрым уреазным тестом, гистологически и моноклональным тестом определения антигена Н.р. в стуле.

**Результаты.** В 1-й группе эрадикация Н.р. отмечена у 51 из 57 вошедших в исследование (89%) и у 51 из 55 закончивших исследование (93%). Во 2-й группе эрадикация Н.р. отмечена у 44 из 51 вошедших в исследование (86%) и у 44 из 50 закончивших исследование по протоколу (88%) (различия между группами не являются статистически значимыми).

**Выводы.** Модифицированная последовательная терапия и стандартная последовательная терапия *Helicobacter pylori* не достигают показателей оптимальной и требуют усиления (ацетицистин или пребиотическая терапия).

#### 44. Персонализированная антихеликобактерная терапия

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** Знание и учет особенностей *Helicobacter pylori* и макроорганизма может способствовать улучшению результатов антихеликобактерной терапии – повышению показателей эрадикации, снижению частоты побочных эффектов.

**Цель исследования:** оценить эффективность персонализированной терапии при проведении анти-Н.р. лечения.

**Материалы и методы.** Факторами, определяющими недостаточную эффективность антихеликобактерного режима, являются: низкий комплаенс, антибактериальная резистентность Н.р., Саg А-негативные штаммы Н.р., полиморфизм CYP2C19, гиперацидность, курение, употребление алкоголя, ошибки анти-Н.р. режима. С учетом перечисленных факторов всем пациентам очень тщательно был объяснен выбранный антихеликобактерный режим с подтверждением, что пациент может объяснить режим, определена до проведения анти-Н.р. режима резистентность Н.р. к различным антибактериальным препаратам для выбора соответствующих препаратов, определены полиморфизм CYP2C19 и кислотность желудочного сока. Все пациенты прекращали курение и употребление алкоголя на время проведения анти-Н.р. режима, проведена санация полости рта. В состав диеты вводились дополнительно продукты, богатые витаминами С и Е. Исследуемую группу составили 23 пациента, у которых были выполнены все условия. Анти-Н.р. терапия проводилась на фоне пребиотической – флоролакт по 5,0 г 2 раза в день. В качестве анти-Н.р. терапии за основу была взята стандартная последовательная терапия, но при гиперацидности доза рабепразола (париет) или пантопразола (санпраз) была увеличена; при резистентности Н.р. к кларитромицину проводилась висмут-содержащая квадротерапия.

**Результаты.** Показатель эрадикации составил 100%, то есть у всех 23 пациентов, включенных в протокол, была достигнута эрадикация Н.р.

**Выводы.** Достижение оптимальных результатов эрадикации *H.pylori* возможно лишь при учете всех особенностей микро- и макроорганизмов.

#### 45. Поддерживающая терапия дивертикулярной болезни толстой кишки

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) сопровождается нарушением микрофлоры толстой кишки и наличием хронического воспаления.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения курсового лечения пребиотическим препаратом «Флоролакт» на фоне приема месалазина.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное мультицентрическое исследование по специально составленному протоколу, в котором пациенты 1-й группы (n=31) с подтвержденной по данным эндоскопического исследования ДБТК принимали месалазин по 1,0 г 2 раза в день и флоролакт по 5,0 г 2 раза в день 10 дней каждого месяца в течение 12 месяцев. Пациенты 2-й группы (n=27) принимали только месалазин по 1,0 г 2 раза в день в аналогичном режиме. Возникновение рецидива заболевания оценивалось по характерным симптомам (боль, запоры, поносы и другие симптомы). При включении в исследование у всех пациентов была определена ремиссия ДБТК по клинико-лабораторным данным (отсутствие симптомов и показатель кальпротектина менее 50 мкг).

**Результаты.** В 1-й (исследуемой) группе при сочетании курсовом приеме месалазина и флоролакта 10 дней каждого месяца рецидив ДБТК определялся в течение 12 месяцев суммарно у 3 из 31 пациента, вошедшего в исследование (9,7%), и у 3 из 29 пациентов, закончивших исследование по протоколу (10%), тогда как во 2-й группе при использовании только месалазина без пребиотического комплекса «Флоролакт» рецидив суммарно был отмечен у 13 из 27 пациентов, вошедших в исследование (48%) и у 13 из 25 закончивших исследование по протоколу (52%).

**Выводы.** Сочетанная терапия месалазин + флоролакт при ДБТК является более эффективной поддерживающей терапией, чем монотерапия месалазином.

#### 46. Сравнительная эффективность стандартной последовательной терапии с рабепразолом и эзомепразолом

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Цель исследования:** оценить показатели эрадикации хеликобактерной инфекции у пациентов с Н.р.-ассоциированными заболеваниями.

**Материалы и методы.** В открытом сравнительном исследовании оценены показатели эрадикации *Helicobacter pylori* (Н.р.) у пациентов с Н.р.-ассоциированными заболеваниями. В 1-й группе (n=37) пациенты с хроническим хеликобактерным гастритом, язвенной болезнью с локализацией дефекта в двенадцатиперстной кишке принимали рабепразол (париет) по 20 мг 2 раза в день 10 дней, амоксициллин по 1,0 г 2 раза в день 5 дней, а с 6-го дня лечения кларитромицин (кларид) и тинидазол по 0,5 г 2 раза в день 5 дней. Пациенты 2-й группы (n=29) принимали вместо париета эзомепразол (нексиум) по 40 мг 2 раза в день. Наличие Н.р. было установлено у всех пациентов быстрым уреазным тестом (БУТ) и гистологически. Контроль эрадикации Н.р. проводился БУТ, гистологически и моноклональным тестом определения антигена Н.р. в стуле. Пациенты обеих групп для повышения показателей эрадикации и предупреждения развития нежелательных явлений дополнительно принимали флоролакт по 5,0 г 2 раза в день на фоне проведения анти-Н.р. режима и в течение 2 недель после его завершения.

**Результаты.** В 1-й группе среди всех вошедших в исследование показатель эрадикации Н.р. составил 89%, а по протоколу среди всех закончивших исследование – 92%, тогда как во 2-й группе соответственно 83% и 85%. Различия между группами не достигали статистически значимых значений. Следует отметить, что только режим последовательной терапии с дополнительным приемом флоролакта следует признать оптимальным, так как показатель эрадикации превышает 90%.

**Выводы.** Режим последовательной терапии с париетом и дополнительным приемом флоролакта – один из возможных вариантов анти-Н.р. терапии.

**47. Флоролакт в лечении метаболического синдрома**

Старостин Б.Д.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** По данным ВОЗ отмечается значительное увеличение числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением, что приводит к росту распространенности различных заболеваний (метаболические заболевания, онкологические, астма, нейродегенеративные и другие).

**Цель исследования.** Оценить эффективность флоролакта у пациентов с метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** Проведено мультицентрическое исследование, в котором пациенты с метаболическим синдромом принимали пребиотический комплекс «Флоролакт» по 5,0 г 2 раза в день. Критериями включения в исследование являлось наличие у пациента неалкогольного жирового заболевания печени (стеатоз печени или неалкогольный стеатогепатит), гипергликемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии. В контрольной группе пациенты подверглись повторному осмотру с контролем различных биохимических показателей через 3 месяца. Пациенты данной группы не принимали лекарств.

**Результаты.** В 1-й и 2-й группах пациентов с НАЖЗП выявлено умеренное повышение АЛТ и АСТ, билирубина общего и гамма-глутамилтранспептидазы, а также гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и повышенное содержание липопротеидов высокой плотности, повышение коэффициента атерогенности. Через 3 месяца непрерывной пребиотической терапии флоролактом отмечены положительная динамика функциональных печеночных проб, снижение показателей глюкозы в сыворотке крови, выраженности гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, снижение коэффициента атерогенности. В 1-й группе отмечено умеренное снижение массы тела. Нормализация показателей холестерина, глюкозы ассоциировались с нормализацией микрофлоры толстой кишки.

**Выводы.** Флоролакт проявляет гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие, снижает содержание триглицеридов и коэффициент атерогенности, оказывает опосредованное гепатопротекторное действие.

**48. Фитотерапия вирусного гепатита В**

Старостин Б.Д., Старостина Г.А.

Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия,  
e-mail: borstar56@yandex.ru

**Введение.** Хронический вирусный гепатит (ХВГ) В приводит к развитию цирроза печени, печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярной карциноме. Противовирусная терапия ХВГ В сопровождается значительными побочными эффектами и характеризуется крайне высокой стоимостью, в связи с чем закономерен поиск более безопасного и экономичного лечения.

**Цель исследования:** оценить эффективность растения шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*) у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В.

**Материалы и методы.** В исследуемой группе (n=29) пациенты с подтвержденным наличием вируса гепатита В принимали экстракт шлемника байкальского, основным действующим компонентом которого является вогонин. Все пациенты принимали шлемник байкальский следующим образом: 20 г растения на 1,5 стакана горячей кипяченой воды нагревать на водяной бане 30 минут, пить по 1/3 полученного объема 3 раза в день в течение трех месяцев, после чего оценивалось наличие HBeAg, HBsAg и HBV ДНК.

**Результаты.** Через 3 месяца у каждого пятого пациента HBV ДНК не определялась, тогда как HBsAg и HBeAg не определялись у каждого второго.

**Выводы.** В связи с безопасностью и экономичностью данного варианта лечения следует помнить о фитотерапевтических возможностях лечения вирусного гепатита В.

**Т****49. Протективное действие пробиотических штаммов лактобактерий и природного гомологичного ИФН-γ при экспериментальной стафилококковой инфекции**

Тимошок Н.А., Чейпеш А.В., Шинкаренко Л.Н.,

Лазаренко Л.М., Подгорский В.С., Спивак М.Я.

Институт микробиологии и вирусологии

им. Д.К. Заболотного НАН Украины, Киев, Украина,

e-mail: Timoshok@serv.imv.kiev.ua

**Цель:** исследовать сочетанное воздействие пробиотических штаммов лактобактерий с природным гомологичным ИФН-γ на персистенцию стафилококков у экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** Инфекцию генерировали у мышей СВА внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus* 8325 LD50 ( $5 \cdot 10^8$  КОЕ/мышь). Инфицированным мышам ежедневно перорально вводили культуры *L.delbrueckii subsp. bulgaricus* LB86 ВКПМ-В-5788 или *L.rhamnosus* LB3 IMB В-7038 ( $1 \cdot 10^6$  кл./мышь) в течение четырех дней. Этим же животным однократно вводили мышиний ИФН-γ в дозе  $1 \cdot 10^3$  ед./мышь. Группы сравнения состояли из животных, которые отдельно получали ИФН-γ ( $1 \cdot 10^3$  ед./мышь) сразу после инфицирования, и животных, которым отдельно ежедневно вводили в течение четырех суток опытные лактобактерии ( $1 \cdot 10^6$  кл./мышь). Контрольно инфицированные животные получали 0,15M NaCl.

**Результаты.** Изучение действия препаратов на элиминацию стафилококков из организма мышей показало, что сочетанное использование ИФН-γ и лактобактерий к шестым суткам сопровождалось очищением почек (наиболее инфицированный орган животных) от возбудителя. Введение только ИФН-γ или лактобактерий позволяло сократить сроки персистенции инфекционных агентов в очаге воспаления и уменьшить количество персистирующих бактерий в организме с полной элиминацией стафилококков на девятые сутки опыта. В то же время у контрольно инфицированных животных персистенция стафилококков наблюдалась в течение 15 суток.

**Выводы.** Таким образом, комплексное использование ИФН-γ и лактобактерий проявляет значительное протективное действие при стафилококковой инфекции, однако механизмы их синергидных эффектов требуют дополнительных исследований.

**50. Стенозирующий эзофагит у ВИЧ-инфицированных**

Титов А.Г., Евсюков О.А., Прищепо М.И., Павлова Л.Е.

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Инфекционная  
клиническая больница № 2, Москва, Россия

На 1 ноября 2012 г. в РФ официально зарегистрировано 703781 ВИЧ-инфицированных. По оценкам эпидемиологов общее количество ВИЧ-инфицированных в РФ составляет около 1,2 млн, показатель заболеваемости на 100 тыс населения – 43,4. С 2010 года ВИЧ/СПИД вышел в России на 3-е место среди причин преждевременной смерти. Отмечается ежегодный прирост заболеваемости в среднем на 5%. Одним из проявлений ВИЧ-инфекции является развитие тяжелого эзофагита со стенозированием просвета. По данным Джона Барлетта, Джозла Галланта (Медицинская школа Университета Джона Хопкинса) частота кандидозного эзофагита у ВИЧ-инфицированных составляет 50-70%, цитомегаловирусного (ЦМВ) – 10-20%, герпетического – 2-5%, афтозного эзофагита – 10-20%. По данным Трефильевой Е.И., ТБ № 11 ДЗ г. Москвы, причиной стеноза пищевода у ВИЧ-инфицированных является кандидозный эзофагит. По нашему мнению, стенозирующий эзофагит встречается только при ЦМВ поражении.

Государственное казенное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2» – 960-кочная больница, специализирующаяся преимущественно на лечении ВИЧ-инфицированных. Отмечается неуклонный рост количества ВИЧ-инфицированных, которым оказана помощь в ИКБ № 2: в 2010 г. поступило 5744 ВИЧ-инфицированных, в 2011 г. – 6025, в 2012 г. – 6725. За год производится около 16000

эндоскопических исследований верхних отделов ЖКТ. Для диагностики ЦМВ-эзофагита проводятся следующие исследования:

- лабораторные: иммунограмма (ЦМВ-эзофагит развивается у пациентов с количеством лимфоцитов CD4<50 кл-1); определение ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР;
- фиброэзофагогастроудоденоскопия с гистологическим исследованием биоптата слизистой пищевода.

Эндоскопическая картина острого ЦМВ-эзофагита очень вариабельна. Визуальная картина представлена либо наличием мелких множественных язвочек слизистой до единичных гигантских язв длиной до 10 см или диффузного поверхностного эзофагита. Поражение пищевода более выражено в средней и дистальной его части.

Гистологическая картина ЦМВ специфична. ЦМВ чаще поражает фибробласты подслизистого слоя и клетки эндотелия сосудов, а также клетки гладкой мускулатуры, поэтому для верификации диагноза биопсию следует брать из центра язвы. Наиболее заметным гистологическим признаком ЦМВ эзофагита является изъязвление слизистой оболочки, появляющееся обычно на внешне неизменном фоне и имеющее вариабельную глубину. Основными морфологическими признаками ЦМВ-инфекции являются образование цитомегалических клеток и интерстициальная лимфогистоцитарная инфильтрация. Цитомегалические клетки в 2–4 раза крупнее окружающих клеток и достигают 28–30 мкм. Они часто содержат расположенные эксцентрично и окруженные светлым ореолом внутриядерные амфотильные включения размером 8–10 мкм, что делает клетку похожей на глаз совы.

За период с 2010 по 2013 гг. в ИКБ № 2 диагностировано 4 стенозирующих эзофагита на фоне ЦМВ инфекции. Среди пациентов трое мужчин и одна женщина. Средний возраст составил 35,3 года. Длительность ВИЧ-инфекции в среднем 9,8 года. На учете в МГЦ СПИД состояли трое больных. Ни один пациент не принимал ВААРТ. У всех больных было выявлено протяженное рубцовое поражение пищевода. У троих поражение локализовалось в нижней трети пищевода, у одного – в средней и нижней трети.

Восстановление проходимости всем больным выполнялось путем курсового бужирования полыми рентгеноконтрастными бужами Savary-Gilliard (Wilson-Cook) № 93/221 по атравматической струне-направителю под эндоскопическим контролем. Длительность лечения в стационаре в среднем составила 14 койко-дней. Бужирование выполнялось через день и проводилось в стадии рубцевания на фоне противовирусной и РРІ-терапии. У всех больных был отличный результат бужирования, пищевод дилатирован бужем максимального диаметра (Fr-54).

**Результаты.** Осложнений после бужирования не было. У одного пациента через 10 месяцев возник рестеноз (больной не получал консервативную терапию ЦМВ инфекции), что потребовало повторного курсового бужирования пищевода.

**Выводы.** Стенозирование пищевода при инфекционном эзофагите у ВИЧ-инфицированных связано с наличием ЦМВ и отсутствием противовирусной терапии.

С целью улучшения качества жизни больных со стенозирующим эзофагитом показано проведение бужирования на фоне специфического лечения.

Бужирование является эффективным методом лечения инфекционного стенозирующего эзофагита.

#### 51. Анализ частоты встречаемости поражений пищевода в зависимости от инфицированности НР

Троцюк Д.В.<sup>1</sup>, Белоусова Л.Н.<sup>1</sup>, Барышников Н.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СЗГМУ им. И.И. Мечникова, <sup>2</sup>СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости поражений пищевода у НР(+) и НР(–) пациентов и определить степень влияния инфекции *H.pylori* на поражение пищевода.

**Материал и методы исследования.** В ходе исследования был проведен сравнительный анализ результатов ФГДС 60 пациентов с различными патологиями: по 30 больных с НР(+) и НР(–). В первую группу вошли пациенты с выявленной инфекцией

*H.pylori*, во вторую – пациенты с отрицательными анализами на наличие *H.pylori*. Верификация инфекции *H.pylori* проводилась с помощью быстрого уреазного теста (Ассоциация медицины и аналитики, Санкт-Петербург). В указанных группах сравнения оценивались следующие показатели: наличие эзофагита, эрозий, язв, хиатальной грыжи, недостаточности кардии, гастроэзофагеального рефлюкса.

**Результаты.** В группе НР(+) пациентов количество выявленных признаков по исследуемым критериям преобладало над результатами во 2-й группе. Эзофагит в 1-й группе встречался в 70% случаев, во 2-й группе – в 37%. Частота встречаемости эрозивно-поражения пищевода составила в 1-й группе 33%, во 2-й – 20%. Язвенное поражение пищевода присутствовало только у больных с НР(+) и составило 10%. Наличие хиатальной грыжи встречалось в обеих группах: в 1-й группе – в 67% случаев, во 2-й – в 60%. Недостаточность кардии среди больных с НР(+) составила 43%, у больных с НР(–) – 33%. Гастроэзофагеальный рефлюкс имел место у 80% пациентов 1-й группы и у 70% – 2-й группы.

**Выводы.** По результатам проведенного исследования было выявлено преобладание частоты поражений пищевода у пациентов с НР(+) по сравнению с НР(–). В обеих группах пациентов преобладающим явилось наличие эзофагита, у большинства обследуемых как в 1-й, так и во 2-й группе было выявлено наличие хиатальной грыжи и гастроэзофагеального рефлюкса; язвенное поражение пищевода присутствовало только у больных с НР(+). Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что *H.pylori* оказывает влияние на поражение пищевода.

## У

#### 52. Эффект применения прукалоприда в терапии пациентов с хроническим функциональным запором, резистентных к применению слабительных средств

Удовиченко Т.Г.

Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** оценить эффект применения прукалоприда в динамике четырехнедельной терапии пациентов, страдающих хроническим функциональным резистентным запором (ХФРЗ).

**Материал и методы.** Проведено обследование 28 пациентов, длительно страдающих ХФРЗ. Подавляющее большинство были женщины – 26 (92,9%), мужчин было 2 (7,1%). Средний возраст обследованных составил (46,3±2,4) года. Все пациенты (100%) до исследования принимали ежедневно большие дозы слабительных (до 6–8 таблеток препаратов сенны или бисакодила). Всем им был назначен прукалоприд (препарат «Резолор», производитель «Янсен») внутрь в дозе 2 мг в сутки на 28 дней. Оценивались следующие клинические показатели: переносимость препарата, необходимость дополнительного приема слабительных, характеристика стула, кратность дефекаций. Оценивались и другие клинические симптомы, сопровождающие запор и влияющие на качество жизни пациентов.

**Результаты.** Выявлена положительная клиническая динамика у всех 100% пациентов. Хорошая переносимость препарата была у 26 (92,3%) пациентов. У 2 (7,1%) пациентов в первые двое суток приема прукалоприда отмечалась головная боль, не потребовавшая отмены препарата. Нормализация консистенции и кратности стула произошла у 13 (46,4%) пациентов, у 15 пациентов (53,6%) улучшилась консистенция стула, однако полной нормализации не произошло, что потребовало дополнительного приема привычных слабительных средств, однако доза их была значительно меньше (более чем в 2 раза). На фоне приема прукалоприда у всех 100% больных с ХФРЗ улучшилась кратность дефекаций, у 23 (82,1%) улучшилось качество жизни.

**Заключение.** Наш опыт клинического применения прукалоприда, с учетом эффективности, переносимости и отсутствия побочных эффектов, позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с ХФРЗ, в первую очередь женщин, резистентных к действию слабительных средств.

### 53. Роль аноректальной манометрии в выявлении сочетанных нарушений функции прямой кишки и анального канала у пациентов с идиопатическим запором

Удовиченко Т.Г., Токарева А.В.  
Ставропольская ГМА, Ставрополь, Россия

**Цель исследования:** выявить и изучить с помощью метода аноректальной манометрии (АРМ) сочетанные нарушения функции прямой кишки и анального канала у пациентов с идиопатическим запором (ИЗ).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 98 пациентов с ИЗ. Средний возраст составил (34,3±2,6) года. Критерии включения пациентов с ИЗ соответствовали Римским критериям III. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Всем пациентам и контрольной группе проводилось исследование параметров моторно-эвакуаторной функции прямой кишки и анального канала с помощью аппаратного комплекса фирмы Albyn Medical Ltd (Великобритания). Оценивались следующие показатели: базальное давление в прямой кишке (БДР), порог ректальной чувствительности (ПРЧ), коэффициент податливости кишки в ответ на баллонное растяжение (КП), базальное давление и давление при волевом сжатии на внутреннем и наружном анальных сфинктерах.

**Результаты.** При проведении АРМ пациентам с ИЗ у 26 (26,5%) имелись достоверные сочетанные манометрические изменения, характерные для синдрома раздраженного кишечника и диспезии. Выявлены повышение БДР, снижение ПРЧ, низкий показатель КП, что соответствует синдрому раздраженного кишечника (СРК), а также высокие показатели базального давления в анальном канале и при волевом сжатии на внутреннем и наружном анальных сфинктерах, что соответствует диспезии. У 12 (46,2%) пациентов этой группы выявлен парадоксальный рост давления при натуживании, что характерно для диссенергии наружного анального сфинктера и мышц тазового дна. Сочетание данных манометрических критериев способствует развитию симптомов запора.

**Заключение.** Учитывая полученные данные, мы можем рекомендовать проведение АРМ всем пациентам с ИЗ для уточнения диагноза и подбора индивидуальной терапии.

### 54. Опыт применения итоприда гидрохлорида в терапии пациентов с функциональной диспепсией

Удовиченко Т.Г., Токарева А.В., Кораблина Н.В.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** оценить эффект применения итоприда гидрохлорида (ИГ) в динамике двухнедельной терапии пациентов с функциональной диспепсией (ФД).

**Материал и методы.** Проведено обследование 76 пациентов с ФД, средний возраст (35,3±1,6) года. Жалобы пациентов стандартизированы в соответствии с требованиями Римского Консенсуса III (2006). Всем проводилось исследование ФЭГДС, инфицированности *Helicobacter pylori*, УЗИ. Колонизация *Helicobacter pylori* имела место у всех пациентов с ФД. По вариантам ФД пациенты распределены следующим образом: 1-я группа – ФД с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС) – 48 человек (63,2%), 2-я группа – ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) – 28 (36,8%) пациентов. Всем пациентам назначался ИГ (препарат «Ганатон», компания «Эбботт») внутрь в дозе 50 мг 3 раза в день во время еды на протяжении двух недель. Также проводилась антихеликобактерная терапия препаратами первой линии.

**Результаты.** Выявлена положительная клиническая динамика и хорошая переносимость ИГ в обеих группах пациентов с ФД. Отмечено, что пациентами, принимавшими ИГ, антихеликобактерная терапия переносилась значительно легче, что позволило принимать данную терапию в течение 14 дней большинством пациентов независимо от группы ФД – 65 (85,5%). Полностью купированы симптомы ФД были у 52 (68,4%) пациентов. В 21 случае (27,6%) отмечалась положительная динамика, у 3 пациентов не отмечалось клинической динамики. Поэтому этим 24 па-

циентам было предложено продолжить терапию ИГ с добавлением антидепрессантов.

**Заключение.** Таким образом, опыт клинического применения ИГ с учетом эффективности, переносимости и отсутствия побочных эффектов позволяет рекомендовать его в терапии пациентов с ФД независимо от варианта ФД, особенно в сочетании с антихеликобактерной терапией, а при необходимости – сочетать с антидепрессантами.

### 55. Диагностика идиопатической мегаректум у пациентов с хроническим функциональным запором

Удовиченко Т.Г., Токарева А.В., Пасечников В.Д.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** выявить нарушения моторики прямой кишки у пациентов с идиопатической мегаректум (ИМ) и оценить роль аноректальной манометрии (АРМ) в диагностике ИМ у пациентов с хроническим функциональным запором (ХФЗ).

**Материал и методы.** Проведено обследование 98 пациентов, длительно страдающих ХФЗ, и 15 здоровых добровольцев. Средний возраст пациентов составил (46,3±2,4) года. Из общей категории пациентов с ХФЗ выявлено 42 (42,9%) с ИМ. Объективная оценка моторики прямой кишки проводилась методом аноректальной манометрии (АРМ) с помощью аппаратного комплекса «Albyn Medical Ltd» (Великобритания). Оценивались следующие показатели: базальное давление в прямой кишке (БДР), порог ректальной чувствительности (ПРЧ), коэффициент податливости прямой кишки в ответ на баллонное растяжение, давление в анальном канале базальное (БА) и при волевом сжатии (ВДА) на внутреннем и наружном анальных сфинктерах, ректо-анальный ингибиторный рефлекс (РАИР) и проба Вальсальвы (ПВ).

**Результаты.** При исследовании показателей моторики прямой кишки методом АРМ выявлено достоверное отличие от других категорий пациентов с нарушениями функции прямой кишки и сфинктеров анального канала, а также от категории здоровых добровольцев. Так, у пациентов с ИМ выявлено достоверно низкое БДР, высокий ПРЧ и достоверно высокий коэффициент податливости прямой кишки в ответ на баллонное растяжение. Остальные показатели моторики сфинктеров анального канала достоверно не отличались от показателей группы здоровых добровольцев.

**Заключение.** Выявленные изменения нарушения моторики прямой кишки и сфинктеров анального канала позволяют рекомендовать нам метод АРМ для выявления ИМ, для дифференциального отличия от других нарушений функции прямой кишки и анального канала, а также дифференцированно назначать терапию пациентам с ХФЗ.

### 56. Диагностика нарушений моторной функции желудка у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника

Удовиченко Т.Г., Токарева А.В., Пасечников В.Д.  
Ставропольская ГМА, Россия

**Цель исследования:** изучить моторно-эвакуаторную функцию желудка у пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) методом одновременной электрогастрографии (ЭГГ) и аноректальной манометрии (АРМ).

**Материалы и методы.** Было проведено обследование 32 пациентам с ФД и СРК (средний возраст (34,7±1,3) года). Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. Исследование проводилось в течение 2 сеансов: до и после баллонного растяжения прямой кишки с помощью аппаратных комплексов АРМ «Albyn Medical Ltd» и ЭГГ – «ци Digitrapper 4 Mb Flash Series Synectics Medical». Анализировались следующие характеристики волновых сокращений желудка: брадикастрия, нормогастрия, тахикастрия, коэффициент доминирующей частоты волн и базальное давление в прямой кишке БДР в норме и при баллонном растяжении.

**Результаты.** У всех пациентов с клиническими симптомами ФД и СРК при проведении ЭГГ до баллонного растяжения прямой кишки преобладали показатели брадикастрии и низкий показатель коэффициента доминирующей частоты и высокий показатель БДР

при проведении АРМ. Во время второго сеанса при баллонном растяжении прямой кишки на ЭГГ достоверно выявлено повышение показателей тонуса желудка с уменьшением показателей брадикастрии, увеличение нормогастрии и даже появление эпизодов тахикастрии. При проведении исследования у здоровых добровольцев моторика желудка при баллонном растяжении прямой кишки не изменялась, и показатели БДР были в норме.

**Заключение.** Комплексное обследование пациентов методом одновременной ЭГГ и АРМ позволяет достоверно выявить нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, корреляцию с моторными нарушениями в прямой кишке, подобрать индивидуальную терапию с учетом имеющихся изменений.

## Ф

### 57. Возможности кардиодилатации в лечении ахалазии кардии

Фролов А.В., Аллахвердян А.С., Прищепо М.И.,  
Гукасян Э.А., Кригер П.А.  
МОНИКИ им. Владимирского, Москва, Россия

Частота ахалазии кардии (АК) по данным различных авторов колеблется в пределах 3,1-20% от всех заболеваний пищевода. Заболеваемость составляет 2 на 100000 человек в год. Ахалазия кардии встречается в любом возрасте, наиболее часто поражает трудоспособное население в возрасте 20-50 лет.

**Цель работы:** улучшение результатов лечения ахалазии кардии.

**Материалы и методы.** В клинике торакальной хирургии МОНИКИ с 1992 по 2012 гг. проведено лечение 302 пациентов с АК, всего 433 случая лечения. При этом оперативное вмешательство было выполнено в 166 случаях. В 37 случаях оперативное вмешательство выполнялось после проведенного ранее комплексного лечения, в том числе в 9 случаях – после проведения курса медикаментозной терапии без инструментального расширения кардии. Инструментальное расширение кардии проведено в лечении 173 больных.

Отсутствие понимания этиологии и патогенеза патологического процесса ведет к развитию единого для всех симптоматического способа лечения – разрушение кардиального сфинктера. Сам же механизм достижения разрушения мышечного кольца различный. Большинство авторов, упоминая различные варианты лечения, все же отдают предпочтение какому-то одному. После внедрения в практику и освоения в качестве рутинной лапароскопической техники оперативных вмешательств многие хирурги основным методом лечения считают выполнение лапароскопической внеслизистой кардиомиотомии с различными модификациями формирования клапанного антрефлюксного механизма. До этого момента наиболее распространенным способом являлось инструментальное расширение кардии (кардиодилатация, кардиобуживание).

**Результаты.** Из 173 пациентов у 136 (79%) проведение лечения, включающего курс кардиодилатации или (и) буживания, оказалось достаточным для достижения положительного эффекта. При оценке непосредственных результатов у всех пациентов с консервативными методами лечения в 62% случаев по совокупности клинической картины и рентгенологических данных результаты лечения оценены как хорошие, у 27% – как удовлетворительные. В 11% случаев результат признан неудовлетворительным, что потребовало в дальнейшем оперативного вмешательства. Больше число случаев, когда пациенты были оперированы после проведенного ранее лечения, объясняется развитием рецидива ахалазии кардии в более поздние сроки.

**Клинический пример:** больному Т. 1945 года рождения проведен один курс кардиодилатации в 1979 г. В дальнейшем жалоб не предъявлял, не лечился. Развитие рецидива дисфагии имело место через 33 года, в декабре 2012 г.

**Вывод.** Таким образом, инструментальное расширение кардии дает положительный результат у 89% пациентов в ближайшие и отдаленные сроки, что позволяет избежать выполнения оперативного вмешательства.

## Abstracts in English (A–Z)

### 58. The functional state of hepatocytes under experimental chronic toxic hepatitis

Sokur O.V., Tymoshenko M.O., Ostapchenko L.I.  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology», Ukraine

The aim of the research was determine the metabolic pathways characteristic features that were in the basis of functional disorders of the hepatocytes under toxic chronic hepatitis.

Toxic hepatitis rat experimental model was created by single intragastric administration of 50% CCl<sub>4</sub> (4ml/kg). The investigations were carried out at 4, 14 and 28 days after administration of CCl<sub>4</sub>. The state of lipid peroxidation, the antioxidant system enzymes and membrane-associated enzymes activities were evaluated in hepatocytes.

It was established the accumulation of lipid peroxidation products from 4 till 28 day at 2-3 times comparing with the control. The disturbances of the prooxidant status were the result of changes in the mechanisms of antiradical protection, so the activities of superoxide dismutase and catalase increased by 170% and 75% above the control during the initial stages of hepatotoxicity and decreased in the later stages. The activation of glutathione system was installed at the same time. The increase of glutathione content was accompanied with the increase in indicators of redox homeostasis. The activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase rose in 2-3 times under the hepatitis development. This process is accompanied by a decreasing of glutathione transferase activity at 4 and 14 day, by 54% and 35% respectively, and remains below the reference values on the day 28. The NO-synthase activity was increased on 80-140%, the Ca<sup>2+</sup> content was on the 50-80% above the control, moreover the activation of Ca, Mg-ATPase in all periods was established.

Thus, chronic toxic hepatitis is accompanied by disturbances in the antioxidant defense mechanisms, which leads to the functional changes in the hepatocytes membrane, oxidative stress and deregulation in calcium homeostasis.