

Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов
доказательной медицины

ФГБУ «Поликлиника №1»
Управления делами Президента РФ

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году.

«*Dokazatel'naâ gastroenterologiâ*» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство Медиа Сфера:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, В.В. Карасева
Корректоры: А.К. Балихина,
Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
84557 — для индивидуальных подписчиков
84558 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.
Усл. печ. л. 8
Заказ 4376
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 2

4.2013

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор Е.Л. Никонов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь К.В. Пюрвеева, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Г. Автандилов, д.м.н., проф.
А.А. Будзинский, к.м.н.
С.А. Булгаков, д.м.н., проф.
В.В. Власов, д.м.н., проф.
Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц.
Н.И. Громова, д.м.н.
К.Г. Гуревич, д.м.н., проф.
И.А. Егорова, к.м.н.
И.О. Иваников, д.м.н., проф.
С.В. Кашин, д.м.н., проф.
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф.
М.А. Ливзан, д.м.н., проф.
И.В. Маев, д.м.н., проф., член-корр. РАМН
И.А. Морозов, д.м.н., проф.
А.М. Нечипай, д.м.н., проф.
М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.
Л.М. Рошаль, д.м.н., проф.
В.Г. Румянцев, д.м.н., проф.
А.В. Фарбер, к.м.н.
А.В. Чжао, д.м.н., проф.
А.П. Эттингер, д.м.н., проф.
Н.Д. Юшук, д.м.н., проф., акад. РАМН
Э.П. Яковенко, д.м.н., проф.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кубышкин В.А., Хлебников Е.П., Вишневецкий В.А., Икрамов Р.З., Ефанов М.Г., Гаврилов Я.Я., Чжао А.В.
Изучение микробной транслокации при операциях по поводу рака ободочной кишки

Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Коноплянников А.Г., Шербаков П.Л.
Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга

Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Юдин О.И., Полухина Е.А.
Результаты комплексного применения капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии в диагностике заболеваний тонкой кишки

Одинцов С.В., Иваников И.О., Виноградова Н.Н., Крючкова О.В., Матякин Г.Г., Нешитов С.П.
Активная диагностика колоректального рака при диспансеризации

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Румянцев В.Г.
Кишечные газы и связанные с ними клинические проблемы

ЛЕКЦИЯ

Сабельникова Е.А., Крумс Л.М.
Особенности диагностики болезней тонкой кишки

В ПОМОЩЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГУ

Левченко С.В.
Терапевтические аспекты дивертикулярной болезни толстой кишки

Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В.
Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Зиновьев А.В., Крючкова О.В., Маркина Н.Ю.
Образование в области левого подреберья — спленоз

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Kubyszhkin V.A., Khebnikov E.P., Vishnevsky V.A., Ikramov R.Z., Efanov M.G., Gavrilov Ya.Ya., Zhao A.V.
Investigation of microbial translocation during a surgical intervention for the treatment of colon cancer

Knyazev O.V., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Konoplyannikov A.G., Shcherbakov P.L.
Combined anti-inflammatory therapy of an acute attack of ulcerative colitis with the use of bone marrow mesenchymal stem cells

Ivanova E.V., Fedorov E.D., Yudin O.I., Polukhina E.A.
The results of the combined application of capsule and balloon-assisted enteroscopy for diagnostics of small intestine pathology

Odintsov S.V., Ivanikov I.O., Vinogradova N.N., Kryuchkova O.V., Matyakin G.G., Neshitov S.P.
Active diagnostics of colorectal cancer in the framework of prophylactic medical examination

REVIEW OF THE LITERATURE

34 Rumyantsev V.G.
Intestinal gases and the related clinical problems

LECTURES

39 Sabel'nikova E.A., Krums L.M.
Peculiarities of diagnostics of small intestine pathology

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

44 Levchenko S.V.
The therapeutic aspects of colonic diverticular disease

51 Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V.
The application of probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea

CLINICAL NOTES AND CASE REPORTS

58 Zinoviev A.V., Kryuchkova O.V., Markina N.Yu.
The formation of a tissue mass in the left hypochondrium region

63 Instructions to authors

Изучение микробной транслокации при операциях по поводу рака ободочной кишки

Акад. РАМН В.А. КУБЫШКИН, д.м.н. Е.П. ХЛЕБНИКОВ*, д.м.н., проф. В.А. ВИШНЕВСКИЙ, д.м.н. Р.З. ИКРАМОВ, д.м.н. М.Г. ЕФАНОВ, асп. Я.Я. ГАВРИЛОВ, д.м.н., проф. А.В. ЧЖАО

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

Investigation of microbial translocation during a surgical intervention for the treatment of colon cancer

V.A. KUBYSHKIN, E.P. KHLBNIKOV, V.A. VISHNEVSKY, R.Z. IKRAMOV, M.G. EFANOV, YA.YA. GAVRILOV, A.V. ZHAO

Federal state budgetary institution «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Russian Ministry of Health, Moscow

Цель исследования — изучить микробную транслокацию при операциях у пациентов с новообразованиями толстой кишки. **Материалы и методы.** Изучали микробную транслокацию при операциях у 23 пациентов с аденокарциномой толстой кишки. Исследование микробной транслокации проводили в два этапа: I этап выполняли в начале операции, после выполнения лапаротомного разреза и интраоперационного осмотра органов брюшной полости; II этап выполняли в максимальном периоде хирургической агрессии (при выполнении резекции толстой кишки). Во время I и II этапов брали кровь из системы воротной вены и из периферической вены, а также проводили биопсию лимфатического узла толстой кишки для последующего бактериологического исследования. **Результаты.** Рост микроорганизмов из биоптатов лимфатических узлов до операции выявлен у 52% больных (аэробные — у 75% больных, анаэробные — у 25%), из крови воротной вены — у 35% (аэробные — у 50%, анаэробные — у 50%), в крови периферической вены — у 41,7% (аэробные — у 30%, анаэробные — у 70%). Результаты микробиологического исследования на II этапе (до начала резекции толстой кишки) выражено отличались от данных на I этапе исследования. Рост микроорганизмов из биоптатов лимфатических узлов выявлен у 95,6% больных (аэробные — у 68,2%, анаэробные — у 27,3%), из крови воротной вены — у 60,9% (аэробные — у 7,1%, анаэробные — у 92,9%), в крови периферической вены — у 50,0% (аэробные — у 28,6%, анаэробные — у 71,4%). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что микробная транслокация является одним из механизмов развития инфекционных осложнений у тяжелых хирургических больных с аденокарциномой толстой кишки и требует профилактического назначения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: микробная транслокация, аденокарцинома толстой кишки.

The objective of the present work was to study microbial translocation during a surgical intervention in the patients presenting with colonic neoplasms. **Materials and methods.** Microbial translocation was investigated during surgical interventions on 23 patients presenting with colon adenocarcinoma. The study was carried out in two steps. Stage I included a laparotomic incision followed by the intraoperative examination of the intra-abdominal organs. Stage II coincided with the period of maximum surgical aggression (resection of the colon). Blood samples were taken from the portal vein system and a peripheral vein. Biopsies from the colonic lymph nodes were obtained for the subsequent bacteriological study. **Results.** The growth of microorganisms localized in the biopsies from the colonic lymph nodes was documented in 52% of the patients, with the aerobic and anaerobic species occurring in 75% and 25% of the patients respectively. The microorganisms were identified in the blood from the portal vein in 35% of the patients (the aerobic and anaerobic species in 50% and 50% of them respectively), and in the blood from the peripheral vein in 41.7% of the patients (the aerobic and anaerobic species in 30% and 70% of them respectively). The results of the microbiological study at stage II (prior to the resection of the colon) were markedly different from those obtained during stage I. Specifically, the growth of microorganisms localized in the biopsies from the colonic lymph nodes was documented in 95.6% of the patients, with the aerobic and anaerobic species occurring in 68.2% and 27.3% of the patients respectively. The microorganisms were identified in the blood from the portal vein in 60.9% of the patients (the aerobic and anaerobic species in 7.1% and 92.9% of them respectively), and in the blood from the peripheral vein in 50.0% of the patients (the aerobic and anaerobic species in 28.6% and 71.4% of them respectively). **Conclusion.** The results of the present study indicate that microbial translocation constitutes one of the mechanisms underlying the development of infectious complications in the patients presenting with serious surgical pathology, such as colon adenocarcinoma, and requires prophylactic prescription of antibacterial preparations.

Key words: microbial translocation, colon adenocarcinoma.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что проявления микробной транслокации являются одним из возможных механизмов развития инфекционных осложнений у тяжелых хирургических больных с аденокарциномой толстой кишки. При этом показано, что оперативные вмешательства усугубляют нарушения гисто-гематологическо-

го барьера и способствуют увеличению микробной транслокации. Полученные данные свидетельствуют также о том, что феномен микробной транслокации не является экстремальным, а встречается, по-

*e-mail: khlebnikov@ixv.ru

видимому, достаточно часто. Его роль в развитии инфекционных осложнений у хирургических больных требует дальнейшего изучения. Нарушение иммунитета может способствовать развитию госпитальной инфекции.

Большинство исследователей рассматривают микробную транслокацию как патологический процесс, который развивается вследствие тяжелого поражения органа или развития полиорганной недостаточности. В то же время ряд авторов считают, что транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта может происходить даже при нормальном физиологическом состоянии макроорганизма. При этом на пути к мезентериальным лимфатическим узлам внеклеточные или внутриклеточные бактерии могут быть нейтрализованы системой защиты хозяина.

Хотя лимфатическая система является важным препятствием, некоторые бактерии могут также достигать портальной системы и через нее проникать в разные органы [1].

В связи с рядом причин, изучение микробной транслокации в клинических условиях представляет определенные трудности. Например, выявить бактериемию кишечного происхождения в центральном кровотоке у хирургических больных достаточно сложно, так как в обычных условиях транслоцированные бактерии оседают в мезентериальных лимфатических узлах, печени, селезенке [2, 3].

В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению микробной транслокации в клинической практике.

Отмечается ряд состояний, являющихся наиболее благоприятными для микробной транслокации [4]:

- геморрагический шок;
- ожоговая травма;
- недостаточное поступление в организм белка;
- сепсис.

Во время лапаротомии выявлена бактериемия в портальной венозной крови у 8 (32%) из 25 больных с невоспалительными заболеваниями кишечника [5]. По данным В. Rush и соавт. [6], у 13 из 50 больных, поступивших в отделение травматологии в состоянии геморрагического шока, зафиксирована бактериемия; при этом положительные посевы крови наблюдались у 10 (56%) из 18 больных с систолическим давлением крови ниже 80 мм рт.ст. и только у 3 (9,4%) из 32 больных с систолическим давлением выше 80 мм рт.ст. Авторы предположили, что бактериемия у больных с геморрагическим шоком имеет кишечное происхождение.

В исследовании Н.В. Белобородовой показано, что во время оперативного вмешательства микробы были выделены из мезентериальных сосудов тонкой кишки у 83,3% детей с портальной гипертензией, а из мезентериальных сосудов толстой кишки — у

81% пациентов [3]. Наиболее часто транслоцировали в мезентериальные сосуды тонкой и толстой кишки грамотрицательные палочки (54,8 и 52,4% соответственно) и стрептококки (28,6 и 21,4%). В мезентериальной крови и лимфатических узлах *E. coli* обнаруживалась в 2—3 раза реже, чем другие грамотрицательные бактерии, причем их содержание в фекалиях было одинаковым. Анаэробные грамположительные кокки (*Peptostreptococcus* и *Peptococcus*) обнаруживались в сосудах брыжейки лишь у единичных больных, хотя в фекалиях они встречались довольно часто (в 26,5% случаях) и в высокой концентрации (lg медианы 8,1). Явление микробной транслокации автор объясняет несостоятельностью кишечного барьера, а также повышенным венозным давлением (особенность течения заболевания при портальной гипертензии).

В настоящее время кишечная недостаточность рассматривается как начальное звено в развитии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Изменения проницаемости кишечной стенки на поздних стадиях кишечной недостаточности по отношению к эндотоксину и транслокации бактерий становятся причиной развития системной инфекции, сепсиса и СПОН у больных в критических состояниях [7]. Развитие СПОН сопровождается снижением интестинальной перфузии, печеночного кровотока, нарушением барьерной, моторной, нутритивной функции кишечника с последующей микробной транслокацией, развитием энтеротоксикоза и неконтролируемой активации клеток иммунной системы [8—11].

В литературе рассматриваются факторы, при которых может отмечаться транслокация бактерий из кишечника в кровеносное или лимфатическое русло: заболевания печени и желчевыводящих путей [12—22], панкреатит [23—25], рак ободочной кишки [26], болезнь Крона [27, 28].

Представленные данные литературы подтверждают результаты исследований о наличии феномена микробной транслокации как одного из механизмов развития инфекции.

Материалы и методы

В исследование были включены 23 больных раком ободочной кишки. Распределение пациентов в зависимости от локализации новообразования представлено в **табл. 1**.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в **табл. 2**. Женщин было больше (14 человек, 60,9%), чем мужчин (9 человек, 39,1%). В возрасте до 45 лет были 2 (8,7%) женщины, 45—60 лет — 3 (13,1%), 60—75 лет — 8 (34,8%), старше 75 лет — 1 (4,4%) больная. В возрасте до 45 лет был 1 (4,4%) мужчина, 45—60 лет — 3 (13,0%), 60—75 лет — 4 (17,4%), старше 75 лет — 1 (4,4%) больной.

Таблица 1. Распределение больных по локализации опухоли

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
Слепая кишка	2	8,7
Правый изгиб ободочной кишки	1	4,4
Поперечная ободочная кишка	1	4,4
Левый изгиб ободочной кишки	5	21,7
Сигмовидная кишка	12	52,2
Прямая кишка	2	8,7
Всего	23	100

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертония (8 больных, 34,8%), ишемическая болезнь сердца (8 больных, 34,8%). Метастазы в печени выявлены у 8 (34,8%) больных (табл 3).

В комплексной клинико-лабораторной диагностике, помимо общепринятых методик обследования больных, проводили микробиологические и иммунологические исследования. Изучение микробной транслокации у пациентов с новообразованием толстой кишки проводилось в два этапа. Первый (I) этап исследования выполнялся в начале операции после лапаротомного разреза и интраоперационного осмотра органов брюшной полости. Вторым (II) этап исследования выполнялся на высоте хирургической «агрессии» (в начале резекции толстой кишки). Во время I и II этапов брали кровь из воротной вены и из периферической вены, а также проводили биопсию лимфатического узла толстой кишки для последующего бактериологического исследования.

При направлении интраоперационного материала на исследование в лабораторию исключали вероятность микробной контаминации наружной и внутренней поверхности транспортного контейнера. Контейнеры для транспортировки материала обеспечивали герметичность, стерильность и целостность образцов; сроки доставки клинического материала в лабораторию варьировала от 5 до 30 мин. Распределение пациентов по способам хирургического лечения представлены в табл. 4. 20 (86,9%) больным выполнены в плановом порядке радикальные операции по удалению новообразования. У большего числа больных — 17 (73,9%) — операции были на левой половине ободочной кишки.

У 3 (13,04%) больных выполнены паллиативные операции с формированием обходного илеотрансверзоанастомоза.

При изучении микробной транслокации лимфатический узел, полученный во время операции, освобождался от серозной оболочки и помещался в пробирку-контейнер со специальной питательной средой для транспортировки в лабораторию для микробиологического исследования. Из воротной или периферической вены брали 7—10 мл крови, помещали также во флаконы (для выращивания аэробных и анаэробных микроорганизмов) и 10 сут инкубировали в микробиологический анализатор Vactec-9050 при 37 °С.

Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли общепринятым методом, описанным ранее [29].

Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли методом диффузии в агар с использованием стандартных дисков.

Иммунный статус больных определяли до операции и через 5—7 сут после нее. Кровь, полученную от пациента, помещали в центрифужные пробирки (одна пробирка с раствором гепарина, вторая — без гепарина) и направляли в лабораторию для исследования.

Полученную у больных венозную кровь с добавлением гепарина использовали для подсчета числа лейкоцитов, определения лейкоформулы и выделения мононуклеарных клеток (оценка клеточного звена иммунитета). Параллельно забирали кровь для получения сыворотки, в которой определяли концентрацию IgG, IgM, IgA, IgE.

В мазке крови подсчитывали число лимфоцитов на 100 клеток (относительное содержание клеток в %) и вычисляли относительное содержание клеток (%) от общего числа лейкоцитов в 1 мл крови.

Общее число Т-лимфоцитов определяли по F. Aiuti и соавт. [30] методом розеткообразования, «активные» Т-лимфоциты — по P. Felsburg и соавт. [31]; В-лимфоциты, имеющие рецепторы к эритроцитам мыши, определяли методом розеткообразования по I. Forbes и соавт. [32].

Оценку функциональной активности нейтрофилов проводили методом спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции, регистрирующим

Таблица 2. Распределение больных по возрасту, полу

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
До 45	1	4,4	2	8,7
От 45 до 60	3	13,0	3	13,0
От 60 до 75	4	17,4	8	34,8
Старше 75	1	4,4	1	4,4
Всего	9,0	39,1	14,0	60,9

Таблица 3. Сопутствующие заболевания

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
Гипертоническая болезнь	8	34,8
Ишемическая болезнь сердца	8	34,8
Стенокардия напряжения	4	17,4
Аневризма интрааренального отдела аорты	1	4,4
Посттромбофлебитический синдром обеих нижних конечностей (состояние после установки Кава-фильтра)	1	4,4
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	4,4
ГЭРБ	1	4,4
Варикозное расширение вен пищевода	2	8,7
Хронический гастрит	3	13,0
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1	4,4
Простая киста печени	1	4,4
Гемангиома печени	3	13,0
Метастазы в печени	8	34,8
Хронический калькулезный холецистит	3	13,0
Хронический бронхит	1	4,4
Узловой эутиреоидный зоб	1	4,4
Глаукома	2	8,7
Сахарный диабет 2-го типа	1	4,4
Миома матки	5	21,7
Киста почки	2	8,7
Мочекаменная болезнь	2	8,7
Хронический пиелонефрит	2	8,7

Таблица 4. Варианты оперативных вмешательств

Операция	Число больных	
	абс.	%
Радикальные операции:		
резекция сигмовидной кишки	7	30,4
левосторонняя гемиколэктомия	6	26,1
брюшно-анальная резекция прямой кишки	4	17,4
правосторонняя гемиколэктомия	3	13,0
всего	20	86,9
Паллиативные операции:		
формирование обходного илеотрансверзоанастомоза	3	13,0
всего	3	13,0

Таблица 5. Микроорганизмы, выделяемые у больных в начале операции

Микрофлора	Лимфатические узлы		Кровь из воротной вены		Кровь из периферической вены	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роста нет	11	47,8	15	65,2	13	56,5
Монокультура	9	39,1	4	17,4	6	26,1
Микробные ассоциации	3	13,04	4	17,4	4	17,4

интенсивность респираторного взрыва нейтрофилов периферической крови, обусловленную выработкой активных метаболитов кислорода [33].

Иммуноглобулины сыворотки крови классов G, A, M определяли иммунохимическим методом [34], IgE — калориметрическим экспресс-методом [35], циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом селективной преципитации с последующей спектрофотометрией [36].

Результаты и обсуждение

В процессе оперативного вмешательства наблюдаются качественные изменения микрофлоры в системе лимфо- и кровообращения. Данные о микрофлоре в системе лимфо- и кровообращения в начале операции представлены в **табл. 5**.

Высеваемость микрофлоры из воротной и периферической вен в начале операции указывает на на-

Таблица 6. Состав аэробных и анаэробных микроорганизмов в начале операции

Микрофлора	Лимфатические узлы		Кровь из воротной вены		Кровь из периферической вены	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аэробная	9	75,0	4	50,0	3	30,0
Анаэробная	3	25,0	4	50,0	7	70,0
Всего	12	100,0	8	100,0	10	100,0

Таблица 7. Видовой состав микроорганизмов, выделенных у больных в начале операции

Микрофлора	Количество микроорганизмов					
	лимфатические узлы		кровь из воротной вены		кровь из периферической вены	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аэробные микроорганизмы:						
<i>S. epidermidis</i>	5	41,7	1	12,5	2	20,0
<i>Enterococcus</i> spp.	1	8,3	2	25,0	1	10,0
грамположительные палочки	1	8,3	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	2	16,6	1	12,5	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	1	10,0
Анаэробные микроорганизмы:						
<i>Propionibacterium</i> spp.	1	8,3	1	12,5	2	20,0
<i>Peptococcus</i> spp.	0	0	0	0	3	30,0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	8,3	1	12,5	0	0
<i>B. fragilis</i>	1	8,3	1	12,5	1	10,0
<i>Fusobacterium</i> spp.	0	0	1	12,5	0	0
Всего	12	100,0	8	100,0	10,0	100,0

Таблица 8. Микроорганизмы, выделяемые у больных до начала резекции толстой кишки

Микрофлора	Количество больных					
	лимфатические узлы		кровь из воротной вены		кровь из периферической вены	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роста нет	1	4,4	9	39,1	12	50,0
Монокультура	15	65,2	9	39,1	7	29,2
Микробные ассоциации	6	26,1	5	21,7	5	20,8
Грибы	1	4,4	0	0	0	0

рушение защитных свойств организма, обусловленное патологическим процессом в толстой кишке.

Как видно из табл. 6, аэробные и анаэробные микробы выделены из воротной вены в равных количествах. Аэробные микроорганизмы из лимфатических узлов высевались чаще, чем анаэробные. Из крови периферической вены чаще высевались анаэробы.

Существуют закономерности транслокации микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта [37—40]. К одной из них можно отнести видоспецифичность. Не все микробы способны к транслокации. Из аутофлоры наиболее часто транслоцируются кишечные палочки, протей, энтеробактеры [38, 39], реже — грамположительные аэробы. Уровень транслокации облигатных анаэробов очень низкий [40].

Состав выделенной в наших исследованиях микрофлоры представлен в табл. 7. Из ткани лимфатических узлов высевались *S. epidermidis* (5 штаммов), *E. coli* (2 штамма), *Enterococcus* spp. (1 штамм) и

грамположительные палочки (1 штамм). Анаэробная микрофлора в лимфатических узлах была представлена *Propionibacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *B. fragilis*.

Микробы, выделенные из крови воротной вены, были представлены единичными штаммами различных видов аэробов — *Enterococcus* spp. (2 штамма), *S. epidermidis* (1 штамм), *E. coli* (1 штамм) и анаэробов — *Propionibacterium* spp. (1 штамм), *Peptostreptococcus* spp. (1 штамм), *B. fragilis* (1 штамм), *Fusobacterium* spp. (1 штамм).

Из крови периферической вены у пациентов также выделялись разные аэробные (*S. epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp.) и анаэробные (*Propionibacterium* spp., *Peptococcus* spp., *B. fragilis*) микроорганизмы.

Результаты микробиологического исследования на II этапе (перед началом резекции толстой кишки) выражено отличались от I этапа (начало операции).

Таблица 9. Состав микроорганизмов, выделенных у больных перед началом резекции толстой кишки

Микрофлора	Количество микроорганизмов					
	лимфатический узел		кровь из воротной вены		кровь из периферической вены	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аэробная	15	68,2	1	7,1	4	28,6
Анаэробная	6	27,3	13	92,9	10	71,4
Грибы	1	4,6	0	0	0	0
Всего	22	100	14	100	14	100

Таблица 10. Видовой состав микроорганизмов, выделенных у больных до начала резекции толстой кишки

Микрофлора	Количество микроорганизмов					
	лимфатические узлы		кровь из воротной вены		кровь из периферической вены	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аэробные микроорганизмы:						
<i>S. epidermidis</i>	7	31,8	0	0	2	14,3
<i>S. aureus</i>	2	9,1	0	0	0	0
<i>Enterococcus</i> spp.	1	4,6	1	7,1	1	7,1
грамположительные палочки	2	9,1	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	2	9,1	0	0	1	7,1
<i>P. aeruginosa</i>	1	4,6	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0
Анаэробные микроорганизмы:						
<i>Propionibacterium</i> spp.	2	9,1	2	14,3	1	7,1
<i>Peptococcus</i> spp.	0	0	3	21,4	2	14,3
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0	2	14,3	3	21,4
<i>B. fragilis</i>	3	13,6	5	35,7	3	21,4
<i>P. melaninogenica</i>	1	4,6	0	0	0	0
<i>Fusobacterium</i> spp.	0	0	0	0	1	7,1
<i>Clostridium</i> spp.	0	0	1	7,1	0	0
Грибы:						
<i>Candida</i> spp.	1	4,6	0	0	0	0
Всего	22	100	14	100	14	100

Установлено, что до резекции толстой кишки микробы выделялись из лимфатических узлов в 96% случаев (табл. 8), причем в 65% случаев в монокультуре. Выделение микробов из крови воротной и периферической вен было менее выраженным (70 и 50%).

Из лимфатических узлов выделялись преимущественно аэробные микроорганизмы (68%), а из крови воротной и периферической вен — анаэробы (93 и 71%; табл. 9).

Аэробные микроорганизмы лимфатических узлов были в большей степени представлены грамположительными микробами (12 штаммов), чем грамотрицательными (3 штамма). Среди грамположительных микроорганизмов преобладали стафилококки (табл. 10).

Грамотрицательная аэробная микрофлора представлена 2 штаммами *E. coli* и 1 штаммом *P. aeruginosa*. Среди анаэробных микроорганизмов были *Propionibacterium* spp., *P. melaninogenica* и *B. fragilis*.

В крови из системы воротной вены наблюдалась значительная высеваемость анаэробных микробов (13 штаммов), в том числе микроорганизмов, кото-

рые не встречались на I этапе исследования (*Peptococcus* spp., *Clostridium* spp.). Из аэробных микробов обнаружен 1 штамм энтерококка.

В крови периферической вены также отмечалось преобладание как анаэробных (10 штаммов), так и аэробных (4 штамма) микроорганизмов.

Сравнительный анализ выделенных микроорганизмов в начале операции и перед резекцией толстой кишки показал, что в процессе оперативного вмешательства наблюдается повышение выделения микробов из исследуемых тканей, особенно лимфатических узлов (табл. 11).

В процессе оперативного вмешательства отмечено увеличение выделения микроорганизмов в ассоциациях.

Из лимфатических узлов несколько увеличивалось выделение *S. epidermidis*, грамположительной палочки, *Propionibacterium* spp., *B. fragilis*, появлялись не выделяемые ранее микроорганизмы (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. melaninogenica*, *Candida* spp.).

Изменение высеваемости микрофлоры из крови воротной вены касались, в основном, анаэробных

Таблица 11. Микроорганизмы, выделенные из биосубстратов больных в начале операции и перед резекцией толстой кишки

Микрофлора	Количество микроорганизмов, %					
	лимфатические узлы		кровь из воротной вены		кровь из периферической вены	
	I этап	II этап	I этап	II этап	I этап	II этап
Роста нет	47,8	4,4	65,2	39,1	58,3	50,0
Монокультура	39,1	65,2	17,4	39,1	25,0	29,2
Микробные ассоциации	13,04	26,1	17,4	21,7	16,7	20,8

Таблица 12. Показатели иммунитета у больных с новообразованием толстой кишки

Показатель	Нормальные значения	До операции	Через 5–7 дней
		абс.	абс.
Лимфоциты:			
Т-общие:			
Т-акт.	1250,0±51,0	1088,4±93,8*	1091,5±75,1*
Т-хелп.	720,0±45,0	576,1±54,9*	640,6±85,8
Т-супр.	816,0±26,0	774,9±82,8	741,5±72,4*
В-клетки	333,0±16,0	318,2±35,4	302,5±27,1
Хемилюминесценция:			
спонтанная, мВ/с	462,0±23,0	257,2±29,4*	289,8±26,6*
индекс	не более 200,0	425,1±52,9	447,5±52,1
Антигеннеспецифические	не менее 5,0	3,9±0,6*	3,9±0,5*
ЦИК, г/л	2,5–4,6	7,8±1,3	4,7±0,8
Иммуноглобулины:			
IgE, Ки/л	34,2±2,6	83,0±16,5	69,4±15,2
IgG, мг%	800,0–1800,0	6463,0±67,1	6103,8±69,5
IgA, мг%	90,0–450,0	314,2±52,8*	300,3±71,9*
IgM, мг%	60,0–250,0	182,3±42,3*	154,6±41,5*
Секреторный IgA, IgA/SIgA = 2/1	282,0±15,2	636,2±87,3	727,8±162,9

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с нормальными значениями.

микроорганизмов: увеличилось выделения практически всех микробов, кроме *Fusobacterium* spp. и появился не выделенный ранее штамм *Clostridium* spp.

В крови из периферической вены изменений в выделении аэробной микрофлоры практически не наблюдалось, кроме одного появившегося штамма *E. coli*. Среди анаэробных микроорганизмов изменений в выделении *Propionibacterium* spp. и *Peptococcus* spp. не отмечалось, увеличилось выделение *B. fragilis* и появился новый микроорганизм (*Fusobacterium* spp.).

Несмотря на достигнутые успехи в хирургическом лечении новообразований толстой кишки, проблема развития послеоперационной хирургической инфекции остается актуальной, что диктует необходимость поиска современных методов диагностики и предупреждения ее развития. Среди нерешенных остается вопрос, касающийся изменений в иммунной системе больного.

Результаты исследования представлены в табл. 12. Установлено, что у больных с новообразованием толстой кишки наблюдается снижение Т-общих лимфоцитов в периферической крови, их субпопуляций (Т-акт., Т-хелп.), а также В-лимфоцитов. Концентрация ЦИК превышала уровень нормы.

Отмечалось увеличение содержания IgE, IgG, SIgA. Наблюдалось выраженное снижение фагоцитарной активности, что свидетельствовало о высоком уровне интоксикации и было проявлением неблагоприятного прогностического признака в виде вероятной генерализации инфекции. Отмечено снижение фагоцитарного индекса хемилюминесценции.

Отмеченные изменения в системе клеточного звена иммунитета сопровождались повышением показателей гуморального звена иммунитета, что можно расценивать как проявление защитной компенсаторной реакцией организма больных.

Выявленные изменения в системе иммунологической защиты пациентов, по-видимому, вызваны ответной реакцией на микробные изменения, которые отмечаются в системе лимфо- и кровообращения в виде микробной транслокации как проявление одного из важных симптомов основного заболевания. О напряженности барьерной функции кишечника также свидетельствует повышение уровней IgG и IgA. Показатели секреторного IgA превышали нормальное содержание в сыворотке крови более чем в 2 раза.

Концентрация IgE до операции также превышала нормальный уровень в 2,4 раза.

Таблица 13. Местный гуморальный иммунитет у больных раком толстой кишки

Показатель	Нормальные значения в венозной крови	Исследуемая группа, $M \pm m$
Антигеннеспецифические:		
ЦИК, г/л	2,5—4,6	51,4±94,4
IgE, Ки/л	34,2±2,6	210,5±315,9
IgG, мг%	800,0—1800,0	2862,0±2035,0
IgA, мг%	90,0—450,0	310,5±343,7
IgM, мг%	60,0—250,0	110,0±119,2
Секреторный IgA (IgA/SIgA = 2/1)	282,0±15,2	988,5±1247,8

Сравнительный анализ изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета, проведенный через 5—7 сут после операции, существенных изменений в показателях клеточного и гуморального звеньев иммунитета не выявил.

Существенное снижение Т- и В-лимфоцитов свидетельствует о сохранении вторичного иммунодефицита, развившегося в результате основного заболевания. В то же время можно предположить, что в результате операционной травмы вторичная иммунная недостаточность сохраняется в течение ближайшего послеоперационного периода.

Результаты изучения состояния клеточного звена иммунитета после операции свидетельствовали о снижении количества Т-общих лимфоцитов. Идентичные показатели отмечались у субпопуляции Т- и В-лимфоцитов как до, так и на 5—7-е сутки после операции.

Спонтанная хемилюминесценция полиморфноядерных лейкоцитов отражает функциональную активность этих клеток. При этом спонтанная хемилюминесценция была на уровне 447,5 мВ/с, а индекс хемилюминесценции сохранялся на низком уровне.

Содержание в крови IgE, IgG, IgA, IgM было умеренно повышенным на фоне снижения функциональной активности Т-клеток, что свидетельствовало о сохраняющейся на 5—7-е сутки после операции вторичной иммунной недостаточности.

Таким образом, выявленные изменения иммунитета как до, так и в послеоперационном периоде указывают на имеющийся вторичный иммунодефицит, что становится неблагоприятным фактором и повышает вероятность развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Мы также изучили гуморальное звено иммунитета резецированного участка толстой кишки, полученной у больных во время операции (табл. 13). Результаты исследования местного иммунитета толстой кишки свидетельствовали о том, что уровень секреторного IgA стенки толстой кишки превышал нормальные значения аналогичного показателя венозной крови в 3,5 раза, а также в 1,6 раза уровень секреторного IgA венозной крови, выявленного в начале операции. Отмечено повышение уровня IgG в 1,6 раза, IgE — в 6,2 раза относительно нормаль-

ных показателей в венозной крови, что указывало на развитие компенсаторной реакции местного иммунитета толстой кишки.

Показатели антигеннеспецифических ЦИК в стенке резецированной кишки значительно превышали норму (уровень содержания антигеннеспецифических ЦИК был повышен в 11,6 раза).

Таким образом, при исследовании клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с аденокарциномой толстой кишки выявлено угнетение Т-клеточного звена иммунитета, повышение гуморальных защитных реакций.

Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, выраженной в повышении показателей спонтанной хемилюминесценции более чем в 2 раза относительно нормальных значений, и изменение фагоцитарного индекса хемилюминесценции также способствуют снижению антимикробной защиты организма.

Повышение уровня секреторного IgA в системе воротной и периферической вен, а также в стенке толстой кишки указывает на возникшую недостаточность местного иммунитета кишечника.

Выводы

1. Наличие микроорганизмов в лимфатических узлах и в крови больных в начале операции свидетельствует об их транслокации в места, которые заведомо должны быть стерильными.
2. Причиной микробной транслокации служит наличие злокачественного новообразования ободочной кишки.
3. Качественные изменения в микрофлоре, выделенной из биосубстратов, в процессе оперативного вмешательства указывает на повышение микробной транслокации.
4. Нарушение защитных сил организма, в частности иммунитета у хирургических больных усугубляется оперативным вмешательством и может способствовать развитию микробной транслокации.
5. Наличие микробной транслокации у больных раком ободочной кишки можно рассматривать как один из механизмов развития инфекционных осложнений и требует профилактического назначения антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schoffel U.* Translocation — Physiologic Mechanism or Clinical Problem? *Dig Surg* 1997; 14: 221.
2. *Белобородова Н.В., Бирюков А.В.* Проницаемость кишечного барьера. *Журн патол, физиол экспер тер* 1992; 3: 52—55.
3. *Белобородова Н.В.* Стратегия и тактика антибиотикотерапии в детской хирургии и интенсивной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1995.
4. *Saadia R., Schein M., Mac Farlane C., Boffard K.D.* Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 1990; 77 (5): 487—492.
5. *Schatten W.E., Despres J.D., Holden W.D.* A bacteriologic study of portal vein blood in man. *Arch Surg* 1955; 71 (7): 404—409.
6. *Rush B.F., Sori A.J., Murphy T.F., Smith S.* Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1988; 207 (5): 549—554.
7. *Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н.* Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М 2002: 320.
8. *Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Подачин П.В., Юсуфов С.Г., Гельфанд Е.Б., Брюхов А.Н.* Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестарую проблему (часть III). *Вестн интенсивн тер* 1998; 1: 12—16.
9. *Runkel N., Isbert C., Buhr H.J.* Einfluss des operationstraumas auf die intestinale Barrierfunktion. Abstracts bei Deutscher Interdisziplinärer Kongress für Intensivmedizin. 26 bis 29 November. Hamburg 1997: 48.
10. *Redl H., Bahrami S., Schlag G.* Mechanisms and relevance of increased gut mucosal permeability. Abstracts of the 10-th European Congress of Anaesthesiology, June 30-th July 4-th. Frankfurt/Main. 1998: 297.
11. *Shoemaker W.C.* Early invasive and noninvasive monitoring of high risk surgical patients improves outcome. Шестой Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов 7—10 октября. Тезисы докладов и сообщений. М 1998: 44—45.
12. *Casafont F., Sanchez E., Martin L. et al.* Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997; 25 (6): 1334—1337.
13. *Schimpl G., Pesendorfer P., Steinwender G. et al.* The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. *Eur Surg Res* 1997; 29 (3): 187—194.
14. *Ferri M., Gabriel S., Gavelli A. et al.* Bacterial translocation during portal clamping for liver resection. A clinical study. *Arch Surg* 1997; 132 (2): 162—165.
15. *Fukushima R., Kobayashi S., Okinaga K. et al.* Bacterial translocation to the thoracic duct in a netting of ischemia, partial resection and reperfusion of the porcine liver. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998; 99 (8): 497—450.
16. *Kimura F., Miyazaki M., Suwa T. et al.* Plasma concentration of cytokine antagonists in patients with infection following liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1631—1635.
17. *Guarner C., Rumyon B.A., Heck M. et al.* Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Digest Dis Sci* 1999; 44 (10): 1957—1962.
18. *Kuzu M.A., Kale I.T., Col C. et al.* Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. *Hepatology* 1999; 46 (28): 2159—2164.
19. *Lemaire L.C., van Wagenveld B.A., van Gulik T.M. et al.* Bacterial translocation to the thoracic duct in a setting of ischemia, partial resection and reperfusion of the porcine liver. *Dig Surg* 1999; 16 (3): 222—228.
20. *Cetinkaya Z., Ulger H., Akkus M.A. et al.* Influence of Some Substances on bacterial translocation in the Rat. *World J Surg* 2002; 26: 9—12.
21. *Wang X., Andersson R., Soltesz V. et al.* Bacterial translocation after major hepatectomy in patients and rats. *Arch Surg* 1992; 127: 1101—1106.
22. *Wang X., Andersson R., Soltesz V. et al.* Water-soluble ethylhydroxyethyl cellulose prevents bacterial translocation induced by major liver resection in the rat. *Ann Surg* 1993; 217: 155—167.
23. *Chen X., Ran R.* Rhubarb decoction prevents intestinal bacterial translocation during necrotic pancreatitis. *Hua His I Ko Ta Hsueh Pao* 1996; 27 (4): 418—421.
24. *Marotta F., Geng T.C., Wu C.C., Barbi G.* Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: role of nonabsorbable antibiotics and lactitol enemas. *Digestion* 1996; 57 (6): 446—452.
25. *Hongo H., Takano H., Imai A. et al.* Pancreatic phospholipase A2 induces bacterial translocation in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1999; 21 (4): 717—726.
26. *Zarkin B.A., Lillemo K.D., Cameron J.L. et al.* The triad of Streptococcus bovis bacteremia, colonic pathology, role of diaphragmatic, visceral and parietal lymphatics. *Am J Physiol* 1996; 270: 1549—1556.
27. *Laffineur G., Lescut D., Vincent P. et al.* Bacterial translocation in Crohn disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16 (10): 777—781.
28. *Adler G.* Morbus Crohn — Colitis ulcerosa. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. New York 1996.
29. *Кузин М.И., Колкер И.И., Костюченко Б.М., Борисова О.К., Вишневская С.М., Светухин А.М., Богатова И.С., Самыкина Т.Д.* Бактериологическая диагностика раневой инфекции. Методические рекомендации. М 1984: 23.
30. *Aiuti F., Cerottini J.C., Coombs R.R.A., Cooper H., Dickler H.B., Froland S., Fudenberg H.H., Greaves M.F., Grey H.M., Kunkel G., Natvig J., Preudhomme J.L., Rabellino E., Ritts R.E., Rove D.S., Seligmann M., Siegal F.P., Sijersward J., Terry W.D., Wybran J.* Identification, enumeration and isolation of B and T lymphocytes from human peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol* 1975; 3: 584—597.
31. *Felsburg P.J., Edelman R.* The active E-rosette test. *J Immunol* 1977; 118: 62.
32. *Forbes I.J., Zalewski P.D.* A subpopulation of human B lymphocytes that rosette with mouse erythrocyte. *Clin Exper Immunol* 1976; 26: 99—107.
33. *Белоцкий С.М., Снастина Т.И., Филюкова О.Д. и др.* Микробный фактор в хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови больных с гнойной инфекцией. *Микробиология* 1990; 8: 87—90.
34. *Зорин Н.А., Жабин С.Г.* Сравнительная оценка использования иммунотурбидиметрии в клинической практике. *Лаб дело* 1990; 6: 17.
35. *Желтовой В.В., Казанкевич В.П., Чекотило В.Н. и др.* Экспресс-метод калориметрического определения IgE. *ЖМЭИ* 1981; 11: 84.
36. *Барановский П.В., Рудек Б.И.* Определение циркулирующих комплексов методом спектрофотометрии. *Лаб дело* 1982; 12: 35.
37. *Бородин А.В., Захаров В.В., Симоненко Е.В.* Транслокация бактерий при повреждениях. *Анн травматол и ортопед* 2001; 2: 77—82.
38. *Steffen E.K., Berg R.D., Deitch E.A.* Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988; 157 (5): 1032—1038.
39. *Gautreaux M.D., Deitch E.A., Berg R.D.* Bacterial translocation from the gastrointestinal tract to various segments of the mesenteric lymph node complex. *Infect Immunol* 1994; 62 (5): 2132—2134.
40. *Cruz N., Alvarez X., Berg R.D., Deitch E.A.* Bacterial translocation across enterocytes: results of a study of bacterial-enterocyte interactions utilizing Caco-2 cells. *Shock* 1994; 1 (1): 67—72.

Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга

Д.м.н. О.В. КНЯЗЕВ^{1*}, д.м.н., проф. А.И. ПАРФЕНОВ¹, д.м.н. И.Н. РУЧКИНА¹, д.м.н., проф. А.Г. КОНОПЛЯНИКОВ², д.м.н., проф. П.Л. ШЕРБАКОВ¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы; ²Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск

Combined anti-inflammatory therapy of an acute attack of ulcerative colitis with the use of bone marrow mesenchymal stem cells

O.V. KNYAZEV¹, A.I. PARFENOV¹, I.N. RUCHKINA¹, A.G. KONOPLYANNIKOV², P.L. SHCHERBAKOV¹

¹Federal state budgetary medical facility «Moscow Clinical Scientific and Practical Centre», Moscow Health Department; ²Medical Radiological Centre, Russian Ministry of Health and Social Development, Obninsk

Частота рецидивов язвенного колита (ЯК) в течение 1-го года после установления диагноза составляет 50%. В течение 3—7 лет после установления диагноза ремиссия сохраняется у 25% больных, ежегодные рецидивы — у 18%. Только у 50% больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. **Цель работы** — сравнить среднесрочные результаты лечения больных с острой атакой среднетяжелой и тяжелой форм ЯК, получающих стандартную противовоспалительную терапию и комплексную противовоспалительную терапию с применением культуры аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга. **Материалы и методы.** Все больные с острой атакой ЯК (менее 6 мес от дебюта заболевания) были разделены нами на две группы. В 1-й группе больные ЯК ($n=12$), помимо стандартной противовоспалительной терапии, получали культуру МСК, во 2-й группе больные ($n=10$) получали стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидами (ГС). Больные с тяжелой атакой ЯК в 1-й и 2-й группах составили 58,3 и 60%, с атакой средней степени тяжести — 41,7 и 40% соответственно. Возраст больных 1-й группы составил 22—44 года (Me — 29 лет). Большинство больных составляли женщины (7 человек, 58,3%). Возраст больных 2-й группы составил 19—54 года (Me — 36 лет), из них 60% женщин. Критерием эффективности терапии у больных ЯК с первой атакой являлась ремиссия заболевания в течение 12 мес. Клиническую активность ЯК оценивали по шкале D. Rachmilewitz, эндоскопическую — по шкале Мейо. Клиническое наблюдение за больными продолжалось, начиная с даты введения МСК от 36 до 40 мес. **Результаты.** В 1-й группе больных ЯК исходный индекс Рахмилевича (ИР) составил $9,66 \pm 0,43$ балла, во 2-й — $10,1 \pm 0,52$ балла ($p=0,43$), индекс Мейо — $7,66 \pm 0,37$ и $7,3 \pm 0,39$ балла соответственно ($p=0,084$). Через 1 год после начала исследования относительный риск (ОР) развития рецидива ЯК у больных, получивших МСК (1-я группа) по сравнению со 2-й группой (5-АСК/ГС) в течение 1 года составил 0,3 (95% доверительный интервал — ДИ 0,08—1,36; $p=0,2$; $\chi^2=1,47$). ИР в 1-й группе больных ЯК составил $3,33 \pm 0,54$ балла, во 2-й — $4,4 \pm 1,13$ балла ($p=0,81$), индекс Мейо — $3,1 \pm 0,85$ и $3,9 \pm 1,06$ балла соответственно ($p=0,66$). Через 2 года наблюдения ОР развития рецидива составил 0,31 (95% ДИ 0,11—0,87; $p=0,03$; $\chi^2=4,58$). ИР в 1-й группе больных ЯК составил $4,1 \pm 0,96$ балла, во 2-й — $6,5 \pm 1,1$ балла ($p=0,049$), индекс Мейо — $3,41 \pm 1,01$ и $5,6 \pm 1,06$ балла соответственно ($p=0,038$). Через 3 года наблюдения: ОР $1,67$ (95% ДИ 0,18—15,8; $p=0,086$; $\chi^2=0,03$). ИР в 1-й группе больных ЯК составил $4,75 \pm 1,13$ балла, а во 2-й — $8,1 \pm 1,1$ балла, что было достоверно значимо ($p=0,001$), однако индекс Мейо через 3 года наблюдения не имел достоверных различий в зависимости от метода терапии ЯК — $4,66 \pm 1,1$ и $6,8 \pm 1,39$ балла соответственно ($p=0,14$). **Заключение.** Введение культуры МСК повышает эффективность противовоспалительной терапии у данной категории больных, способствует увеличению продолжительности ремиссии заболевания, снижает в 3 раза риск повторной атаки ЯК за 2 года наблюдения. Однако эпизодическое введение МСК не позволяет обеспечить длительное поддержание ремиссии ЯК и, по-видимому, требуется регулярное введение, частоту которого еще предстоит определить.

Ключевые слова: биологическая терапия, воспалительные заболевания кишечника, мезенхимальные стволовые клетки, язвенный колит.

The incidence of relapses of ulcerative colitis (UC) within 1 year after diagnosis of this pathology amounts to 50%. Remission persists in 25% of the patients during 3—7 years. The annual frequency of relapses is 18%. Only 50% of the patients have remission during 5 years after the first attack of UC. The objective of the present study was to compare the medium-term results of the treatment of the patients suffering a severe or moderately severe attack of ulcerative colitis by means of standard anti-inflammatory therapy or a combination of anti-inflammatory therapy with the application of a culture of bone marrow mesenchymal stem cells (MSC). **Materials and methods.** All the patients suffering an acute attack of ulcerative colitis (within 6 months after the onset of the disease) were divided into two groups. Group 1 was comprised of the patients having UC ($n=12$) who were treated with the use of the MSC culture, besides standard anti-inflammatory therapy. Group 2 contained the patients ($n=10$) given the standard anti-inflammatory treatment including preparations of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and glucocorticosteroids (GC). The patients presenting with severe UC attacks accounted for 58.3% and 60% of their total number in groups 1 and 2 respectively and those with moderately severe attacks for 47.0% and 40%. The age of the patients in group 1 varied from 22 to 44 (mean 29) years and of those comprising group 2 ranged from 19 to 54 (mean 29) years. Groups 1 and 2 included 7 (58.3%) and 60% women respectively. The criterion for the effectiveness

of the treatment of the patients suffering the first attack of ulcerative colitis was remission of the disease within 12 months after the initiation of the study. The clinical activity of UC was estimated using the scale of D. Rachmilewitz and endoscopic activity based on the Mayo scoring system. The duration of the follow-up period for individual patients varied from 36 to 40 months after the administration of the culture of bone marrow mesenchymal stem cells. **Results.** The initial value of the Rachmilewitz score (RS) for the patients of group 1 was 9.66 ± 0.43 and for the patients of group 2 10.1 ± 0.52 . The Mayo scores were 7.66 ± 0.37 and 7.3 ± 0.39 respectively ($p=0.084$). The relative risk (OR) of the development of UC relapse in the patients treated with the use of the MSC culture (group 1) compared with those given 5-ASA/GC (group 2) during one year was estimated at 0.3 (95% CI 0.08—1.36; $p=0.2$; $\chi^2=1.47$). RS was 3.33 ± 0.54 and 4.4 ± 1.13 in groups 1 and 2 respectively ($p=0.81$), the Mayo score in the patients of the same groups was 3.1 ± 0.85 and 3.9 ± 1.06 ($p=0.66$). Two years after the onset of the observations, OR was 0.31 (95% CI 0.11—0.87; $p=0.03$; $\chi^2=4.58$) RS was 4.1 ± 0.96 and 6.5 ± 1.1 ($p=0.049$), Mayo score 3.41 ± 1.01 and 5.6 ± 1.06 ($p=0.038$) respectively. Three years after the onset of the observations, OR was 1.67 (95% CI 0.18—15.8; $p=0.086$; $\chi^2=0.03$). RS was 4.75 ± 1.13 and 8.1 ± 1.1 (significant difference: $p=0.001$), but the Mayo score was not significantly different between the patients treated with the use of the two different therapeutic modalities (4.66 ± 1.1 and 6.8 ± 1.39 respectively; $p=0.14$). **Conclusion.** The administration of the culture of bone marrow mesenchymal stem cells to the patients presenting with ulcerative colitis enhances the effectiveness of anti-inflammatory therapy, increases the length of the period of remission, and decreases three-fold the risk of repeated attack during 2 years. However, the intermittent administration of MSC does not ensure the long-term maintenance of UC remission. Regular administration of MSC is needed the frequency of which remains to be determined.

Key words: biological therapy, intestinal inflammatory diseases, mesenchymal stem cells, ulcerative colitis.

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки (ТК), характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается только ТК (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер [1].

Лечение ЯК является сложной мультидисциплинарной проблемой и включает в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения ТК, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [2, 3].

Цель терапии ЯК — достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов — ГС в течение 12 нед после начала терапии), предупреждение операции, а также развитие опасных для жизни осложнений. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии [4, 5].

Многолетние и многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что частота рецидивов ЯК в течение 1-го года после установления диагноза составляла 50%. Ремиссия в течение 3—7 лет сохранялась у 25% больных после установления диагноза, ежегодные рецидивы — 18%. Только у 50% больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет [6].

За прошедшие 15 лет произошли значительные изменения в медикаментозном лечении больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), благодаря появлению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что повлияло на продолжительность ремиссии, частоту рецидивов и осложнений заболевания и, в итоге, на качество жизни больных. Внедрение в лечебную практику врача-гастроэнтеролога препарата инфликсимаб позволило во многих случаях преодолеть гормонорезистентность и гормонозависимость ЯК, увеличить продолжительность безрецидивного периода заболевания, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств и значительно улучшить качество жизни больных [7]. Однако одним из наиболее важных, связанных с использованием биологической терапии при ВЗК, остается вопрос о продолжительности поддерживающей терапии ГИБП. Результаты демонстрируют, что до 35% пациентов с ЯК, получающих ГИБП в течение 1 года, в среднем через 4 мес после прекращения терапии имели рецидив заболевания [8]. Таким образом, учитывая сохраняющиеся риски развития раннего рецидива заболевания, несмотря на достижения современных методов терапии ЯК, следует считать поиск новых методов лечения больных ЯК актуальным для современной колопроктологии и гастроэнтерологии.

Перспективной терапевтической стратегией для лечения ВЗК стало применение стволовых клеток (СК) в комплексной терапии ВЗК. В настоящее время лечение СК не является частью стандартной медицинской помощи и, как правило, выполняется только в рамках клинических испытаний.

Для лечения ВЗК используются мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и гемопоэтические

*e-mail: oleg7@bk.ru

СК (ГСК). В настоящее время зарегистрировано более 40 клинических исследований по изучению эффективности и безопасности СК у больных ЯК и болезнью Крона (17 — в США, 4 — в Канаде, 13 — в Европе, 4 — в Китае, 3 — в Израиле, 2 — в Австралии, 1 — в Иране). Из всех исследований только 3 проводятся с набором больных ЯК.

МСК обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами и большим регенеративным потенциалом, что делает их привлекательными для клинического применения [9]. Применение МСК рассматривается как вариант лечения для свищевой и люминальной формы болезни Крона [10, 11]. Показано, что данный метод лечения хорошо переносится и не вызывает осложнений. В 2012 г. опубликованы результаты метаанализа контролируемых исследований (до 2011 г.), в которых использовались культуры МСК при разных заболеваниях, а также на здоровых добровольцах. Оценивали побочные эффекты, которые возникали у пациентов, получивших МСК. Нежелательные явления были сгруппированы в соответствии с непосредственными событиями в момент введения МСК (острая инфузионная реакция, лихорадка), осложнениями со стороны органов и систем, инфекционными осложнениями и долгосрочными неблагоприятными событиями (новообразования, летальный исход). В общей сложности проведен анализ 2347 публикаций и 36 клинических исследований для выявления нежелательных эффектов после введения МСК. Проведена оценка состояния 1012 участников клинических исследований, получивших МСК по поводу ишемического инсульта, кардиомиопатии, инфаркта миокарда, реакции «трансплантат против хозяина», а также здоровых добровольцев. По результатам проведенного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований не выявлено связи между введением МСК и осложнениями со стороны органов и систем, инфекционными осложнениями, злокачественной трансформацией и смертельными случаями. Выявлена значимая связь между введением МСК и транзиторной лихорадкой. Основываясь на результатах клинических исследований, трансплантация МСК представляется безопасным методом лечения. Кроме того, в результатах клинических испытаний не сообщалось о случаях злокачественной трансформации после трансплантации МСК. Однако результаты эффективности остаются противоречивыми и необходимы дальнейшие контролируемые клинические исследования со строгим учетом побочных эффектов и критериев эффективности для дальнейшего определения профиля безопасности и эффективности терапии МСК [12]. Трансплантация ГСК демонстрирует высокоэффективные результаты, но имеет серьезные побочные эффекты, так как требует проведения миелоабляции. Таким образом, ре-

зультаты будущих клинических исследований должны способствовать повышению эффективности терапии МСК и безопасности терапии ГСК [13].

Цель нашей работы — сравнить среднесрочные результаты лечения больных с острой атакой среднетяжелой и тяжелой форм ЯК, получающих стандартную противовоспалительную терапию и комплексную противовоспалительную терапию с применением культуры аллогенных МСК костного мозга (КМ).

Материалы и методы

Все больные с острой атакой ЯК (менее 6 мес от дебюта заболевания) были разделены на две группы. Больных ЯК 1-й группы ($n=12$), помимо стандартной противовоспалительной терапии [1], получили культуру МСК по схеме 0—1—26 нед, затем, в последующие годы наблюдения — каждые 6 мес. Больные 2-й группы ($n=10$) получали стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и ГС.

Тяжесть ЯК оценивали по критериям S. Truelove и L. Witts [14], дополненным Е.А. Белоусовой [15]. В 1-й группе больные с тяжелой атакой ЯК составляли 58,3%, во 2-й — 60%, с атакой средней степени тяжести — 41,7 и 40% соответственно.

С учетом анатомической локализации процесса выделяли левосторонний и тотальный колит. В 1-й группе тотальный колит составлял 33,3%, во 2-й группе было 40% больных с тотальным поражением толстой кишки. Левосторонний колит составил 66,7% в 1-й группе, 60% — во 2-й группе больных ЯК. Больные с проктитом в исследование не включались.

Больным 1-й группы снижали дозу ГС до 0,5 мг/кг массы тела и осуществляли системное введение МСК в дозе 1,5—2,0 млн клеток на 1 кг массы тела по схеме 0—1—26 нед. Через 3—5 сут после введения дозу ранее назначенных ГС (не более 30 мг/сут) снижали в течение 6—8 нед до полной отмены. В дальнейшем, при отсутствии рецидива заболевания, больные получали поддерживающую терапию препаратами 5-АСК и/или пробиотиками.

Больные 2-й группы получали стандартную противовоспалительную терапию в зависимости от тяжести атаки и протяженности поражения в соответствии с международными рекомендациями ЕССО (The European Crohn's and Colitis Organization) и рекомендациями, разработанными экспертной комиссией ООО «Ассоциация гастроэнтерологов России», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России [1].

Возраст больных 1-й группы составил 22—44 года (Me — 29 лет), большинство больных составляли

Риск повторной атаки ЯК у больных с впервые установленным диагнозом

Терапия	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	χ^2
МСК/(5-АСК/ГС), 1 год	0,3	0,08—1,36	0,2	1,47
МСК/(5-АСК/ГКС), 2 года	0,31	0,11—0,87	0,03	4,58
МСК/(5-АСК/ГКС), 3 года	1,67	0,18—15,8	0,86	0,03

женщины (7 человек, 58,3%). Возраст больных 2-й группы составил 19—54 года (*Me* — 36 лет), из них было 60% женщин.

Дата введения культуры клеток являлось точкой включения в клиническое исследование. Критерием эффективности терапии у больных ЯК с первой атакой являлась ремиссия заболевания в течение 12 мес. Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки ТК [16, 17]. Клиническую активность ЯК оценивали по шкале D. Rachmilewitz, предложенной в 1989 г. [18], эндоскопическая картина оценивалась по шкале Мейо [19].

Всем больным проводили общеклинические и биохимические анализы крови, мочи и кала, а также исследовали уровень онкомаркеров (СА19-9, СА 242, РЭА). Эндоскопическое исследование проводили на видеосистеме фирмы «Фуджинон EVE W-88А».

Контроль за динамикой клинических проявлений, лабораторных показателей, эндоскопической картиной осуществляли через 2, 6 и 12 мес в течение 1-го года наблюдения, затем ежегодно при отсутствии симптомов рецидива заболевания. Для количественной оценки использовали средние величины указанных индексов клинической активности Рахмилевича и эндоскопической активности Мейо. Сравнительный анализ эффективности терапии (безрецидивный период, клиническая и эндоскопическая активность) проводили ежегодно в течение полных 3 лет наблюдения.

В 1-й группе больных ЯК исходный индекс Рахмилевича (ИР) составил $9,66 \pm 0,43$ балла, во 2-й — $10,1 \pm 0,52$ балла ($p=0,43$), индекс Мейо (ИМ) — $7,66 \pm 0,37$ и $7,3 \pm 0,39$ балла соответственно ($p=0,084$).

Клиническое наблюдение за больными продолжалось в течение 36—40 мес, начиная с даты введения МСК.

Методика получения МСК. Методика получения и размножения аутогенных МСК в необходимом для системной трансплантации количестве (150—200 млн клеток) опубликована ранее [20]. Метод разрешен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Минздрава России (лицензия ФС-2006/206). Клетки КМ; 0,5—1,0 мл) получали путем пункции грудины или гребня подвздошной кости здорового донора под местной анестезией в строго стерильных условиях, которые соблюдали в процессе всей дальнейшей ра-

боты с клетками в культуральном боксе. Донор перед процедурой подписывал «Приложение к заявлению о согласии участвовать в качестве донора костного мозга в проводимых в ГУ МРНЦ Минздрава России медицинских исследованиях по созданию культуры кардиомиоцитов из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и дальнейшему использованию культуры клеток в научных целях».

Методика трансплантации. Культуру МСК вводили капельно внутривенно в дозе 1,5—2,0 млн на 1 кг массы тела. Для осуществления системной трансплантации 120—160 млн аллогенных МСК, размноженных в культуре, клетки взвешивали в 200 мл стерильного физиологического раствора, содержащего гепарин в концентрации 50 ЕД/мл, и путем постановки капельницы вводили пациенту в течение 40—60 мин. Премедикацию с целью профилактики трансфузионных реакций и осложнений осуществляли 30 мг преднизолона и/или 2 мл супрастина внутривенно.

Перед введением культуры МСК больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики, достоверность различий с помощью критерия Уилкоксона для сравнения двух величин. Для оценки продолжительности ремиссии использовался метод Каплана—Мейера. Точка начала отсчета — дата включения в исследование, точка окончания отсчета — дата последнего наблюдения, отрицательное событие — рецидив заболевания. Использовали пакет прикладных программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0 и MedCalc statistical 2011.

Результаты и обсуждение

Через 1 год после начала исследования в 1-й группе больных ЯК рецидив заболевания произошел у 2 пациентов (16,7% от общего количества больных, получивших МСК). Во 2-й группе рецидив ЯК развился у 3 больных (30,0%). Относительный риск (ОР) развития рецидива ЯК у больных, получивших МСК (1-я группа), по сравнению со 2-й группой (5-АСК/ГС) в течение 1 года составил 0,3 (95% ДИ 0,08—1,36; $p=0,2$; $\chi^2=1,47$; см. таблицу). ИР в 1-й группе больных ЯК составил $3,33 \pm 0,54$ балла, во 2-й — $4,4 \pm 1,13$ балла ($p=0,81$), ИМ — $3,1 \pm 0,85$ и $3,9 \pm 1,06$ балла соответственно ($p=0,66$; рис. 1 и 2). При сравнении «кривых выживаемости» у больных

с острой атакой ЯК в течение 1 года наблюдения разницы в продолжительности ремиссии в группах больных также не отмечено: в 1-й группе она составила около 11 мес, во 2-й — около 10 ($p=0,76$; **рис. 3**). Таким образом, результаты проведенного нами анализа продемонстрировали, что в течение первого наблюдения включение МСК в комплексную противовоспалительную терапию острой атаки ЯК, не повлияло на частоту рецидивов, среднюю продолжительность ремиссии, а также на средний уровень индексов клинической и эндоскопической активности ЯК.

За 2 года наблюдения результаты наблюдения были иными. Рецидив ЯК в 1-й группе больных произошел у 5 пациентов (41,6% от общего количества больных ЯК, которые получили МСК), во 2-й — у 6 (60,0%). ОР развития рецидива ЯК через 2 года наблюдения составил 0,31 (95% ДИ 0,11—0,87; $p=0,03$; $\chi^2=4,58$; **см. таблицу**). Таким образом, риск развития обострения ЯК в течение 2 лет наблюдения был достоверно в 3 раза меньше в группе больных, получающих МСК. ИР в 1-й группе больных ЯК составил $4,1 \pm 0,96$ балла, во 2-й — $6,5 \pm 1,1$ ($p=0,049$), ИМ — $3,41 \pm 1,01$ и $5,6 \pm 1,06$ балла соответственно ($p=0,038$; **см. рис. 1 и 2**). При сравнении «кривых выживаемости» за 2 года наблюдения у больных 1-й группы средняя продолжительность ремиссии составила 22 мес, у больных 2-й группы — 17 мес ($p=0,049$; **рис. 4**).

Через 3 года наблюдения в 1-й группе больных ЯК ремиссия заболевания сохранялась у 50% от общего количества, включенных в исследование, в то время как во 2-й, только у 10,0%. Однако при расчете риска развития рецидива ЯК через 3 года наблюдения полученные результаты оказались статистически незначимы: ОР 1,67 (95% ДИ 0,18—15,8; $p=0,086$; $\chi^2=0,03$; **см. таблицу**). Для большей статистической достоверности результатов, по-видимому, требуется большее количество случаев и продолжительность наблюдения. Индекс Рахмилевича (ИР) в 1-й группе больных ЯК составил $4,75 \pm 1,13$ балла, а во 2-й — $8,1 \pm 1,1$ балла, что оказалось достоверно значимым результатом ($p=0,001$), однако ИМ через 3 года наблюдения не имел достоверных различий в зависимости от метода терапии ЯК — $4,66 \pm 1,1$ и $6,8 \pm 1,39$ балла соответственно ($p=0,14$; **см. рис. 1 и 2**). При сравнении «кривых выживаемости» через 3 года наблюдения у больных ЯК 1-й и 2-й групп достоверной разницы в продолжительности ремиссии также не отмечено ($p=0,66$), и в первом и во втором случае она составила 22 и 20 мес соответственно (**рис. 5**).

Такие результаты можно объяснить тем, что ИР имеет субъективную составляющую, а больные, получавшие культуру МСК, возлагали большие надежды на новый метод лечения, которым является клеточная терапия. В то же время около половины

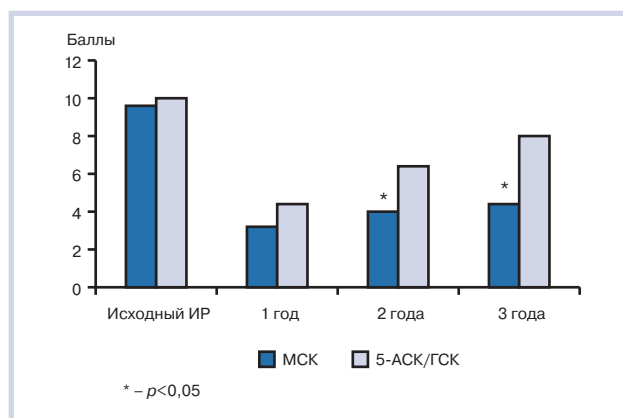


Рис. 1. Динамика ИР у больных с острой атакой ЯК в зависимости от метода терапии (3 года наблюдения).

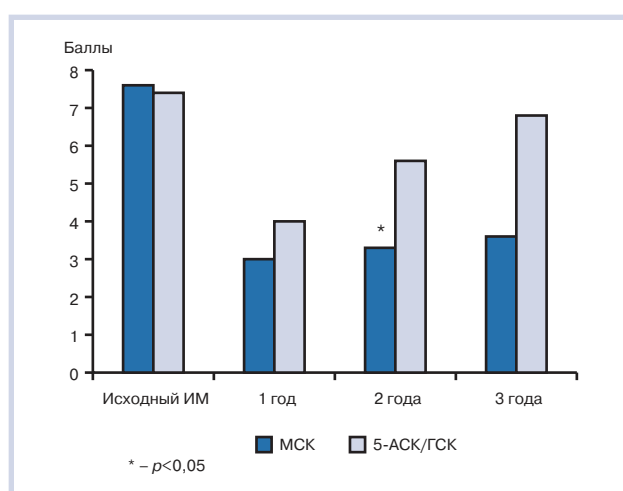


Рис. 2. Динамика ИМ у больных с острой атакой ЯК в зависимости от метода терапии (3 года наблюдения).

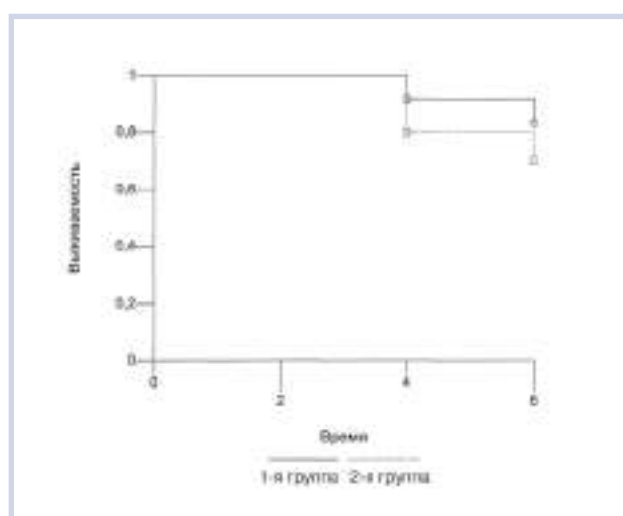


Рис. 3. Кривая Каплана—Мейера продолжительности ремиссии (месяцы) до обострения ЯК в течение 1 года для терапии в комбинации с трансплантацией МСК и терапией препаратами 5-АСК/ГС.

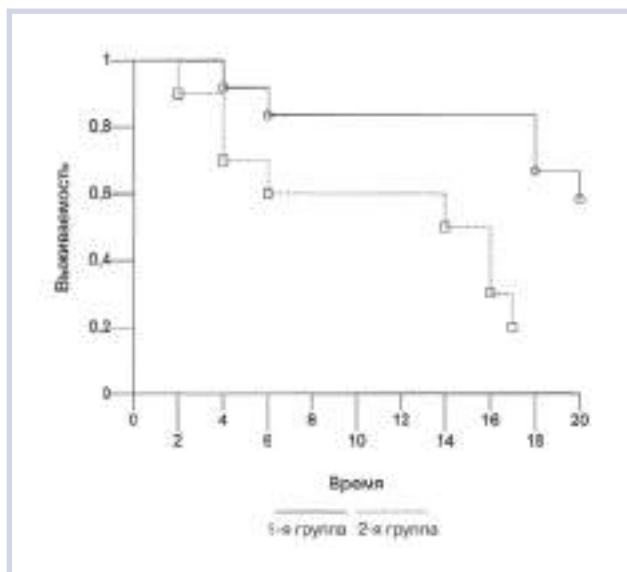


Рис. 4. Кривая Каплана—Мейера продолжительности ремиссии (месяцы) до обострения ЯК в течение 2 лет для терапии в комбинации с трансплантацией МСК и терапией препаратами 5-АСК/ГС.

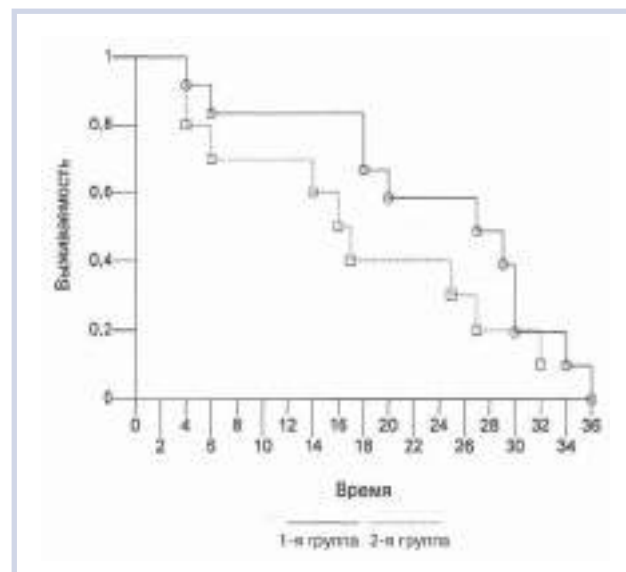


Рис. 5. Кривая Каплана—Мейера продолжительности ремиссии (месяцы) до обострения ЯК в течение 3 лет для терапии в комбинации с трансплантацией МСК и терапией препаратами 5-АСК/ГС.

больных не проводили поддерживающую терапию с введением МСК каждые 6 мес, как им было рекомендовано, что могло повлиять на более худшие, чем нами ожидалось, результаты по заживлению слизистой оболочки кишки.

Заключение

По результатам изучения эффективности трансплантация МСК у больных с острой атакой ЯК, можно сделать заключение о том, что введение культуры МСК повышает эффективность противовоспалительной терапии у данной категории больных, способствует увеличению продолжительности ремиссии заболевания, снижает в 3 раза риск повторной атаки ЯК за 2 года наблюдения. Однако следует отметить, что эпизодическое введение МСК не позволяет обеспечить длительное поддержание ремиссии ЯК и, по-видимому, требует регулярного введения, частоту которого еще предстоит определить.

Результаты многолетних исследований демонстрируют, что одним из предикторов эффективности биологической терапии ГИБП является непродолжительный анамнез ЯК и лечение, начатое в наиболее ранние сроки заболевания [21]. Данные оценки эффективности терапии МСК у больных с хроническим непрерывным и хроническим рецидивирующим течением ВЗК, полученные нами в предыдущих работах, также показали, что наиболее раннее включение в комплексную терапию

культуры МСК позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии ВЗК. Несмотря на большой объем, тщательно выполненных наблюдений, они соответствуют «пилотному» характеру исследовательских работ, назначение которых — указать на новые перспективные направления в терапии ВЗК. Трансплантация МСК является безопасным и эффективным методом лечения и может использоваться в комплексной терапии больных ВЗК. СК КМ можно получать в достаточном количестве путем повторной аспирации КМ, а их количество можно увеличивать *in vitro*. Показано, что МСК улучшают клинические и микроскопические проявления колита, уменьшают системную и локальную, связанную со слизистой оболочкой кишечника, продукцию провоспалительных цитокинов. МСК могут направленно двигаться в область воспаления и подавлять воспалительный процесс, одновременно стимулируя регенерацию ткани. Трансплантация МСК, согласно наблюдениям, может обеспечивать восстановление чувствительности к предварительно неэффективной терапии [22].

На основании изложенного трансплантация аллогенных МСК КМ может рассматриваться как перспективный метод терапии острой формы ЯК, в среднесрочном периоде наблюдения. Безусловно, изложенные результаты требуют дальнейшего накопления и изучения, но они вселяют оптимизм и поэтому исследование влияния трансплантированных МСК КМ на течение ЯК должно быть продолжено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Колопроктология 2013; 3 (45): 4—38.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека 2013; 2: 42—46.
3. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2006; 16 (3): 58—62.
4. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.-F., Allez M., D'Haens G., D'Hoore A., Mantzaris G., Gottfried Novacek, Oresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., Van Assche G. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. J Crohn Col Rec 2012; 1—40.
5. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология 2006; 2: 31—33.
6. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994; 107: 3—11.
7. Schnitzler F., Fidder H., Ferrante M., Noman M., Arijis I., Van Assche G., Hoffman I., Van Steen K., Vermeire S., Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut 2009; 58: 492—501.
8. Farkas K., Lakatos P.L., Nagy F., Szepes Z., Miheller P., Papp M., Palatka K., Bálint A., Bor R., Wittmann T., Molnár T. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. Scand J Gastroenterol 2013; Oct 16.
9. Zhang Q., Shi S., Liu Y., Uyanne J., Shi Y., Le A.D. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. J Immunol 2009; 183 (12): 7787—7798.
10. Cicciocioppo R., Bernardo M.E., Sgarella A., Maccario R., Avanzini M.A., Ubezio C., Minelli A., Alvisi C., Vanoli A., Calliada F., Dionigi P., Perotti C., Locatelli F., Corazza G.R. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. Gut 2011; 60 (6): 788—798.
11. Князев О.В., Парфенов А.И., Шербаков П.Л., Ручкина И.Н., Конопляников А.Г. Клеточная терапия рефрактерных форм болезни Крона. Клет технол в биол и мед 2013; 3: 145—152.
12. Lahu M.M., McIntyre L., Pugliese C., Fergusson D., Winston B.W., Marshall J.C., Granton J., Stewart D.J. Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. PLoS One 2012; 7 (10): e47559.
13. van Deen W.K., Oikonomopoulos A., Hommes D.W. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: which, when and how? Curr Opin Gastroenterol 2013; 29(4): 384—390.
14. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on therapeutic trial. BMJ 1955; 2: 1041—1048.
15. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002: 128.
16. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? Pract Gastroenterol 2010; 30: 17—20.
17. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., Lémann M., Marteau P., Rutgeerts P., Schölmerich J., Sutherland L.R. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132: 763—786.
18. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. Br Med J 1989; 298: 82—86.
19. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Eng J Med 1987; 317 (26): 1625—1629.
20. Цыб А.Ф., Конопляников А.Г., Колесникова А.И., Павлов В.В. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. Вестн РАМН 2004; 59 (9): 71—76.
21. Ferrante M., Vermeire S., Katsanos K.H. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2007; 13 (2): 123—128.
22. Oyama Y., Traynor A.E., Barr W., Burt R.K. Allogeneic stem cell transplantation for autoimmune diseases: nonmyeloablative conditioning regimens. Bone Marrow Transplant 2003; 32 Suppl 1: S81—S83.



**Онлайн телевидение для врачей
Прямые трансляции
с медицинских мероприятий**

Тел.: 8-800-1001-786

www.1med.tv



**Издательство
Медиа Сфера**

ИНВИТРО®

Результаты комплексного применения капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии в диагностике заболеваний тонкой кишки

Д.м.н. Е.В. ИВАНОВА^{*1,2}, д.м.н., проф. Е.Д. ФЕДОРОВ¹, к.м.н. О.И. ЮДИН², асп. Е.А. ПОЛУХИНА¹

¹Кафедра госпитальной хирургии №2 и научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии (зав. — проф. С.Г. Шаповальянц) Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ²Медицинский реабилитационный центр «Клиника+31» (гл. врач — к.м.н. Б.Т. Чурадзе), Москва

The results of the combined application of capsule and balloon-assisted enteroscopy for diagnostics of small intestine pathology

E.V. IVANOVA^{*1,2}, E.D. FEDOROV¹, O.I. YUDIN², E.A. POLUKHINA¹

¹Department of Hospital Surgery and Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian State Medical University; ²«Klinika+31» Medical Rehabilitation Centre, Moscow

В статье представлен собственный опыт ($n=93$) по применению видеокапсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии в клинической практике. Целью настоящего исследования стала оценка роли и эффективности комплексного применения методик капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки. В статье рассматриваются показания к капсульной эндоскопии, к методу первичного и тотального осмотра тонкой кишки, позволяющему заподозрить или отвергнуть наличие патологических изменений органа. Проводится анализ данных капсульной эндоскопии с решением вопроса о необходимости проведения баллонно-ассистированной энтероскопии и определении доступа в тонкую кишку. Подробно описываются результаты комплексной диагностики, проводится сопоставление результатов применяемых методов, приводится статистическая оценка эффективности капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопии в диагностике опухолевых поражений, воспалительных и сосудистых заболеваний тонкой кишки.

Ключевые слова: энтероскопия, капсульная эндоскопия, тонкая кишка, опухоль, воспалительные заболевания.

This paper was designed to report the original experience with the use of videocapsule and balloon-assisted enteroscopy in clinical practice for the identification of the patients presenting with small intestine pathology ($n=93$). Indications for the application of this approach are considered in conjunction with the methods for the primary and comprehensive examination of the small intestine allowing either to confirm or to exclude the presence of pathological changes in this organ. The results of capsule endoscopy are analysed in connection with taking decision as regards the necessity of balloon-assisted enteroscopy and the choice of access to the affected small intestine. The outcomes of combined diagnostics are discussed in comparison with the results obtained by other methods. The data of the statistical evaluation of the effectiveness of videocapsule and balloon-assisted enteroscopy for diagnostics of neoplastic lesions, inflammatory and vascular diseases of the small intestine are presented.

Key words: enteroscopy, capsule endoscopy, small intestine, tumour, inflammatory diseases.

Введение

Внедрение в клиническую практику видеокапсульной энтероскопии (ВКЭ) открыло новый этап в диагностике заболеваний тонкой кишки (ТК). Первые научные работы по клиническому применению ВКЭ [1, 2] отчетливо продемонстрировали достоинства технологии, основным из которых является возможность практически неинвазивного тотального осмотра слизистой оболочки ТК [1, 3, 4]. Отечественные и зарубежные результаты клинического применения ВКЭ продемонстрировали высокую эффективность данного метода [2, 5–8].

Развитие методик двухбаллонной и однобаллонной энтероскопии — методик баллонно-ассистиро-

ванной энтероскопии (БАЭ) — открыло возможности эндоскопического исследования ТК на всем протяжении, выполнения биопсии и применения малоинвазивных внутриспросветных методик лечебного характера [9–12].

Внедрение в клиническую практику и дальнейшее изучение возможностей указанных методик показало, что ВКЭ и БАЭ не являются абсолютно взаимозаменяемыми, что недостатки одной из них нивелируются преимуществами другой и по этой причине ВКЭ и БАЭ не конкурируют между собой, а взаимодополняют друг друга (табл. 1) [4, 13].

*e-mail: katendo@yandex.ru

Таблица 1. Сравнительная оценка диагностических возможностей методик ВКЭ и БАЭ

Параметр	ВКЭ	БАЭ
Верификация выявленных изменений	Хуже	Отлично
Биопсия	Нет	Да
Лечение	Нет	Да
Качество изображения	Хуже	Отлично
Просмотр в режиме реального времени	Хуже	Отлично
Тотальный осмотр	Да	Не гарантирован
Необходимость седации	Нет	Да
Переносимость исследования	Отлично	Хуже
Длительность вмешательства	8–9 ч	1–2 ч
Диагностическая ценность при тонкокишечных кровотечениях	Высокая	Ниже
Необходимость технических навыков выполнения исследования	Нет	Да
Необходимость клинического опыта	Только для интерпретации изображения	Да

Целью нашего исследования стала оценка роли и эффективности комплексного применения методик ВКЭ и БАЭ в диагностике и лечении заболеваний ТК.

Материалы и методы

С 14.02.2007 по 15.12.2013 комплексное применение методик ВКЭ и БАЭ было успешным у 93 больных (43 мужчин, 50 женщин) в возрасте от 17 до 81 года (средний возраст — $48,8 \pm 17,3$ года), обследованных в связи с подозрением на заболевание ТК.

Основными показаниями к применению энтероскопии стали подозрение на источник кровотечения в ТК у 53 (57,0%) из 93 больных, на опухоль ТК — у 24 (25,8%), на воспалительные заболевания ТК — у 13 (14,0%) пациентов. Наличие абдоминального болевого синдрома, канцерофобия и связанное с ними желание пациентов выполнить исследование ТК послужили поводом для энтероскопии в 3 (3,2%) случаях.

Все пациенты до энтероскопии проходили комплексное обследование с применением лучевых и стандартных эндоскопических методов исследования. ВКЭ исследование проводилось 69 пациентам с использованием капсулы и аппаратуры компании «Olympus» (Япония), 11 — «Given Imaging» (Израиль), 7 — «ОМОМ» (КНР), 6 — «Mirocam» (Южная Корея).

За этот же период у 93 пациентов нами успешно проведено 147 БАЭ: перорально — 95 (в том числе 24 повторных исследования), трансанально — 52 (в том числе 11 повторно), у 19 больных исследования выполнялись пероральным и трансанальным доступами.

БАЭ по методике однобаллонной энтероскопии с использованием энтероскопа SIF-Q180 («Olympus», Япония) проведена в 142 (96,6%) случаях, по методике двухбаллонной энтероскопии с использованием энтероскопа EN-450T5 («Fujifilm», Япония) — в 5 (3,4%). С целью обезболивания пациентов при проведении БАЭ в 49 случаях применяли эндотрахеальный наркоз, в 98 — тотальную внутривенную анестезию.

Результаты исследования

В ходе ВКЭ осмотр ТК на всем протяжении был выполнен у 89 (95,7%) пациентов, у 4 (4,3%) больных произошла задержка капсулы над уровнем стеноза ТК (по причине болезни Крона — у 2, аденокарциномы — у 1, дивертикула Меккеля — у 1), в связи с чем нижележащие сегменты ТК у этих пациентов с помощью ВКЭ не были осмотрены.

Выбор доступа для выполнения БАЭ в каждом случае определялся путем расчета времени, затраченного при видеоконсультации исследовании для достижения уровня локализации предполагаемого поражения: в 59 (63,4%) случаях выполнялся пероральный (осмотр от проксимального отдела ТК — тощей кишки — в дистальном направлении), в 34 (36,6%) — трансанальный (от дистального отдела подвздошной кишки — в проксимальном направлении).

В 10 случаях при ВКЭ патологических изменений ТК не обнаружено, что подтверждено результатами БАЭ. У 3 из этих 10 пациентов выявлены патологические изменения в верхних и нижних отделах желудочно-кишечного тракта: язва области грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (язва Камерона) — 1 случай (медикаментозное лечение), кавернозная гемангиома толстой кишки — 1 (эндоскопическое лечение — клипирование), аденокарцинома толстой кишки — 1 (хирургическое лечение).

У 83 (89,2%) пациентов в результате капсульного исследования было заподозрено заболевание ТК, что также потребовало уточнения с помощью методик БАЭ (табл. 2).

Подозрение на опухоль ТК, по данным ВКЭ, высказано у 40 (48,2%) из 83 пациентов, при этом проведено 47 энтероскопий (перорально — 33, трансанально — 14). Для уточнения диагноза биопсия в ходе БАЭ потребовалась у 6 пациентов. Эндоскопическое удаление образований проведено у 11 (45,8%) из 24 больных. Хирургические вмешательства были выполнены у 12 (50,0%) из 24 пациентов, у которых наличие новообразования было под-

Таблица 2. Результаты комплексного применения методик ВКЭ и БАЭ

Патологическое изменение	Находки ВКЭ	Находки БАЭ	Совпадения ¹ , %	Лечебные вмешательства	Окончательный диагноз ²	Совпадения ³ , %
Опухоль тонкой кишки	40	24	60,0	ЭЛ — 11 ХЛ — 14	27	67,5
Энтерит ⁴	24	22	91,7	ЭЛ — 2 ХЛ — 3	22	91,7
Сосудистая патология	19	18	94,7	ЭЛ — 13 ХЛ — 1	18	94,7

Примечание. ¹ — совпадения данных ВКЭ с данными БАЭ; ² — окончательный диагноз, установленный в том числе и с применением других методов; ³ — совпадение данных ВКЭ с окончательным диагнозом; ⁴ — энтерит, в том числе и эрозивно-язвенные поражения; ЭЛ — эндоскопическое лечение, ХЛ — хирургическое лечение.

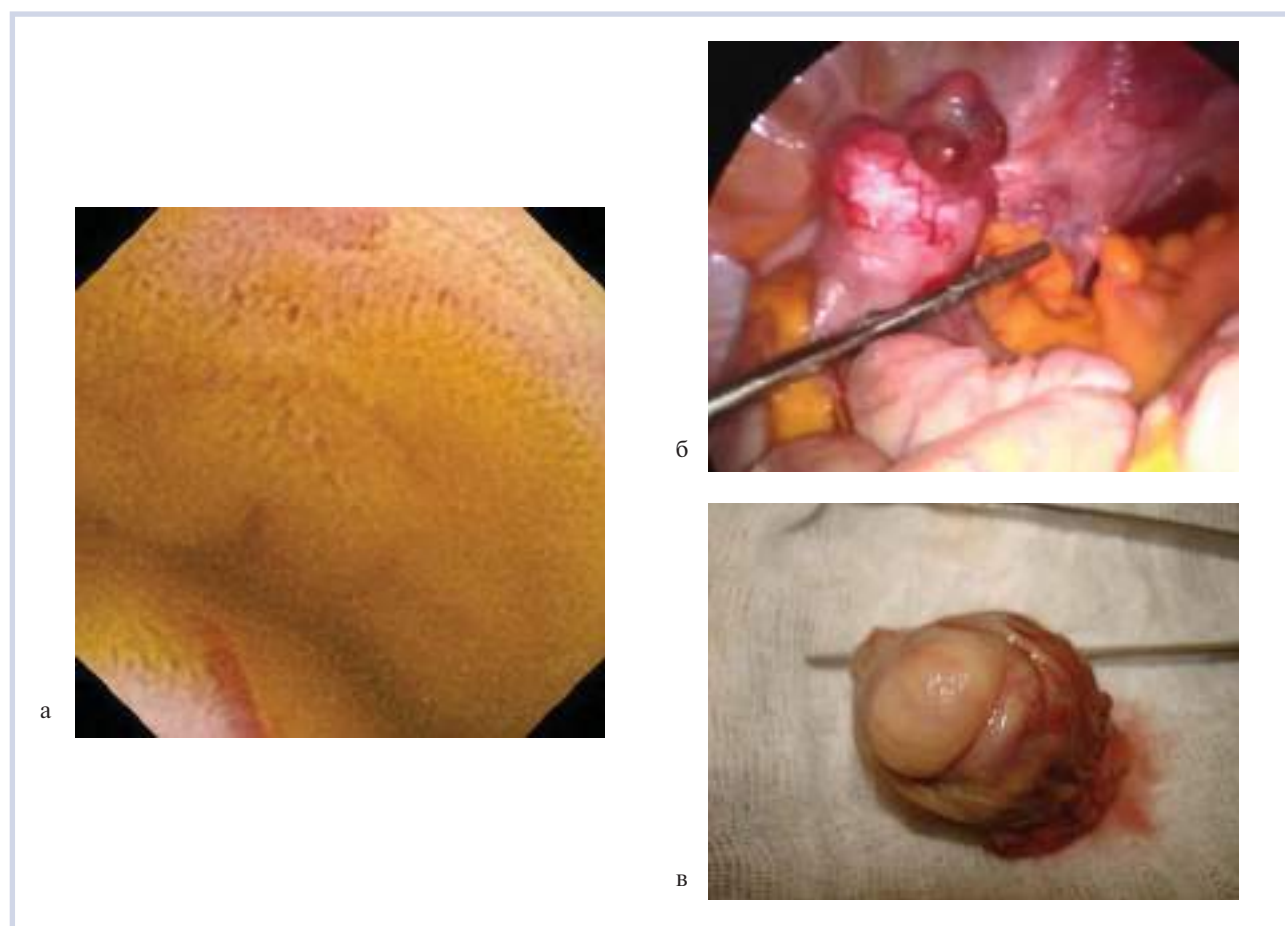


Рис. 1. Гастроинтестинальная опухоль ТК.

а — изображение, полученное при капсульной эндоскопии: фрагмент взбухающего в просвет кишки образования с гладкой слизистой оболочкой и сосудистой структурой на поверхности; б — изображение, полученное при диагностической лапароскопии: экстраорганный компонент опухоли; в — резецированная опухоль ТК: интраорганный компонент опухоли.

тверждено данными БАЭ. Еще в 2 случаях, несмотря на то что при БАЭ внутрипросветные новообразования ТК обнаружены не были, данные ВКЭ и клиническая картина заболевания послужили основанием для выполнения лапароскопии, в ходе которой были обнаружены опухоли ТК, характеризующиеся экстраорганным ростом (рис. 1, а–в).

В 1 случае по данным лапаротомии, проведенной у пациента с клинической картиной острой кишечной непроходимости, со стороны серозной обо-

лочка ТК выявлены множественные образования, представлявшие собой, согласно результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, карциноид ТК (ни при ВКЭ, ни в результате БАЭ данных за патологические изменения просвета и слизистой оболочки выявлено не было). Диагностические находки ВКЭ подтверждены при БАЭ у 24 (60,0%) больных, с учетом послеоперационных результатов опухоль была выявлена у 27 (67,5%) больных. Еще в 1 наблюдении (пациент 20 лет с клини-

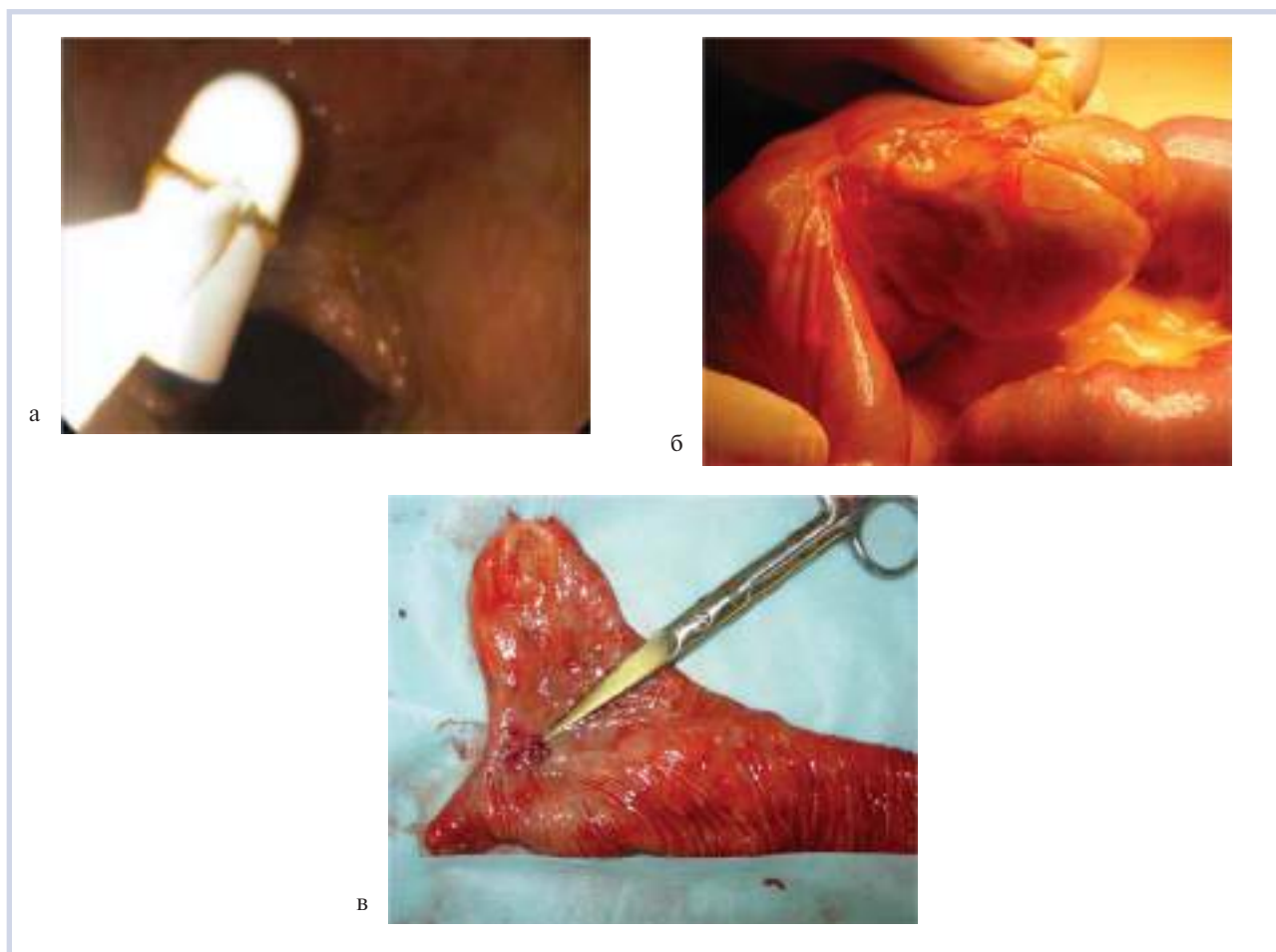


Рис. 2. Дивертикул Меккеля, осложненный стенозом и кровотечением.

а — извлечение капсулы из полости дивертикула с помощью полипектомической петли в ходе однобаллонной энтероскопии (эндофото); б — интраоперационный вид дивертикула Меккеля; в — резецированный участок ТК с дивертикулом Меккеля, осложненным стенозом и кровотечением из язвочки, локализующегося у его основания.

ческой картиной тонкокишечного кровотечения), по данным ВКЭ и БАЭ, было высказано подозрение на наличие лимфопролиферативного заболевания ТК. Кровотечение, возникшее у этого пациента из язвочки в области сужения просвета подвздошной кишки после выполнения биопсии, стало причиной экстренной операции, в ходе которой был выявлен дивертикул Меккеля, осложненный стенозом, язвочкой и кровотечением (рис. 2, а—в). В остальных случаях БАЭ позволила отвергнуть высказанное по результатам ВКЭ подозрение на наличие новообразования ТК.

Подозрение на энтерит, по данным ВКЭ, высказано у 24 (28,9%) из 83 пациентов. После проведения БАЭ диагноз подтвержден у 22 (91,7%) пациентов, которым было выполнено 33 БАЭ (пероральным доступом — 17, трансанальным — 15 исследований). У 2 пациентов патологических изменений ТК при выполнении БАЭ не выявлено. Еще в 2 случаях диагностические результаты ВКЭ потребовали проведения дифференциальной диагностики между энте-

ритом и целиакией (при БАЭ изменения были расценены как проявления энтерита).

Заподозренный при ВКЭ эрозивно-геморрагический энтерит подтвержден при БАЭ у 12 пациентов, язвенное поражение ТК — у 6 (в том числе у 2 диагностирована и морфологически подтверждена болезнь Крона), у 1 больного выявлена осложненная язвенным энтеритом целиакия. Болезнь Крона заподозрена при ВКЭ и подтверждена при БАЭ у 2 больных. Выполнение биопсии для верификации диагноза потребовалось в 18 случаях. Эндоскопическое лечебное вмешательство (бужирование стриктур при болезни Крона) выполнялось 2 (8,3%) из 24 больных, из которых хирургическое лечение проведено 3 (12,5%), в том числе страдающему болезнью Крона пациенту после безуспешной попытки бужирования в ходе энтероскопии стриктуры ТК.

Сосудистые патологические изменения ТК, по данным ВКЭ, были заподозрены у 19 (22,9%) из 83 пациентов. БАЭ выполнялась пероральным (13 исследований) и трансанальным (6 исследований) до-

Таблица 3. Диагностическая эффективность комплексного применения методик ВКЭ и БАЭ в диагностике заболеваний ТК

Показатель	%	Доверительный интервал
Чувствительность (Se)	97,1	90—100
Специфичность (Sp)	100,0	90—100
Положительная прогностическая ценность (+PV)	97,8	96—100
Отрицательная прогностическая ценность (–PV)	92	86—100
Диагностическая точность метода энтероскопии (P)	97,8	95—100

ступом. Сосудистые изменения слизистой оболочки ТК подтверждены у 18 (94,7%) из 19 больных. Эндо-скопическое лечебное вмешательство (аргоно-плазменная коагуляция, клипирование или их комбинация) выполнено у 13 (72,2%) из указанных 18 больных, 1 (5,5%) из них в связи с развитием рецидивных кровотечений выполнено экстренное хирургическое вмешательство. У 4 из 18 больных лечебные вмешательства по поводу сосудистых патологических изменений ТК не проводились.

Статистический анализ диагностической эффективности методик ВКЭ и БАЭ при их комплексном применении продемонстрировал диагностическую точность, чувствительность и специфичность, составляющие 97,8, 97,1 и 100% соответственно, 100% положительную прогностическую ценность и 92,0% — отрицательную (табл. 3).

Полученные нами данные сопоставимы с результатами G. Gay и соавт. [14], которые оценивали результаты сочетанного применения методики двухбаллонной энтероскопии и предварительно проведенной капсульной эндоскопии: диагностическая точность комплексного применения методик составила 95,0%, тогда как диагностическую точность БАЭ без предварительного видеокапсульного исследования ТК достигла лишь 41,1%. S. Fujimori и соавт. [15] также указывают на преимущества ис-

пользования комбинации методик энтероскопии в диагностике и лечении заболеваний ТК.

Заключение

Таким образом, комбинированное применение методик ВКЭ и БАЭ позволило провести тотальный осмотр ТК у 96,0% пациентов, у всех больных избрать оптимальный доступ в ТК для проведения БАЭ, правильно оценить тип и характер диагностических находок, выполнить при необходимости прицельную биопсию. Применение дополняющих одна другую методик позволило установить наличие патологических изменений ТК у 67 (72,0%) из 93 пациентов, не установленных при проведении гастро- и колоноскопии патологических изменений в верхних и нижних отделах ЖКТ у 3 (3,2%), отвергнуть наличие заболевания у 26 (28,0%) пациентов.

Стабильный неинвазивный доступ в ТК позволил обеспечить возможность выполнения широкого спектра лечебных вмешательств через эндоскоп у 26 (38,8%) из 67 больных с заболеваниями ТК и установить показания к хирургическому лечению у 18 (26,9%) больных. Комплексное применение методик ВКЭ и БАЭ продемонстрировало высокую эффективность диагностики (чувствительность — 97,1%, специфичность — 100,0%, точность — 97,8%) заболеваний ТК.

ЛИТЕРАТУРА

- Iddan G., Meron G., Glukhovskiy A., Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405 (6785): 417.
- Swain P., Fritscher-Ravens A. Role of video endoscopy on managing small bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1866—1875.
- Lewis B.S., Swain S. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 349—353.
- Marmo R., Rotondano G., Piscopo R., Bianco M.A., Siani A., Catalano O., Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel disease. *Aliment Pharmacol Therapy* 2005; 22: 595—604.
- Лохматов М.М., Щербakov П.Л., Шаверов А.А. Современные методы обследования тонкой кишки у детей и подростков. *Педиатрия* 2008; 87 (6): 64—67.
- Старков Ю.Г., Солоднина Е.Н., Домарев Л.В., Алексеев К.И. Новые методы диагностики заболеваний тонкой кишки — капсульная эндоскопия и двухбаллонная интестиноскопия. *Медицинская визуализация* 2006; 3: 65—74.
- Lai L.H. Obscure GI bleeding: is capsule endoscopy sufficient? *Gastrointest Endosc* 2008; 68 (6): 1128—1130.
- Pennazio M., Eisen G., Goldfarb N. ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005; 37: 1046—1050.
- Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216—220.
- Воробей А.В., Вижинис Е.Н., Орловский Ю.Н., Лагодич Н.А., Деркачева Н.В. Возможности двухбаллонной энтероскопии в диагностике стриктур гепатикоюноанастомоза. *Анналы хирургии гепатологии* 2011; 1: 53.
- Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Чернякевич П.Л., Тимофеев М.Е., Кадникова У.А. Современные видеоэндокопические технологии в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки. *Кремлевск мед* 2011; 3: 117—124.
- Старков Ю.Г., Солоднина Е.Н., Шишин К.В., Домарев Л.В. Двухбаллонная энтероскопия — новый метод эндоскопической диагностики заболеваний тонкой кишки. *Эндоскопич хир* 2006; 12 (2): 129.
- Nista E.C., Riccioni M., Urgesi R. Capsule endoscopy combined with single balloon enteroscopy in diagnosis and treatment of small bowel diseases. *Gut* 2007; 56 (Suppl. 3): 383.
- Gay G., Delvaux M., Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49—58.
- Fujimori S., Seo T., Gudis K., Tanaka S., Mitsui K., Kobayashi T., Ehara A., Yonezawa M., Tatsuguchi A., Sakamoto C. Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2007; 39: 1053—1058.

Активная диагностика колоректального рака при диспансеризации

Д.м.н., проф. С.В. ОДИНЦОВ, д.м.н., проф. И.О. ИВАНИКОВ, д.м.н. Н.Н. ВИНОГРАДОВА*,
к.м.н. О.В. КРЮЧКОВА, д.м.н., проф. Г.Г. МАТЯКИН, к.м.н. С.П. НЕШИТОВ

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Active diagnostics of colorectal cancer in the framework of prophylactic medical examination

S.V. ODINTSOV, I.O. IVANIKOV, N.N. VINOGRADOVA, O.V. KRYUCHKOVA, G.G. MATYAKIN, S.P. NESHITOV

Federal state budgetary medical facility «Central Clinical Hospital with Polyclinic», General Management Department of RF Presidential Administration

В статье рассматриваются возможности диагностики колоректального рака при проведении диспансеризации и эффективность лечения выявленных опухолей. В проведенной авторами работе показана достоверно значимая роль активного наблюдения и формирования программ обследования для определенных групп населения. Представлены данные о пациентах, находящихся под диспансерным наблюдением с ежегодным проведением скрининговых программ обследования.

Ключевые слова: диспансеризация, активное наблюдение, группы риска, колоректальный рак, скрининговые программы, выживаемость.

The present paper is devoted to the topical problem of diagnostics of colorectal cancer in the framework of prophylactic medical examination. The secondary objective is to discuss the effectiveness of the treatment of the tumours thus detected. The authors demonstrate the importance of active observations and elaboration of the programs for monitoring specific groups of the general population. Special attention is given to the patients undergoing regular prophylactic medical examination including annual screening studies.

Key words: prophylactic medical examination, active observation, risk groups, colorectal cancer, screening programs, survival.

Заболеваемость колоректальным раком неуклонно растет во всех странах мира, и Россия не является исключением. За последние два десятилетия рак толстой кишки переместился на лидирующие позиции среди причин смертности от онкологических заболеваний, уступая первенство лишь раку легких у мужчин и раку молочной железы у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в Главном медицинском управлении (ГМУ) Управления делами Президента (УДП) Российской Федерации (РФ) колоректальный рак занимает 3-ю ранговую позицию у мужчин, составляя более 12% от общего числа онкологической патологии и 4-ю позицию (8,1%) у женщин (рис. 1).

В основу настоящей работы положен анализ возможностей диагностики и результатов лечения первичных ЗНО колоректальной локализации у больных, наблюдавшихся в ГМУ за период с 1993 по 2012 г. (рассматриваются два десятилетия — 1993—2002 гг. и 2003—2012 гг.).

Выбор десятилетних периодов обусловлен тем, что во втором десятилетии, начиная с 2003 г., в ГМУ УДП РФ активно внедряются современные диагностические технологии, позволяющие визуализировать небольшие трудно диагностируемые ЗНО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные принципы диспансерного наблюдения в ГМУ

Уникальность лечебных учреждений нашей системы здравоохранения состоит в том, что на протяжении многих лет здесь проводятся диспансерные осмотры прикрепленного контингента населения. Диспансеризация выполняется строго по установленным правилам и с четкой периодичностью.

Диспансерное обследование организуется по двум группам контингента:

1. Первичное диспансерное обследование (ДО-1) — обследование лиц, впервые прикрепляемых к поликлиникам;
2. Повторное диспансерное обследование (ДО-2) — периодическое, с определенной частотой наблюдение лиц, уже состоявших на медицинском обслуживании в поликлиниках.

Программа первичного скрининга рака ободочной и прямой кишки

При диспансерном обследовании всем пациентам по направлению участкового терапевта ежегодно берется анализ кала на скрытую кровь. При отрицательном анализе ежегодно проводится пальце-

*e-mail: vnn@cch.pmc.ru



Рис. 1. Структура заболеваемости ЗНО в Главном Медицинском Управлении УДП РФ (1993—2012 гг.).

вое исследование прямой кишки, которое проводит хирург, у женщин — гинеколог. Всем лицам старше 50 лет 1 раз в 3 года проводится сигмоскопия и ректоскопия. Исследование может проводить эндоскопист, проктолог или гастроэнтеролог.

При положительном анализе кала на скрытую кровь проводится 3-дневный гемо-культтест при строгой соответствующей диете. При отрицательном анализе (3-кратном) пациент переводится в 1-ю клиническую группу. При положительном гемо-культтесте больному проводится пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия. При отсутствии патологии, которая может объяснить наличие крови в кале, проводится колоноскопия, а после нее, при необходимости, ирригоскопия.

При положительном анализе кала на скрытую кровь и отсутствии патологии больной берется на активное наблюдение в группу повышенного онкологического риска по раку толстой кишки. Также проводится консультация гастроэнтеролога и назначается рентгенологическое исследование желудка либо гастродуоденоскопия.

В группу повышенного онкологического риска включаются больные: 1) с одиночными полипами; 2) с множественными полипами; 3) с ворсинчатыми опухолями; 4) с неспецифическим язвенным колитом; 5) с болезнью Крона.

Больные из групп риска наблюдаются проктологом поликлиники, гастроэнтерологом, а при необходимости — онкологом. Всем им проводятся:

- исследование кала на скрытую кровь каждые 6 мес;
- ректороманоскопия 1 раз в год;
- колоноскопия ежегодно или ирригоскопия, чередуясь, через 2 года;
- исследование сыворотки крови на канцероэмбриональный антиген (КЭА) и СА 19.9 через 6 мес.

Больные с неясным диагнозом, при наличии каких-либо симптомов из нижеперечисленных:

- клинических (боли в животе, перемежающиеся запоры или поносы, изменение цвета кала, наличие крови и слизи в кале и др.);
- клинических общих (общая слабость, анемия, повышение температуры тела);
- рентгенологических (сужение просвета толстой кишки неясной природы, ограничение подвижности, ригидность кишечной стенки).

Обследование пациентов проводится в поликлинике под наблюдением участкового врача. Больным этой группы проводятся следующие исследования:

- ректоскопия;
- колоноскопия;
- ирригоскопия (по показаниям);
- исследование крови на КЭА.



Рис. 2. Методика диспансеризации с целью выявления первичного рака толстой кишки.

При трудностях диагностики больные госпитализируются в стационар в гастроэнтерологическое, проктологическое или диагностическое отделения.

В поликлинике проводятся:

— ректороманоскопия у больных с выявленными полипами и воспалительными поражениями (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) при положительной реакции кала на скрытую кровь. При необходимости производится тотальная биопсия полипов. Исследование проводит врач-проктолог или эндоскопист поликлиники;

— колоноскопия у всех больных с выявленными полипами и воспалительными поражениями прямой и сигмовидной кишок. Биопсия может носить тотальный характер при мелких полипах на тонких ножках. Исследование проводит врач-эндоскопист поликлиники;

— ирригоскопия при неясной эндоскопической картине, неполной колоноскопии из-за технических трудностей, при отказе больного от эндоскопического исследования.

Удаление небольших полипов и опухолей толстой кишки производится в поликлинике:

— при ректоскопии возможно удаление полипа на ножке, если расстояние не более 10 см от края заднего прохода;

— при колоноскопии удалению подлежат небольшие полипы на ножке.

В поликлинике удаление новообразований производит врач-эндоскопист. В остальных случаях удаление целесообразно производить в стационаре.

После удаления ворсинчатых опухолей и полипов с резко выраженной степенью дисплазии в течение

первого года после операции эндоскопический контроль следует проводить 3 раза в год.

Нами разработан алгоритм обследования таких пациентов (рис. 2).

По данным наших исследований предложенная программа обследования позволяет активно выявить около 50% случаев первичного рака ободочной и 57% — прямой кишки.

В поликлинике диагностированы 69% больных раком ободочной и 83% — раком прямой кишки. Среди этих пациентов в поликлинике активно рак прямой кишки выявлялся достоверно чаще, чем рак ободочной кишки.

Программа повторного скрининга рака ободочной и прямой кишки

Кроме проведения первичного скрининга, актуальной проблемой на сегодня является диагностика первично множественных форм (ПМФ) колоректального рака.

Основными методами диагностики ПМФ колоректального рака остаются клинические, рентгенологические и эндоскопические исследования, которые в большинстве случаев позволяют правильно и своевременно поставить диагноз [1—4].

Вместе с тем при данной патологии большие надежды возлагаются на методы сонографии, а также компьютерную, магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию. Данные литературы подтверждают нашу позицию, поскольку эти методики позволяют не только диагностировать опухоль толстой кишки, но и определить динамику течения заболевания, топографические особенно-

Таблица 1. Заболеваемость раком ободочной кишки, на 100 тыс. контингента

Группа	Годы			Темп прироста, %
	1992—2002	2003—2012	1993—2012	
Мужчины*	245	275	520	+12,2
Женщины*	238	274	512	+15,1
Мужчины**	63,4	57,3	60,0	-9,6
Женщины**	49,5	43,2	45,9	-12,7
Мужчины***	22,4	24,0	22,9	+7,1
Женщины***	17,2	17,7	17,4	+3,0
Мужчины 40—49 лет	10,9	12,2	11,7	+11,9
Женщины 40—49 лет	22,7	9,4	15,1	-58,6
Мужчины 50—59 лет	63,5	46,7	53,2	-26,5
Женщины 50—59 лет	31,8	40,4	36,8	+27,0
Мужчины 60—69 лет	111,6	122,5	117,2	+9,8
Женщины 60—69 лет	72,5	86,2	79,3	+18,9
Мужчины 70 лет и старше	174,8	235,3	202,8	+34,6
Женщины 70 лет и старше	152,7	153,9	153,3	+0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — абсолютное значение; ** — интенсивный показатель; *** — мировой стандарт распределения населения.

Таблица 2. Заболеваемость раком прямой кишки, на 100 тыс. контингента

Группа	Годы			Темп прироста, %
	1992—2002	2003—2012	1993—2012	
Мужчины*	49	116	165	+136,7
Женщины*	45	79	124	+75,6
Мужчины**	12,7	24,1	19,7	+89,8
Женщины**	9,4	12,3	11,7	+30,9
Мужчины***	5,0	10,5	7,8	+110,0
Женщины***	4,2	5,4	4,8	+28,6
Мужчины 40—49 лет	1,5	5,5	3,9	+266,7
Женщины 40—49 лет	7,4	4,3	5,7	-41,9
Мужчины 50—59 лет	16,6	32,5	25,7	+95,7
Женщины 50—59 лет	11,4	17,0	14,6	+49,1
Мужчины 60—69 лет	33,2	54,4	43,9	+63,9
Женщины 60—69 лет	17,8	22,8	20,3	+28,1
Мужчины 70 лет и старше	20,4	73,9	45,2	+262,3
Женщины 70 лет и старше	12,9	35,3	24,5	+173,6

сти и наличие регионарных и отдаленных метастазов [5—8].

При диагностике колоректального рака в качестве второй и последующих опухолей роль стационара значительно возрастает. Каждый четвертый больной со второй опухолью ободочной и прямой кишки выявляется в стационаре, каждый третий — при диагностике третьей и последующих опухолей также диагностируется в стационаре. В целом в стационаре диагностируется около одной трети ПМФ рака ободочной и прямой кишки.

За 1993—2012 гг. в ГМУ был выявлен 1321 больной с колоректальным раком (1032 больных — рак ободочной кишки и 289 — прямой кишки). В работе представлены обобщающие результаты регистра рака ГМУ и анализ результатов скрининга и лечения больных данной патологией.

В табл. 1 и 2 представлены среднепериодные показатели заболеваемости раком ободочной и пря-

мой кишок у мужчин и женщин в изученные периоды. Проанализированы обычные, возрастные и стандартизованные показатели заболеваемости.

В течение исследуемого периода времени как обычные показатели заболеваемости, так и возрастные в значительной мере были подвержены изменениям как у мужчин, так и у женщин.

В последние годы в системе ГМУ происходит снижение показателей заболеваемости раком ободочной кишки и рост заболеваемости раком прямой кишки.

При этом надо отметить рост заболеваемости раком ободочной кишки у мужчин в возрастной группе 70 лет и старше, а у женщин — в возрасте 50—59 лет.

Наиболее часто опухоли локализовались в сигмовидном отделе — 41,5% случаев, далее, в порядке уменьшения частоты, в восходящем отделе ободочной кишки, в слепой, в поперечноободочной киш-

Таблица 3. Локализация рака в ободочной кишке (1993—2012 гг.)

Локализация рака	Абс.	%
Сигмовидная кишка	423	41,0
Восходящая ободочная кишка	126	12,2
Слепая кишка	106	10,3
Поперечная ободочная кишка	81	7,8
Печеночный изгиб	71	6,9
Нисходящая ободочная кишка	67	6,5
Селезеночный изгиб	52	5,0
Аппендикс	6	0,6
Без уточнения локализации	100	9,7
Всего	1032	100,0

Таблица 4. Локализация рака в прямой кишке (1993—2012 гг.)

Локализация рака	Абс.	%
Ректосигмоидный отдел	65	22,5
Анальный канал	12	4,2
Другие отделы прямой кишки	212	73,3
Всего	289	100,0

ке, в печеночном изгибе ободочной кишки, в нисходящем отделе, в селезеночном изгибе ободочной кишки (табл. 3).

В табл. 4 представлены данные по локализации рака в прямой кишке.

Традиционные методы диагностики колоректального рака (сонография органов брюшной полости, колоноскопия, ирригоскопия) не всегда позволяют своевременно установить диагноз. Современные методы визуализации применяются ограниченно и их роль, место и целесообразность в диагности-

ческом алгоритме в настоящее время до конца не определены.

Исходя из этого, у значительной группы пациентов не удается своевременно диагностировать синхронно или метахронно развившуюся опухоль колоректальной зоны во время планового обследования. По данным литературы, несвоевременная диагностика второй опухоли ЖКТ составляет более 30%. В 16% случаев синхронные опухоли диагностируются интраоперационно. При этом большинство (около 70%) опухолей диагностируются на поздних стадиях заболевания (III и IV стадии) (табл. 5) [1, 5, 6, 9].

Возможности рентгенологического распознавания небольших по протяженности, плоских эндифитных ЗНО ограничены. Причем, чем меньше выражен экзофитный компонент опухоли или глубина инфильтрации стенки полого органа, тем хуже она выявляется рентгенологически и тем больше вероятность ошибки (гиподиагностика). Трудности рентгенодиагностики патологических изменений могут быть обусловлены ранней стадией заболевания, особенностями формы роста, а также сложной дифференциальной диагностикой злокачественных и доброкачественных образований.

Средний возраст больных раком ободочной кишки в нашем исследовании составил при I стадии — 65,2 года, при II — 67,4, III — 66,4 и IV — 65,8.

Проведенный анализ причин поздней диагностики рака ободочной кишки показал, что на 1-м месте имело место скрытое течение (24%), на 2-м — не полное обследование пациентов (18%), далее от-

Таблица 5. Распределение пациентов с раком ободочной и прямой кишки по стадиям (1993—2012 гг.)

Стадия	Ободочная кишка		Прямая кишка	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины				
I	96	18,5	31	18,8
II	148	28,4	57	34,5
III	137	26,3	34	20,6
IV	96	18,5	29	17,6
Без стадии	43	8,3	14	8,5
Всего	520	100,0	165	100
Женщины				
I	53	10,4	18	14,5
II	145	28,3	44	35,5
III	164	32,0	27	21,8
IV	96	18,8	21	16,9
Без стадии	54	10,5	14	11,3
Всего	512	100,0	124	100,0
Оба пола				
I	149	14,4	49	17,0
II	293	28,4	101	35,0
III	301	29,2	61	21,1
IV	192	18,6	50	17,2
Без стадии	97	9,4	28	9,7
Всего	1032	100,0	289	100,0

Таблица 6. Распределение пациентов с раком ободочной кишки по стадиям в зависимости от обстоятельств выявления по периодам (%)

Годы	Обстоятельства выявления	Стадии			
		I	II	III	IV
1993—2002	Активно	37,4	15,2	36,4	11,0
	При обращении	13,8	12,9	50,5	22,8
2003—2012	Активно	38,2	26,4	29,1	6,3
	При обращении	7,0	15,5	53,6	23,9
1993—2002	Активно	30,1	28,2	35,9	5,8
	При обращении	3,0	20,0	46,0	31,0

Таблица 7. Распределение пациентов с раком прямой кишки по стадиям в зависимости от обстоятельств выявления по периодам (%)

Годы	Обстоятельства выявления	Стадии			
		I	II	III	IV
1993—2002	Активно	50,0	29,4	17,7	2,9
	При обращении	21,7	26,1	34,8	17,4
2003—2012	Активно	53,7	29,3	12,2	4,8
	При обращении	7,1	57,1	28,6	7,2
1993—2002	Активно	25,7	34,3	31,4	8,6
	При обращении	12,5	31,3	25,0	31,2

каз от обследования (14%), трудность диагностики (13%) и клинические ошибки (10%). При раке прямой кишки запущенными считаются заболевания в III и IV стадиях опухолевого процесса. Среди причин поздней диагностики рака прямой кишки — отказ от обследования (30%), скрытое течение заболевания (17%) и неполное обследование (11%).

При анализе данных в табл. 6 и 7 прослеживается статистически достоверная разница в структуре стадированных опухолей в зависимости от обстоятельств выявления. Активная диагностика заболеваний в I, II стадиях процесса составила 58,3% при раке ободочной кишки и 60% — при раке прямой кишки; при обращении — соответственно 23 и 43,8%. Таким образом, для больных раком прямой кишки более характерно появление жалоб в ранних стадиях заболевания.

Несмотря на проводимые мероприятия по ранней диагностике рака с помощью скрининга, выявлялось значительное число больных с IV стадией заболевания, что с большой вероятностью было связано со скрытым течением опухоли и трудностями диагностики. При раке прямой кишки опухоли в IV стадии выявлены у 17,2% больных, при раке ободочной кишки — у 18,6%.

Рак ободочной кишки в I стадии выявлялся достоверно чаще при активной диагностике, чем при обращении с жалобами — 30 и 3% соответственно. При раке прямой кишки отмечена та же тенденция — 25,7 и 12,5% соответственно (см. табл. 6 и 7).

Наиболее результативным в плане диагностики рака оказался временной период 2003—2012 г. (см. табл. 6).

Из всех обследованных больных в I стадии заболевания рак в полипе был выявлен у 36% при раке

ободочной кишки и у 28% больных — при раке прямой кишки.

Основным методом лечения колоректального рака остается хирургический.

Традиционная хирургическая техника резекции толстой кишки подразумевает три последовательных этапа операции: 1-й — выделение кишки, 2-й — пересечение лимфоваскулярных ножек, 3-й — резекция кишки. Средняя 5-выживаемость больных колоректальным раком до середины прошлого века составляла чуть больше 30% [10—12].

С внедрением в клиническую практику принципа абластики «no touch», предложенного В. Rupert и J. Turnbull в 1967 г., общая 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении колоректального рака возросла с 34 до 51%.

Наиболее эффективным этапом в лечении колоректального рака стала анатомическая хирургия, направленная на полное удаление регионарных лимфатических узлов. Техника высокого пересечения брыжеечных сосудов, удаления участка толстой кишки с сохранением висцерального перитонеального покрова способствовала оптимальной регионарной лимфаденэктомии вместе с апикальными лимфатическими узлами, а также обеспечивала удаление экстракишечных и экстранодальных отсеков опухоли в жировой клетчатке брыжейки.

По данным W. Noheberger [12], внедрившего эту высокотехнологичную хирургическую технику, 5-летняя выживаемость при лечении рака ободочной кишки увеличилась до 82—89%, за исключением поздних стадий заболевания. Стандартом хирургического лечения рака ободочной кишки в настоящее время является мезоколонэктомия с использованием техники «no touch» [10, 13, 14].

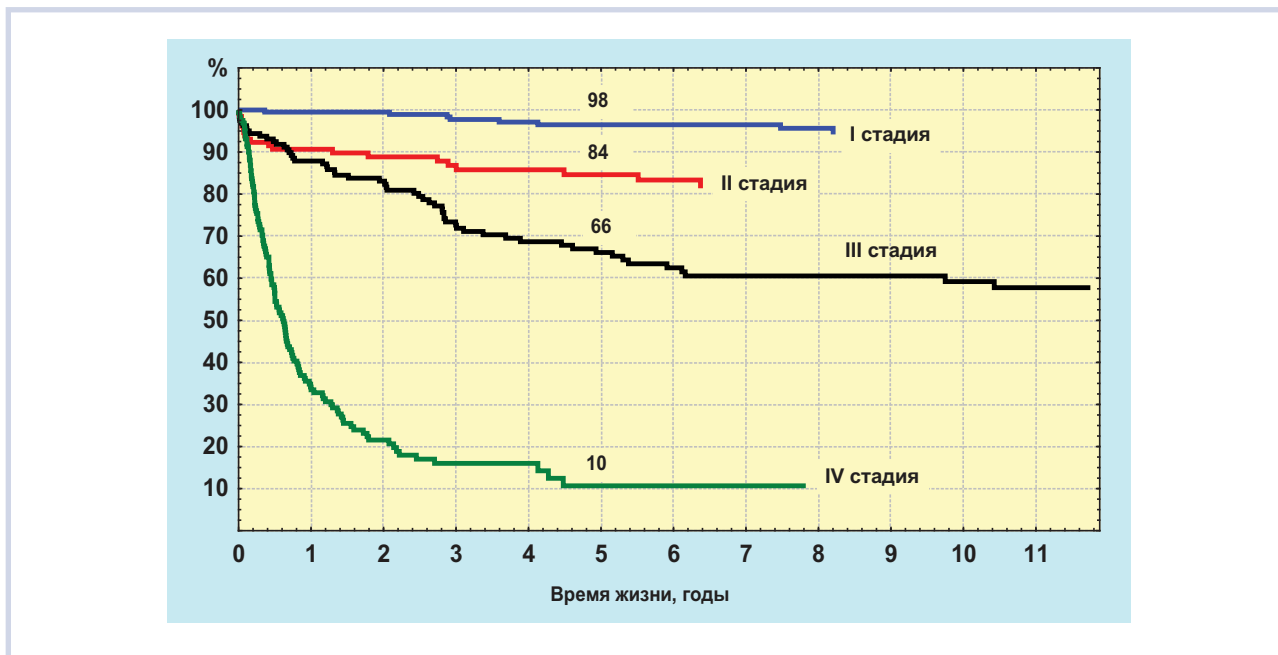


Рис. 3. Скорректированная выживаемость больных раком ободочной кишки (по стадиям).

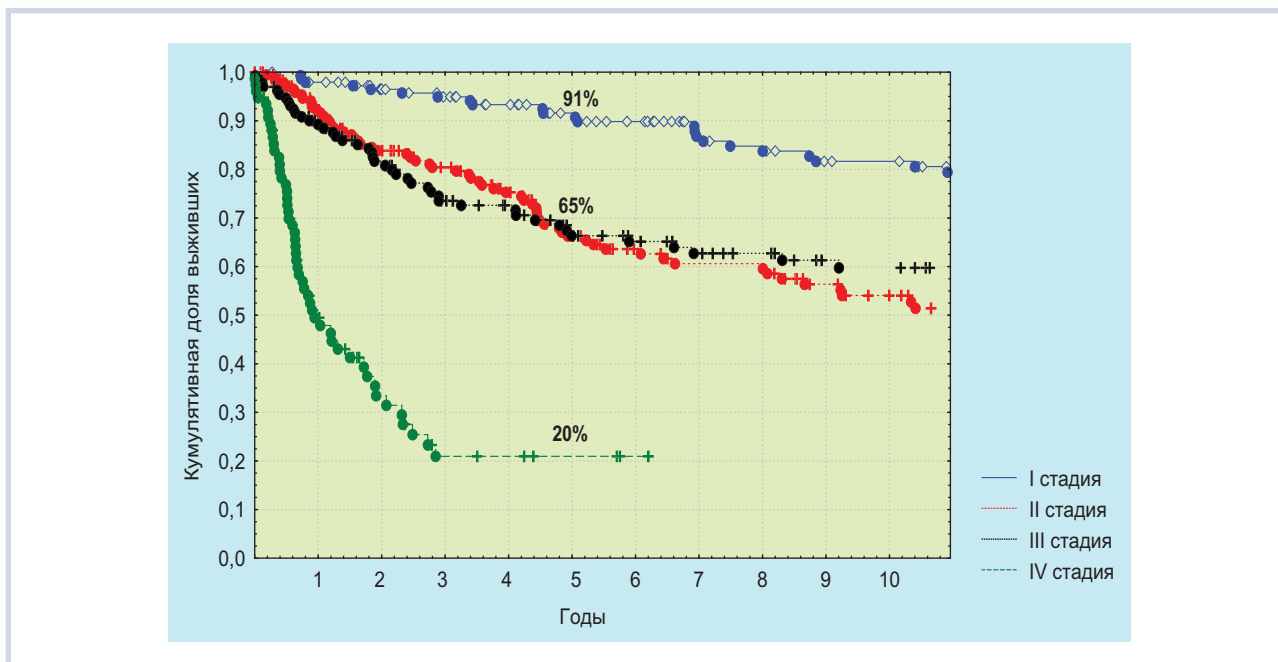


Рис. 4. Выживаемость больных раком прямой кишки (по стадиям).

Тотальная мезоректумэктомия, предложенная проф. Хилдом, вслед за рекомендациями W. Noheberger, явилась убедительным доказательством того, что анатомическая техника вмешательства, предложенная для лечения рака ободочной кишки, также эффективна и при лечении рака прямой кишки.

За последние 20 лет (1993—2012 гг.) в ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ лечились 956 больных колоректаль-

ным раком из состава прикрепленного к ГМУ контингента, которые оставались под нашим наблюдением, среди них 218 пациентов страдали раком прямой кишки и 738 — раком ободочной кишки. Больные с поздними стадиями заболевания (III и IV стадия) составили около 40% при раке прямой кишки и 50,6% — при раке ободочной кишки.

Как и следовало ожидать, продолжительность жизни после операции коррелирует со стадией заболевания (рис. 3 и 4).

Так, скорректированная 5-летняя послеоперационная выживаемость у больных раком ободочной кишки при I стадии заболевания близка к 100% (98%). В случае II стадии болезни она достигает 84%. При III стадии только 66% больных переживают 5-летний рубеж после операции.

Циторедуктивные хирургические вмешательства при IV стадии заболевания в сочетании с полихимиотерапией позволяют прожить после операции до 5 лет только 10% больных.

В группе больных раком прямой кишки скорректированная 5-летняя послеоперационная выжи-

ваемость составила при I стадии заболевания 91%. При II и III стадиях — по 65%.

Таким образом, наши результаты лечения колоректального рака сопоставимы с общемировыми статистическими данными.

Кроме того, анализ данных об активной выявляемости колоректального рака при диспансеризации позволяет увеличить выявляемость доклинического рака ободочной и прямой кишки на ранних стадиях развития опухолевого процесса, что является основой эффективного лечения онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

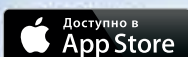
1. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М 2000.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013, Ca — A Cancer J for Clinicians. 2013; 63 (1): 11—30.
3. Regge D., Laudi C., Galatola G., Monica P.D., Bonelli L., Angelelli G., Asnaghi R., Barbaro B., Bartolozzi C., Bielen D., Boni L., Borghi C., Bruzzi P., Cassinis M.C., Galia M., Gallo T.M., Grasso A., Hassan C., Laghi A., Martina M.C., Neri E., Senore C., Simonetti G., Venturini S., Gandini G. Diagnostic Accuracy of Computed Tomographic Colonography for the Detection of Advanced Neoplasia in Individuals at Increased Risk of Colorectal Cancer. JAMA 2009; 301 (23): 2453—2461
4. Kuhry E., Schwenk W., Gaupset R., Romild U., Bonger H. BJS 2010; 97: 1638—1645.
5. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1994.
6. Рудас М.С., Манукова В.А., Сергиенко В.Б., Матякин Г.Г. Современные возможности позитронно-эмиссионной томографии в онкологии. Журнал Кремлевская медицина. Клинический вестник 2011; 1: 57—59.
7. Даныко А.И. Опыт использования эндоскопической сонографии в амбулаторной практике при различных подслизистых образованиях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Журнал Кремлевская медицина. Клинический вестник 2010; 3: 50—54.
8. Царьков П.В. Выделение в направлении медиально-латерально и расширенная лимфодиссекция при рак правой половины ободочной кишки. Материалы 3-й международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» Москва, 15 марта 2010.
9. Дементьева Т.В., Трофимова Т.Н., Карпенко А.К., Богданова Е.О., Собко В.Ю. Возможности компьютерно-томографической колонографии в визуализации толстой кишки в норме и при ее патологических изменениях. Журнал Кремлевская медицина. Клинический вестник 2009; 4: 146—148.
10. Морозов С.П., Насникова И.Ю., Звездкина Е.А., Поспелов И.В. Современные рекомендации по выполнению виртуальной колоноскопии. Журнал Кремлевская медицина. Клинический вестник 2011; 1: 33—36.
11. Pickhardt P.J., Choi J.R., Hwang I., Butler J.A., Puckett M.L., Hildebrandt H.A. et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med. 2003; 349: 2191—2200.
12. Hoheberger W., Weber K., Paradopost T., Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation — technical notes and outcome. Colorectal Disease 2009; 11: 354.
13. Пророков В.В., Николаев А.В., Власов О.А. Отдаленные результаты лечения рака толстой кишки — российский опыт. Материалы 3-й международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» Москва, 15 марта 2010.
14. Nicholls J. Преимущества методов доказательной медицины в лечении рака прямой кишки. Материалы 4-й международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии» Москва, 19 ноября 2010.

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

Приложения

для iPad от издательства

Медиа Сфера



Кишечные газы и связанные с ними клинические проблемы

Д.м.н., проф. В.Г. РУМЯНЦЕВ

ООО «Он Клиник», Москва

Intestinal gases and the related clinical problems

V.G. RUMYANTSEV

«On Klinik» Ltd., Moscow

Обзор посвящен газовому гомеостазу в желудочно-кишечном тракте и его расстройствам при заболеваниях пищеварительной системы. Рассмотрены источники газов, их свойства и пути метаболизма. Основываясь на патофизиологических механизмах вздутия живота, дана оценка возможных подходов к лечению.

Ключевые слова: кишечные газы, вздутие.

The present review article is focused on gaseous homeostasis in the gastrointestinal tract and its disorders in the patients presenting with diseases of the digestive system. Special attention is given to the sources of gases, their properties, and metabolism. The possible approaches to the treatment of these disorders based on the knowledge of the pathophysiological mechanisms underlying abdominal distension are discussed.

Key words: intestinal gases, abdominal distension.

Вздутие живота — одна из частых жалоб, предъявляемых пациентами с заболеваниями пищеварительного тракта. Больные часто приписывают разные симптомы повышенному газообразованию, но в клинической практике ни объем, ни скорость экскреции газов измерить нельзя. Единственным ориентиром для врача является субъективное восприятие избытка газов. Разобраться в причинах и механизмах желудочно-кишечных расстройств, найти правильный подход к лечению не так просто. Попробуем рассмотреть проблемы, связанные с нарушениями газового гомеостаза с физиологических и клинических позиций.

Несмотря на большую емкость пищеварительного тракта, в кишечнике содержится в среднем около 200 мл газа [1, 2]. Источниками и одновременно регуляторами содержания газов служат моторика (глотание, отрыжка, пассаж через прямую кишку), диффузия в кровь и/или из кровотока, химические реакции, бактериальная ферментация и поглощение. Основными газами, представленными в переменном количестве в различных отделах желудочно-кишечного тракта, являются азот, кислород, углекислый газ, водород и метан. События, связанные с этими газами, существенно отличаются в желудке, тонкой и толстой кишке.

Желудок

Проглатывание воздуха является главным источником желудочного газа. Измерения, выполненные сверхбыстрой компьютерной томографией, по-

казывают, что с каждой порцией из 10 мл воды проглатывается 17,7 мл атмосферного воздуха [3]. Экстраполирование этих данных на ежедневное потребление 1500 мл жидкости позволяет предположить, что в желудок поступает не менее 2,5 л газов, преимущественно азота. К этому нужно добавить воздух, проглатываемый с пищей и слюной. Если учесть, что из 2 л азота только четверть выделяется с кишечником при низкой абсорбции его в ходе пассажа, становится понятным, что основная часть воздуха срыгивается. Происходит это в среднем 14 раз в сутки, хотя многие здоровые люди этого не ощущают. На состав желудочного газа оказывает влияние их диффузия между просветом и кровью. Газы перемещаются пассивно под воздействием градиента давления. В желудке происходит абсорбция кислорода и небольшой части азота. Взамен им поступает углекислый газ, содержание которого в атмосферном воздухе ниже, чем в венозной крови.

Таким образом, неосознанное и случайное срыгивание после еды — вполне нормальное явление. Ретроградная экспульсия желудочного газа через рот причинно обусловлена растяжением желудка и может усиливаться пищевыми продуктами, снижающими тонус нижнего пищеводного сфинктера. Синдром Magenblase диагностируют уже тогда, когда переполнение эпигастрия и вздутие облегчаются отрыжкой. Манометрические исследования срыги-

e-mail: vitaru52@yandex.ru

вания показывают снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера вслед за релаксацией верхнего [4]. Аналогичный механизм срыгивания наблюдается при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропарезе и дуоденально-гастральном рефлюксе. У ряда людей наблюдается повторная, шумная регургитация без вздутия живота. Ее причины иные: так удаляется воздух из заглоточного пространства, который никогда не поступает в желудок. Иногда жалобы на частое непроизвольное срыгивание предъявляют больные, испытывающие эмоциональный стресс или абдоминальный дискомфорт. Это временно помогает облегчить состояние. Хорошо известна аэрофагия. Больные убеждены, что причиной происходящего являются тяжелые пищеварительные нарушения. Эти страхи еще больше усиливают феномен заглатывания [5]. Существуют и обратные ситуации, когда воздушный пузырь желудка отсутствует или срыгивание затруднено. Примером может быть тяжелая ахалазия. Уровень жидкости в пищеводе действует как преграда для газов. Фракция проглоченного воздуха, поступающая в двенадцатиперстную кишку, изменяется положением тела. Если человек находится лежа на спине, срыгивание затрудняется. Газ попадает в ловушку из жидкости в гастроэзофагеальном соединении. Таким образом, большая часть воздуха из желудка поступает в тонкую кишку. Трудности срыгивания демонстрируют больные после фундопликации [6].

Разные меры рекомендуются при этих состояниях. При хроническом срыгивании следует использовать дробное питание, исключение пищевых продуктов, требующих длительной переработки в желудке, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера, принимать прокинетики. К больным с аэрофагией применимы психотерапевтические воздействия. Для уменьшения поступления воздуха им рекомендуется медленно пить и принимать пищу, тщательно ее пережевывать, глотать с закрытым ртом, отказаться от жевательной резинки.

Тонкая кишка

В верхних отделах кишечника углекислый газ высвобождается благодаря взаимодействию ионов водорода и бикарбоната. В среднем после еды в желудке выделяется около 30 мэкв/ч соляной кислоты [7]. К этому добавляются жирные кислоты, полученные в ходе пищеварения триглицеридов. Их количество достигает 100 мэкв на 30 г жира. Нейтрализация бикарбонатом дает почти 22,4 мл углекислого газа в расчете на 1 ммоль вещества. Обычно углекислый газ составляет около 40% объема газов двенадцатиперстной кишки, но у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки он выше (70%), и его давление в 2 раза превышает показатели в норме [8]. Газ хорошо растворим, бы-

стро абсорбируется, замещаясь азотом. Тем не менее очевидно, что вздутие живота, обусловленное избыточной секрецией соляной кислоты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, будет успешно купироваться ингибиторами водородной помпы.

В тощей и подвздошной кишке изменения газового состава возникают вследствие избыточного бактериального роста. Традиционно он характеризуется симптомами диареи, вздутия и иногда признаками нарушенного всасывания. Избыточный бактериальный рост устанавливается при обнаружении в аспиратах тонкой кишки бактерий больше 10^5 колоний образующих единиц на 1 мл содержимого [9]. Это состояние привычно диагностируется у больных с уже существующими нарушениями функций тонкой кишки. Например, к этому может привести сниженная моторика тонкой кишки, гипохлоридрия или резецированный илеоцекальный клапан. Избыточный бактериальный рост часто присутствует при синдроме раздраженного кишечника (СРК). В зависимости от причин обильная колонизация микроорганизмами может отмечаться в проксимальных отделах тонкой кишки с преобладанием грамположительных бактерий [10]. Однако чаще мы наблюдаем избыточный бактериальный рост дистально. И здесь он представлен грамтрицательной флорой — строгими анаэробами и энтерококками. Для того чтобы устранить вздутие живота, нужно правильно выбрать антибактериальный препарат. При дистальном варианте избыточного бактериального роста, очевидно, преимущества будут на стороне метранидазола, воздействующего на анаэробные микроорганизмы. Может помочь и изменение в рационе питания. Поскольку подвздошная кишка заполняется водородпродуцирующими бактериями [11], их можно лишить ферментируемых экзогенных субстратов, прежде всего не полностью абсорбируемых углеводов. Сюда следует отнести молочные продукты, мед, бобовые, хлебные злаки и картофель. Большинство лиц с дефицитом лактазы сохраняют небольшую энзимную активность. Так, йогурт с активной культурой может переноситься лучше благодаря бактериальной бета-галактозидазе. Молочные продукты с лакто- и бифидобактериями снижают вздутие у ряда больных с непереносимостью лактозы [12]. Склонность к продукции газа можно уменьшить и кулинарной обработкой. Замачивание гороха и фасоли в течение 12 ч и варка в течение 30 мин удаляют большую часть не абсорбируемых олигосахаридов — раффинозы и стахиозы [13]. Ускоряет транзит газов по тонкой кишке умеренная физическая нагрузка [14].

Действия по снижению бактериальной ферментации с образованием газов в тонкой и толстой кишке во многом совпадают.

Толстая кишка

В толстой кишке бактериальная флора утилизирует не переваренные остатки пищи — лактозу, фруктозу, мелитозу, стахиозу, сорбитол, резистентный крахмал и волокна. Особенности распределения бактериальной флоры таковы, что в правых отделах ободочной кишки находятся бактерии — продуценты водорода, а в левых — метана. Водород абсорбируется в кровь, но большая его часть используется теми же бактериями для восстановления сульфата в сульфид и конвертации углекислого газа в ацетат. В дополнение в левых отделах толстой кишки водород потребляется метаногенами для восстановления углекислого газа в метан. Азот и кислород поступают диффузией из крови в просвет кишки, снижая градиент, создаваемый бактериальной продукцией газов. Скорость газовой экскреции через прямую кишку у здоровых людей варьирует от 400 до 1500 мл/сут и в среднем составляет 705 мл/сут [15]. При этом пассаж газов осуществляется от 10 до 20 раз в сутки [16, 17]. Ни возраст, ни пол не оказывают на это влияния. Метаболизм газов в толстой кишке регулируется соотношением сульфидпродуцирующих бактерий и метаногенов. Основным путем поглощения водорода, как правило, не изменяется в течение жизни. Поэтому на «выходе» у $1/3$ людей будут заметные концентрации метана [18]. Клинически это легко можно распознать по плотности фекалий. Включение метана в их состав приводит к тому, что каловые массы становятся легче воды и всплывают на поверхность. Ни один из количественно важных газов не обладает запахом. Неприятный запах фекалий дают следовые количества серосодержащих газов — сульфида водорода и метантиола [19]. Они высвобождаются в ходе бактериального метаболизма сульфатов, цистеина и муцинов. Помимо ядовитого запаха, эти газы токсичны, и толстая кишка обладает развитой системой детоксикации. Она действует практически без сбоев, защищая слизистую оболочку от повреждающих эффектов этих соединений. Серосодержащие газы быстро метаболизируются в тиосульфат [20]. Таким образом, практически не поступают в кровь и не выделяются с дыханием. Исключением является лишь один «пахучий» серосодержащий газ — аллил гистил сульфид, производное чеснока. Он не подвергается превращениям в слизистой оболочке, абсорбируется и присутствует в выдыхаемом воздухе [21].

Рассмотрим клинические проблемы, связанные с газами в толстой кишке. Вздутие — спутник многих заболеваний, но этот симптом может возникать вследствие разнообразных причин. Это не всегда избыточная продукция. Ощущение вздутия может возникать из-за нарушенного транзита газов с генерацией замедленных образцов моторики, повышенной перцепции нормальных количеств газа в кишечнике и измененной соматической мышечной

активности в брюшной стенке. Изолированно или в сочетании эти причины вздутия наблюдаются при СПК. Задержка кишечного содержимого и газов в тонкой кишке в результате замедления моторики или толстокишечного рефлюкса ответственна за генерацию абдоминального растяжения у многих больных синдромом раздраженного кишечника. Локализованная воздушная ловушка у больных с высоким селезеночным изгибом служит причиной вздутия и болевых ощущений в левом подреберье. Однако и в первом и во втором случаях общее количество газов может быть нормальным. Вздутие живота при отсутствии избыточной продукции газов возникает из-за висцеральной гиперчувствительности [22]. Вздутие и увеличение в размерах живота не обязательно взаимно связаны [23]. Тщательное изучение абдоминального растяжения позволило установить его возникновение лишь у больных с извращенным висцеро-соматическим рефлексом, идущим от кишечника. Вместо нормального напряжения мышц передней брюшной стенки и релаксации диафрагмы отмечалось обратное действие, и газ распределялся не в вертикальном, а горизонтальном направлении [24, 25]. Увеличение живота нарастало после еды, уменьшалось при перемещении пациента в горизонтальное положение и во время сна. Таким образом, вздутие — гетерогенное состояние, вызываемое комбинацией патофизиологических механизмов, которые различны у индивидуумов и в большинстве случаев не устанавливаются традиционными методами. С клинических позиций важно отметить, что при повышенной перцепции и нарушении висцеро-соматических рефлексов нельзя ожидать успеха от диеты, регуляторов моторики, антибактериальных препаратов. Здесь полезны методы психотерапии и антидепрессанты. Точно также следует рекомендовать биофидбэк-терапию больным с диссинергией мышц тазового дна. Обструкция выхода ведет не только к запорам, но и нарушению эвакуации газов. Весьма скептически нужно рассматривать роль некоторых пока еще популярных лекарственных препаратов для лечения вздутия живота. Это относится к абсорбентам и агентам, снижающим поверхностное натяжение пупырчатов газа. Симетикон облегчает разрыв толстой пенистой пленки, но его влияние на продукцию водорода спорное. Результаты хорошо контролируемого исследования свидетельствуют о том, что симетикон не облегчает симптомы газообразования, индуцированные лактулозой [26]. Также ведет себя и активированный уголь. Наряду с исследованиями, в которых продемонстрирована его польза, есть много работ, не подтвердивших изменения общего объема газов при его применении [27, 28]. Отсутствует серьезная доказательная база для применения с целью уменьшения вздутия ферментных и антихолинергических препаратов. Быстрая экспуль-

сия газов после приема неостигмина у больных с СРК всегда сочеталась с усилением абдоминального дискомфорта, т.е. ускорение моторики приводило к еще более интенсивным болям, чем сама аккумуляция газа [29].

Пассаж зловонных газов может стать серьезной проблемой для многих больных. Тем не менее этот вопрос в научном плане мало изучен. Хотя можно считать доказанной роль серосодержащих газов, что именно происходит в кишечнике, доподлинно неизвестно: имеется ли избыток серосодержащих субстратов, ускорен ли их транзит или флора ориентирована на продукцию таких газов. Значение различных серосодержащих субстратов никогда не оценивалось, но существуют устойчивые рекомендации избегать употреблять в пищу капусту, пиво и сыры. Были разрезамированы специальные импрегнированные углем прокладки. Однако они оказались не практичны и адсорбировали менее 10% газов [30]. Не помогал активированный уголь. Единственным препаратом, элиминирующим сульфид водорода, оказался субсалицилат висмута (8—262 мг/сут) [31]. Висмут связывал сульфид и устранял запах, но как долго его можно применять, остается неясно.

Два газа, образующиеся в толстой кишке, — водород и метан — являются горючими и могут воспламениться. Такие вспышки, приводящие к тяжелым ожогам и перфорации, описаны при электрокоагуляции полипов через ректо- и колоноскоп [32], а также после очищения толстой кишки с помощью маннитола [33]. Он служил субстратом для бактерий, продуцирующих водород. Используемые в настоящее время очищающие растворы на основе полиэтиленгликоля не ферментируются бактериальной флорой, а значит безопасны. Измерения показывают, что при их использовании внутрипросветная концентрация водорода и метана намного ниже «взрывного» уровня.

Особое заболевание, связанное с кишечными газами, — это кистозный пневматоз кишечника, состояние, характеризующееся присутствием кист, заполненных газом в стенке тонкой и толстой кишки. Они могут быть бессимптомными или сопровождаться болью, диареей и вздутием. Еще в конце 1970-х годов было установлено, что больные с пневматозом кишечника имеют очень высокие концентрации водорода в выдыхаемом воздухе [34]. Это происходило потому, что бактерии продуцировали, но не утилизировали водород [35]. Неадекватное потребление водорода можно спровоцировать клизмами хлоралгидрата, но как происходит формирование кист, пока не понятно. Было высказано предположение о том, что в этом виновна контрперфузия — процесс, ответственный за тканевое скопление газа у ныряльщиков. Возможно, что мелкие интрамуральные скопления газа встречаются с определенной частотой и в норме, но они быстро абсорбируются в циркуляцию. У больных пневматозом очень высокие просветные концентрации водорода путем диффузии будут поддерживать давление газа в кистозных образованиях, поэтому они персистируют. Единственной возможностью влиять на течение болезни стало применение в ингаляциях кислорода в высоких концентрациях. Этот маневр снижает напряжение азота в крови и тем самым извлекает газы из кист в кровоток [36]. Такое лечение сочетают с диетой и ципрофлоксацином, чтобы уменьшить продукцию водорода кишечными бактериями.

Целью данной публикации не было обсуждение всех возможных клинических проблем, связанных с газами. Скорее, хотелось подчеркнуть их сложность и многогранность. Не может быть единственного подхода к ведению больных со вздутием живота, и поэтому поиск оптимальных решений должен основываться как на понимании механизмов развития болезни, так и представлениях о газовом гомеостазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bedell G. N., Marshall R., Dubois A. B., Harris J. H.* Measurement of the volume of gas in the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1956; 35: 336—345.
2. *Levitt M. D.* Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. *N Engl J Med* 1971; 284: 1394—1398.
3. *Pouderoux P., Ergun G. A., Shezhang L., Kahrilas P. J.* Esophageal bolus transit imaged by ultrafast computerized tomography. *Gastroenterology* 1996; 110: 1422—1428.
4. *Kahrilas P. J., Dodds W. J., Dent J., Wyman J. B., Hagan W. J., Arndorfer R. C.* Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology* 1986; 91: 133—140.
5. *Suarez F. L., Levitt M. D.* Intestinal gas. In: *Feldman M., Friedman L. S., Sleisenger M. H.*, eds. *Gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology/diagnosis/management*. Philadelphia: Saunders, 2002: 155—163.
6. *Anvari M., Allen C.* Postprandial bloating after laparoscopic Nissen fundoplication. *Can J Surg* 2001; 44: 440—444.
7. *Fordtran J. S., Walsh J. H.* Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating: Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *J Clin Invest* 1973; 52: 645—657.
8. *Rune S. J.* Acid-base parameters of duodenal contents in man. *Gastroenterology* 1972; 62: 533—539.
9. *Vanner S.* The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut* 2008; 57: 1315—1321.
10. *Simren M., Stotzer P. O.* Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55: 297—303.
11. *Levitt M. D.* Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 122—127.
12. *Vesa T. H., Marteau P., Zidi S., Briet F., Pochart P., Rambaud J. C.* Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing *Lactobacillus acidophilus* and bifidobacteria in lactose maldigesters — is bacterial lactase important? *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 730—733.

13. *Nwinuka N.M., Abbey B.W., Ayalogu E.O.* Effect of processing on flatus producing oligosaccharides in cowpea (*Vigna unguiculata*) and the tropical African yam bean (*Sphenostylis stenocarpa*). *Plant Foods Hum Nutr* 1997; 51: 209–218.
14. *Dianese R., Serra J., Azpiroz F., Malagelada J.R.* Effects of physical activity on intestinal gas transit and evacuation in healthy subjects. *Am J Med* 2004; 116: 536–540.
15. *Tomlin J., Lewis C., Read N.W.* Investigation of normal flatus production in healthy volunteers. *Gut* 1991; 32: 665–669.
16. *Levitt M.D., Furne J., Olsson S.* Relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production. *Ann Intern Med* 1996; 124: 422–424.
17. *Steggerda F.R.* Gastrointestinal gas following food consumption. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 150: 57–66.
18. *Bond J.H., Engel R.R., Levitt M.D.* Factors influencing pulmonary methane excretion in man. *J Exp Med* 1971; 133: 572–588.
19. *Moore J.G., Jessap L.D., Osborne D.N.* A gas chromatographic and mass spectrometric analysis of the odor of human feces. *Gastroenterology* 1987; 93: 1321–1329.
20. *Levitt M.D., Furne J., Springfield J., Suarez F., DeMaster E.* Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa. *J Clin Invest* 1999; 104: 1107–1114.
21. *Suarez F., Springfield J., Furne J. et al.* Differentiation of mouth versus gut as site of origin of odoriferous breath gases after garlic ingestion. *Am J Physiol* 1999; 39: 425–430.
22. *Thompson W.G., Longstreth G., Drossman D.A.* Functional bowel disorders in functional abdominal pain. In: Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.J. et al. (eds). *The functional gastrointestinal disorders*. 2nd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2000: 351–432.
23. *Simren M.* Bloating and abdominal distention: not so poorly understood anymore! *Gastroenterology* 2009; 136: 1487–1505.
24. *Azpiroz F., Malagelada J.-R.* Abdominal bloating. *Gastroenterology* 2005; 129: 1060–1078.
25. *Accarino A., Perez F., Azpiroz F., Quiroga S., Malagelada J.R.* Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; 136: 1544–1551.
26. *Friis H., Bode S., Rumessen J.J. et al.* Effect of simethicone on lactulose-induced H₂ production and gastrointestinal symptoms. *Digestion* 1991; 49: 227–230.
27. *Hall G.H.Jr., Thompson H., Strother A.* Effects of orally administered activated charcoal on intestinal gas. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 192–196.
28. *Potter T., Ellis C., Levitt M.D.* Activated charcoal: *In vivo* and *in vitro* studies of effect on gas formation. *Gastroenterology* 1985; 88: 620–624.
29. *Caldarella M., Serra J., Azpiroz F.* Stimulation of internal gas propulsion is the key to treat gas retention in functional patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 138A.
30. *Suarez F.L., Springfield J.R., Levitt M.D.* Identification of gases responsible for the odor of human flatus and evaluation of a device purported to reduce this odor. *Gut* 1998; 43: 100–104.
31. *Suarez F.L., Furne J.K., Springfield J., Levitt M.D.* Bismuth subsalicylate markedly decreases hydrogen sulfide release in the human colon. *Gastroenterology* 1998; 114: 923–929.
32. *Carter H.G.* Explosions in the colon during electrodesiccation of polyps. *Am J Surg* 1952; 84: 514–517.
33. *Bigard M.A., Gaucher P., Lasalle C.* Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1979; 77: 1307–1310.
34. *Gillon J., Tadesse K., Logan R.F.A. et al.* Breath hydrogen in pneumatosis cystoides intestinalis. *Gut* 1979; 20: 1008–1011.
35. *Levitt M.D., Olsson S.* Pneumatosis cystoides intestinalis and high breath H₂ excretion: Insights into the role of H₂ in this condition. *Gastroenterology* 1995; 108: 1560–1565.
36. *Forgacs P., Wright P.H., Wyatt A.P.* Treatment of intestinal gas cysts by oxygen breathing. *Lancet* 1973; 1: 579–582.

Особенности диагностики болезней тонкой кишки

Д.м.н. Е.А. САБЕЛЬНИКОВА*, д.м.н. Л.М. КРУМС

Московский клинический научно-практический центр

Peculiarities of diagnostics of small intestine pathology

E.A. SABEL'NIKOVA, L.M. KRUMS

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre, Moscow

Несмотря на широкое распространение заболеваний гастроэнтерологического профиля, болезни тонкой кишки остаются неизвестными практическим врачам. Трудности диагностики заболеваний тонкой кишки объясняются особенностями расположения органа, почти недоступного для исследований, и схожестью клинических синдромов. Общими клиническими синдромами для заболеваний тонкой кишки являются хроническая диарея, синдром нарушенного всасывания и синдром эксудативной энтеропатии. Установление правильного диагноза возможно при комплексном подходе с использованием лабораторно-инструментальных методов, наиболее информативных для каждого заболевания. Важную роль для выявления заболеваний тонкой кишки играет тщательный сбор жалоб и анамнеза, а также объективный осмотр. Среди лабораторных методов большое значение придается иммунологическим исследованиям, позволяющим заподозрить некоторые болезни еще до выраженных клинических проявлений. Ведущую роль в диагностике заболеваний тонкой кишки играют эндоскопические методы с забором биопсийного материала слизистой оболочки тонкой кишки и гистологическим исследованием биоптата. Современные видеондоскопические методики успешно применяются для выявления онкологических заболеваний тонкой кишки, что особенно важно для их ранней диагностики.

Ключевые слова: болезни тонкой кишки, целиакия, амилоидоз кишечника, болезнь Уиппла.

Diseases of small intestine remain virtually unknown to the general practitioners despite the high prevalence of this gastroenterological pathology. The difficulties encountered in diagnostics of small intestine pathology are attributable to the peculiarities of localization of the small intestine that make it almost inaccessible for the investigation. Moreover, these disorders have clinical symptoms that are very similar to the manifestations of other diseases. The common clinical syndromes of small intestine pathology include chronic diarrhea, malabsorption syndrome, and exudative enteropathy syndrome. Correct diagnosis of these disorders is possible on condition of the comprehensive approach with the application of laboratory and instrumental methods highly informative for a given disease. Of special importance for correct diagnostics of intestine pathology is the thorough collection of subjective complaints, analysis of medical histories, and objective investigations. The immunological methods play the leading role in the laboratory studies because they allow to recognize the presence of the disease before its clinical manifestations become apparent. The endoscopic techniques provide the efficacious tool for diagnostics of small intestine pathology especially if they are applied in combination with the collection of biopsies of intestinal mucosa and their histological studies. The up-to-date videoendoscopic techniques are successfully employed to detect oncological diseases of the small intestine and thereby facilitate their early diagnostics.

Key words: small intestine pathology, celiac disease, intestinal amyloidosis, Whipple's disease.

В настоящее время, несмотря на широкое распространение заболеваний гастроэнтерологического профиля, болезни тонкой кишки (ТК) остаются неизвестны практическим врачам. Некоторые из этих заболеваний встречаются достаточно часто, другие — крайне редко. Однако знание клинической картины этих заболеваний и методов терапии могут во многих случаях вылечить больного или облегчить его состояние и продлить жизнь.

Болезни тонкой кишки характеризуются специфическими морфологическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) разной степени выраженности. В большинстве случаев болезни ТК имеют тяжелое, часто прогрессирующее течение. За 1973—2013 гг. в отделении патологии кишечника Центрального научно-исследователь-

ского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) наблюдались 1168 больных с разными заболеваниями ТК (см. таблицу).

Характерными для заболеваний ТК являлись хроническая диарея, синдром нарушенного всасывания (СНВ) и синдром эксудативной энтеропатии.

СНВ является показателем декомпенсации пищеварительно-транспортной функции ТК. Степень ее выраженности может изменяться в сторону уменьшения под влиянием лечения или увеличиваться при неадекватной терапии или ее отсутствии. Синдром мальабсорбции является ведущим в клинической картине болезней ТК.

*e-mail: sabelnikova_e_a@mail.ru

Количество больных с заболеваниями ТК, наблюдавшихся в ЦНИИГ в 1993—2013 гг.

Нозологическая форма	Число больных	Женщины	Мужчины
Глютеновая энтеропатия (целиакия)	852	634	218
ОВГГГ	28	17	11
Болезнь Уиппла	11	5	6
Амилоидоз кишечника	4	2	2
Гипогаμμαглобулинемическая спру	3	2	1
Эозинофильный гастроэнтерит	4	—	4
Кишечная лимфангиоэктазия	2	2	—
Туберкулезный илеотифлит	3	—	3
Коллагеновая спру	1	1	—
Эрозивно-язвенный еюноилеит	1	1	—
Болезнь тяжелых цепей-α	1	—	1
Болезнь Крона тонкой кишки	62	34	28
Иерсиниозный илеит	152	75	77
Синдром Пейц—Егерса	2	2	—
Лимфома тонкой кишки	22	8	14
Аденокарцинома тонкой кишки	6	4	2
Интестинальная псевдообструкция	3	—	3
Полипоз тонкой кишки	2	2	—
Дивертикулез тонкой кишки	6	3	3
Кишечная ангиодисплазия	3	3	—
Всего	1168	795	373

Примечание. ОВГГГ — общая переменная гипогаμμαглобулинемия.

Выделяют 3 степени тяжести СНВ [1].

I степень. Нарушение абсорбции проявляется в основном уменьшением массы тела (не более 5—10 кг), снижением работоспособности, общей слабостью, симптомами витаминной недостаточности, положительным симптомом «мышечного валика» (показатель повышения нервно-мышечной возбудимости, обусловленный дефицитом кальция).

II степень. Чаще наблюдается более значительный дефицит массы тела (у 50% больных более 10 кг), выраженные симптомы гиповитаминозов, электролитных нарушений (дефицит калия, кальция), гипохромная анемия, у части больных — гипофункция эндокринных желез, главным образом половых.

III степень. Дефицит массы тела более 10 кг у подавляющего большинства больных. У всех больных выраженные симптомы полигиповитаминозов, нарушений водно-электролитного обмена (гипокалиемия, гипокальциемия, судороги, в части случаев — остеопения, остеопороз), анемия, гипоферремия, гипопропротеинемия, гипопропротеинемические отеки, дисфункция эндокринной системы (полигландулярная недостаточность).

При ряде патологических состояний отмечены повышенные потери плазменных белков в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) — синдром экссудативной энтеропатии. Он характеризуется снижением уровня белка в сыворотке плазмы (нередко до 30—40%) прежде всего за счет снижения уровня альбумина. Этот синдром отличается от СНВ тем, что при резком нарушении белкового обмена (гипопротеи-

немия, часто гипопропротеинемические отеки) почти не выявляются нарушения других видов обмена веществ.

Методы диагностики хронических заболеваний кишечника

Анамнез

При сборе жалоб прежде всего следует обратить внимание на характер стула. При хронических заболеваниях ТК чаще всего отмечаются поносы (важно учитывать не только частоту стула, но и его суточное количество). В большинстве случаев при хронических заболеваниях ТК наблюдается полифекалия с выраженной стеатореей. При этом стул бывает не только в дневное, но и в ночное время. Полифекалия со стеатореей наиболее характерна для больных целиакией, кишечной лимфангиоэктазией, общей переменной гипогаμμαглобулинемией (ОВГГГ).

Видимая на глаз перистальтика нередко наблюдается при динамической кишечной непроходимости у больных целиакией и ОВГГГ. Хроническая частичная кишечная непроходимость развивается чаще всего в результате стенозирования участка ТК — при органическом поражении опухолевым процессом, болезни Крона.

При сборе анамнеза необходимо уточнить время появления первых клинических симптомов — с раннего детства (при типичной целиакии, первичной лимфангиоэктазии), у женщин (связь с гинекологическим анамнезом: обострения, связанные с бере-

менностью, послеродовым периодом, что характерно для целиакии). Важно уточнить наличие в анамнезе повторных инфекционных заболеваний (хронического бронхита, пневмонии, гайморитов, отитов), что характерно для иммунологической недостаточности (ОВГГГ).

Объективное обследование

При обследовании брюшной полости у больных с СНВ I и II степени тяжести относительно редко можно заподозрить поражение ТК. Иногда отмечается вздутие живота вокруг пупка (симптом опрокинутого горшка). При пальпации чаще всего определяется шум плеска и урчания в слепой кишке (симптом Образцова).

У больных с тяжелыми нарушениями всасывания в тонкой кишке (при СНВ III степени тяжести) живот часто увеличен, вздут, распластан в форме «лягушачьего».

При пальпации создается ощущение «тестоватости», наполненности брюшной полости. Плеск и урчание при пальпации определяются не только в слепой, но и в петлях ТК. СНВ I степени тяжести объективно может выражаться только потерей массы тела. При объективном осмотре можно обнаружить сухость и шелушение кожи, изменение ее окраски (грязновато-серый оттенок, пигментные пятна на лице, пигментацию рук, кистей, лица и шеи, диффузную пигментацию кожных покровов, особенно выраженную в местах воздействия света и трения). В углах рта, реже — за ушами и у крыльев носа могут появиться мокнувшие трещины. Ногти становятся тусклыми, истонченными, с поперечной исчерченностью, расслаиваются, иногда принимают форму «часовых стекол». Отмечается утолщение концевых фаланг на кистях рук (симптом «барабанных пальцев»).

Могут появляться симптомы повышенной кровоточивости в виде петехиальных или подкожных кровоизлияний (носовых, из десен, маточных, гематурии, желудочно-кишечных). Изменяется язык. Он может быть рыхлым, отечным с отпечатками зубов по краям. В других случаях может наступать атрофия сосочков и тогда язык становится гладким, как бы полированным, иногда малиново-красного цвета.

Часто возникает повышенная нервно-мышечная возбудимость, которая выявляется положительным симптомом «мышечного валика» (судорожное сокращение двуглавой мышцы плеча при раздражении ее щипком или поколачиванием). При гипопроteinемии (СНВ III степени тяжести) могут появиться отеки голеней, стоп, бедер, передней брюшной стенки. Наиболее выраженные отеки, возникающие раньше других клинических проявлений СНВ, наблюдаются при синдроме экссудативной энтеропатии. Часто у больных отмечается выраженная гипотония [2].

Лабораторные методы, характеризующие нарушения обмена веществ в организме

При заболеваниях ТК важное значение имеет уровень гемоглобина крови. Для целиакии характерно развитие железодефицитной анемии. Некоторые заболевания ТК могут осложниться кровопотерями (язвенный еюноилеит, кишечная ангиодисплазия). При тяжелых формах синдрома мальабсорбции часто развивается смешанная анемия (В₁₂-фолиево-железодефицитная).

Биохимические исследования крови выявляют отклонения от нормы только у больных СНВ II—III степени тяжести. Может наблюдаться гипопроteinемия за счет гипоальбуминемии, гипохолестеринемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипомгнеземия, гипоферремия.

У больных с СНВ II и III степени тяжести проводится определение иммуноглобулинов всех классов с целью диагностики ОВГГГ или изолированного дефицита IgA, а также определяются антитела к глиадину, эндомизию, тканевой трансклутаминазе, деамидированному пептиду глиадина класса IgA для выявления больных с предполагаемой целиакией [3]. При болезни тяжелых α-цепей (средиземноморская лимфома) уже на ранней стадии обнаруживается патологический IgA, молекулы которого состоят только из тяжелых α-цепей.

Важное диагностическое значение имеет определение суточного количества кала. В норме оно не превышает 200—300 г., а при заболеваниях ТК оно нередко составляет 1000—1500 г/сут.

При подозрении на глистную или паразитарную инвазию проводятся повторные анализы кала на яйца простейших и яйца глистов. Важное диагностическое значение имеет определение кровопотерь через ЖКТ, в связи с чем необходимо повторное исследование кала на наличие кровяного пигмента.

Микроскопическое изучение непереваренных остатков пищи в кале, как правило, недостаточно информативно. Однако необходимо обращать внимание на наличие в кале непереваренного жира, большого количества жирных кислот, что может косвенно свидетельствовать о нарушении переваривания и всасывания липидов.

Эндоскопическое исследование тонкой кишки

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с последующим морфологическим изучением биоптатов слизистой оболочки используется в диагностике больных целиакией, болезнью Уиппла, кишечной лимфангиоэктазией, общим вариабельным иммунодефицитом. Колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки применяется для диагностики болезни Крона подвздошной кишки, туберкулезного илеотифлита, иерсиниоза.

Капсульная эндоскопия — современный метод исследования органов ЖКТ, позволяющий визуализировать области кишечника, недоступные для традиционных методов гастро- и колоноскопии. Применяется при кровотечении для выявления источника кровотечения, диагностики болезни Крона ТК, лимфомы.

Двухбаллонная энтероскопия позволяет обследовать глубоко участки тонкой кишки и при необходимости взять биопсию СОТК. Данный метод эндоскопического исследования используется для определения источника кровотечения, диагностики болезни Крона, опухолей ТК или уточнения характера аномалий развития ТК, выявленных при рентгенологическом исследовании.

Рентгенологическое исследование ТК

Несмотря на все более широкое распространение двухбаллонной эндоскопии, видеокапсулы, компьютерной томографии- и магнитно-резонансной энтерографии, обычное рентгенологическое исследование ТК (изучение прохождения бариевой взвеси после приема ее перорально от поступления в двенадцатиперстную кишку до заполнения илеоцекальной области) является информативным методом с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет оценить функциональное состояние ТК (тонус, перистальтика, скорость и характер заполнения), выявить кишечную гиперсекрецию, оценить состояние слизистой оболочки. Эти изменения неспецифичны и дополняют клиническое представление о степени тяжести поражения ТК и протяженности изменений.

При нетяжелых поражениях ТК наблюдаются дискинезии — гипо-, гипермоторная или гипергипомоторная. Нарушения тонуса наблюдаются реже и проявляются в неравномерности заполнения ТК барием, регионарной гипотонии или спазмах. У тяжелых больных в части случаев при выраженных изменениях тонуса и кишечной гиперсекреции обнаруживаются горизонтальные уровни жидкости и газа в отдельных кишечных петлях.

Изменения рельефа слизистой оболочки характеризуются стойкой деформацией в виде грубых, широких складок Керкрина (результат тотального отека и набухания слизистого и подслизистого слоев), а также неравномерными скоплениями бария между измененными складками слизистой оболочки после опорожнения кишки. Эти изменения при всех заболеваниях наиболее выражены в периоды обострения и постепенно могут исчезать при длительной стойкой ремиссии.

При подозрении на органическое поражение ТК необходимо дополнительно изучить рентгенологические изменения в ТК в условиях зондовой энтерографии.

Методика *зондовой энтерографии* заключается во введении зонда с установлением оливы за дуоде-

нальным изгибом в проксимальной петле тощей кишки. Через зонд, в положении больного на спине, постепенно вводят около 600—800 мл бариевой взвеси. Затем для получения картины двойного контрастирования через зонд вводят 400—800 мл воздуха. Для обеспечения искусственной гипотонии ТК в плане дифференциальной диагностики органических изменений и функциональных стриктур внутривенно вводят 2 мл атропина или метацина. Для достижения гипотонии кишки и открытия илеоцекального клапана в ряде случаев используют сублингвальный прием 2—3 таблеток аэрона за 20 мин до начала исследования.

Зондовая энтерография производится при подозрении на опухоли, лимфогранулематоз, лимфомы кишечника и лимфатических желез брюшной полости (мезентериальных, забрюшинных), болезнь Крона, туберкулезный илеотифлит, целиакию, болезнь Уиппла, кишечную лимфангиоэктазию. В этих случаях рентгенологический метод позволяет выявить органические стенозы, внутрисветные образования, стойкую деформацию отдельных участков кишки, грубые изменения слизистой оболочки, гиперплазию лимфоидных элементов подслизистого слоя. Полицикличность контуров кишки является косвенным признаком увеличения лимфатических узлов. Тяжелое поражение верхних отделов ТК и отсутствие изменений в подвздошной кишке значительно чаще, чем при других заболеваниях, встречается при целиакии.

При опухолях ТК рентгенологически наблюдаются дефекты наполнения, инвагинации, циркулярное сужение просвета кишки, деформация рельефа слизистой оболочки, ригидность тени стенок кишки и самой опухоли. У больных с лимфомами кишка имеет полицикличные контуры за счет сдавливания извне увеличенными лимфатическими узлами [4, 5]. Однако увеличение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов при лимфомах и других новообразованиях кишечника чаще выявляется при проведении компьютерной томографии.

Ультразвуковое исследование кишечника

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ТК проводится через 4 ч после приема пищи. Применяется при подозрении на новообразование, болезнь Крона. Позволяет выявить очаговое или диффузное утолщение стенок ТК, патологическое сужение просвета, псевдополипоз, характерные для болезни Крона. Этот метод диагностики помогает обнаружить онкологическую патологию на ранних стадиях заболевания.

Морфологическое исследование СОТК

Морфологическое исследование биоптатов СОТК проводится всем больным с синдромом нарушенного всасывания и синдромом экссудативной

энтеропатии при подозрении на наличие целиакии, болезни Уиппла, кишечной лимфангиоэктазии, ОВГГГ, эозинофильного гастроэнтерита с целью уточнения диагноза. Интестиноскопию, двухбаллонную энтероскопию с прицельной биопсией используют для морфологического исследования биоптатов при подозрении на опухоли ТК, болезнь Крона ТК.

Морфологическое исследование при целиакии является «золотым стандартом». Патологические изменения в СОТК могут изменяться в больших пределах: от минимальной энтеропатии с высоким числом межэпителиальных лимфоцитов до типичной для целиакии плоской поверхности, пронизанной глубокими криптами.

Стандартом оценки степени выраженности патологических изменений в СОТК и их динамики на фоне терапии считается гистологическое исследование в соответствии с классификацией Marsh—Oberhuber, согласно которой выделяют 4 стадии заболевания [6].

Диагноз коллагеновой спру ставится на основании гистологического исследования СОТК, которая атрофична, а под мембраной энтероцитов образуется массивный слой коллагена, усугубляющий нарушение всасывания в ТК.

При болезни Уиппла в СОТК обнаруживаются макрофаги с крупными гранулами в цитоплазме — так называемые ШИК-положительные или PAS-положительные макрофаги. Такие же макрофаги выявляются в мезентериальных лимфатических узлах. При электронной микроскопии внутри макрофагов определяются микроорганизмы — *Tropheryma whippelii* [7]. После лечения антибиотиками в фазе стойкой ремиссии они исчезают, а при обострении вновь появляются.

При амилоидозе в СОТК отмечается отложение гомогенных масс в стенке мелких сосудов и собственной пластинке с положительной окраской на конго красный и положительной реакцией на амилоид. Амилоид выявляется под поляризационным микроскопом [8].

При кишечной лимфангиоэктазии в СОТК выявляется расширение лимфатических сосудов в сли-

зистом и подслизистом слоях ТК. Стенка мезентериальных лимфатических сосудов утолщена, их мышечный слой гипертрофирован. Расширенные лимфатические сосуды имеют вид кавернозных образований в подслизистом слое ТК, иногда имеющих форму «озер», заполненных густой лимфой. Признаки атрофии СОТК не выявляются.

Одной из форм ОВГГГ является гипогаммаглобулинемическая спру, при которой симптомы ОВГГГ сочетаются с симптомами целиакии. Заболевание встречается редко. Наряду с симптомами, характерными для общей вариабельной гипогаммаглобулинемии, имеются выраженные желудочно-кишечные нарушения. При изучении морфологической структуры СОТК, наряду с отсутствием плазматических клеток, характерных для ОВГГГ, выявляется атрофия, подобная имеющейся при целиакии [9].

Для диагностики болезни Крона, как правило, используют гистологическое исследование операционного материала, так как биопсия не всегда позволяет правильно установить диагноз. Гистологическое исследование операционного материала при болезни Крона выявляет поражение всех слоев стенки кишки. Наиболее характерны отек и гиперплазия лимфоидных элементов в виде фолликулов в подслизистом слое. Более чем в половине случаев удается обнаружить гранулемы, состоящие из гигантских клеток Пирогова—Лангханса, окруженных поясом из лимфоцитов, не имеющих четких границ. Могут обнаруживаться язвы, интрамуральные абсцессы, инфильтрация всех слоев мышечной стенки плазматическими клетками и фибробластами.

Таким образом, трудности диагностики заболеваний тонкой кишки во многом объясняются особенностями расположения органа, почти недоступного для исследований, и схожестью клинических синдромов. Установление правильного диагноза возможно при назначении наиболее информативных для каждого заболевания лабораторно-инструментальных методов диагностики. Применение подобного клинического подхода позволяет распознать большинство болезней ТК в обычном гастроэнтерологическом отделении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинов А.С., Екисенина Н.И., Круме Л.М., Сиваш Э.С., Курочкина О.К., Гудкова Р.Б. Диагностика и лечение хронических заболеваний тонкой кишки. Методические рекомендации. М 1984; 48.
2. Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. М: Медицина 2000; 613.
3. Ankelo M., Kleimola V., Simell S. Antibody responses to deamidated gliadin peptide show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing coeliac disease. Clin Exp Immunol 2007; 150 (2): 285—293.
4. Сиваш Э.С. Клинико-рентгенологическая картина тонкой кишки при синдроме нарушенной абсорбции (СНВ). Рос гастроэнтерол журн 1997; 4: 123.
5. Сиваш Э.С. Рентгенологическое исследование тонкой кишки при синдроме мальабсорбции. Тезисы докладов Российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия бронхолегочной системы и ЖКТ». М, 1998; 101—104.
6. Marsh M.N., Grove P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity Baillieres. Clin Gastroenterology 1995; 9: 273—293.
7. Dully F., Altwegg M. Whipple Disease and «Tropheryma whippelii». Clin Microbiol Rev 2001; 14 (3): 561—583.
8. Hokama A., Kishimoto K., Nakamoto M., Kobashigawa C., Hirata T., Kinjo N., Kinjo F., Kato S., Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. World J Gastrointest Endosc 2011; 3 (8): 157—161.
9. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М: Трилада-Х, 1998; 496.

Терапевтические аспекты дивертикулярной болезни толстой кишки

С.В. ЛЕВЧЕНКО

Кафедра терапии, гериатрии и профилактики ФПДО «Московский государственный медико-стоматологический университет»

The therapeutic aspects of colonic diverticular disease

S.V. LEVCHENKO

Department of Therapy, Geriatrics and Prophylaxis, Faculty of Post-Graduate Education, Moscow State Medical Stomatological University

Представлены результаты исследования, состоящего из двух этапов. Первый этап включал ретроспективный анализ 3681 рентгенологического исследования толстой кишки, проведенного в 2002—2004 г. для определения структуры заболеваний толстой кишки и выявления гендерных отличий. На втором этапе проспективное исследование заключалось в динамическом наблюдении за 486 больными с дивертикулярной болезнью в 2003—2012 гг. Проводилась оценка динамики жалоб, качества жизни, особенностей клинической картины, неоднократное повторное рентгенологическое и/или эндоскопическое исследование с количественной оценкой числа и размеров дивертикулов, характера изменений слизистой оболочки толстой кишки, сопоставление результатов рентгенологического исследования толстой кишки с эндоскопическим методом оценки осложнений. На основании полученных результатов исследования выделены два основных клинко-морфологических варианта течения неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни (ДБ) толстой кишки: СРК-подобный и ДБ толстой кишки с ишемическим компонентом. Эти варианты различаются по характеристикам болевого синдрома, наличию сопутствующих заболеваний, показателям качества жизни, результатам морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Высказано предположение о разных этиопатогенетических факторах развития каждого варианта дивертикулярной болезни толстой кишки, влияющих на прогноз заболевания и выбор патогенетической терапии.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, распространенность, особенности болевого синдрома, качество жизни.

Reported in this paper are the results of a two-step study. Stage 1 included the retrospective analysis of 3,681 X-ray examinations of the colon carried out between 2002 and 2004 with the purpose of elucidating the structure of colonic diseases and detection of gender-specific differences between them. Stage 2 was the retrospective evaluation of the results of the follow-up observations of 486 patients presenting with colonic diverticular disease. The parameters estimated included dynamics of the patients' subjective complaints, the quality of life, individual clinical features, multiple X-ray and/or endoscopic studies with the quantitative assessment of the number and characteristics of the diverticles, and changes in the intestinal mucosa. In addition, the results of X-ray and endoscopic examination of the colon were compared and complication detected. The data obtained made it possible to distinguish between two main clinico-morphological variants of the development of uncomplicated symptomatic colonic diverticular disease (DD), namely the condition reminiscent of irritated bowel syndrome and colonic diverticular disease with an ischemic component. These variants are different in the severity of pain syndrome, the presence or absence of concomitant diseases, the quality of life, and the results of morphological investigations of mucosal biopsies from the colon. The authors hypothesize that the development of each variant of colonic diverticular disease is governed by different etiological factors that should be taken into consideration for making a prognosis and the choice of pathogenetic therapy.

Key words: colonic diverticular disease, prevalence, characteristics of pain syndrome, quality of life.

Дивертикулярная болезнь (ДБ) прочно входит в пятерку заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где прямые и косвенные затраты на оказание помощи больным наиболее дорого обходятся обществу. Тем не менее, как и раньше, мы не имели достаточных знаний об этиологии и патогенезе ДБ толстой кишки (ТК). В развитых странах затраты на лечение осложненной ДБ ТК остаются очень высокими. Истинная распространенность ДБ неизвестна, поскольку крупных эпидемиологических исследований не проводилось. Однако результаты небольших исследований как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что частота встречаемости дивертикулов ободочной киш-

ки в общей структуре заболеваний кишечника составила 16—20%, а в старших возрастных группах — до 60% [1—3].

Среди причин, предрасполагающих к развитию ДБ ободочной кишки, самой главной называют изменение рациона питания в западных странах с низким потреблением пищевых волокон. Однако продемонстрировано, что диеты, обогащенные пищевыми волокнами, мало отличаются от плацебо [4—6]. Помимо неправильного питания (ограничение растительной пищи, уменьшение потребления

e-mail: sv_levchenko@list.ru

жидкости) [7—9] объяснением высокой частоты ДБ и запоров у людей пожилого и старческого возраста может служить совокупность таких этиологических факторов, как малая физическая активность [10], гипотония или атония кишечника [11, 12], увеличение числа аутоиммунных реакций, связанных с ослаблением супрессорной функции тимуса [13], обменно-дистрофические нарушения генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани [14, 15] и др. При этом разные этиологические и патогенетические факторы оказываются взаимосвязанными и взаимооттощающими. Так, малое количество пищевых волокон неизбежно ведет к нарушению кишечной флоры, а кишечный дисбактериоз является диагностически значимым критерием дивертикулита и достоверно ассоциирован с абдоминальными болями [16, 17]. Такие факторы, как избыточный бактериальный рост, муколизис, повышенная выработка внутрипросветных токсинов и антигенов вторичны по отношению к каловому стазу и связанной с этим ишемией слизистой оболочки. Эти факторы играют важную роль в генезе дивертикулярного колита, формы которого очень вариабельны. Описаны разные варианты: от минимально выраженного аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке с лимфоидной инфильтрацией, множественными вакуолями в каемчатых энтероцитах, активацией макрофагов и плазматических клеток [17, 18], до колита с морфологической картиной, подобной изменениям при болезни Крона (БК) [19, 20] или язвенного колита (ЯК) [21, 22].

Однако нельзя забывать, что у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с недостаточностью кровообращения, гипертонической болезнью (ГБ) и распространенным атеросклерозом, довольно часто выявляется ишемический колит (ИК) [23], который представляет собой форму циркуляторно-гипоксического поражения кишечника и характеризуется структурными изменениями слизистой оболочки и других слоев ТК [24, 25]. При этом изменения со стороны кишки, как и остальных отделов ЖКТ, зависят не от нозологической формы заболевания, а от стадии и длительности недостаточности кровообращения [26, 27].

В доступной нам литературе мы не встретили данных о сопутствующей патологии, такой как дислиппротеидемия, сахарный диабет, гипотиреоз, влияющей на состояние сосудов и микроциркуляцию ТК в качестве фактора риска развития ДБ.

Учитывая имеющиеся нерешенные проблемы в патогенезе ДБ ТК и высокий процент осложнений, возникла необходимость дальнейшего его изучения. В связи с этим целью нашей работы стало улучшение диагностики и оптимизация лечения неосложненной ДБ ТК путем выделения клинико-морфоло-

гических вариантов и разработки патогенетически обоснованных вариантов лечения для снижения частоты обострений.

Материалы и методы

В исследование вошли результаты обследования 1430 больных ДБ, находившихся на лечении в Центральном научно-исследовательском институте в период 2003—2012 гг. Исследование состояло из двух этапов.

Первый этап включал ретроспективный анализ 3681 рентгенологического исследования ТК, проведенного в 2002—2004 гг., для определения структуры заболеваний ТК и выявления гендерных отличий.

Кроме того, для углубленного ретроспективного анализа произвольно было отобрано 300 историй болезни и рентгенологических снимков за 2001—2002 гг. Подробно изучали следующий спектр вопросов:

- повод для госпитализации;
- уточнение количества больных с впервые выявленным дивертикулезом (в том числе и бессимптомным);
- распределение дивертикулов по локализации в разных отделах ТК;
- наличие специфических жалоб;
- сопоставление результатов рентгенологического исследования ТК с эндоскопическим методом (особенно в оценке осложнений);
- сопутствующие заболевания с акцентом на признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (желчнокаменная болезнь, дивертикулез других отделов ЖКТ, кисты паренхиматозных органов, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, триада Сейнта, ИБС, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, геморрой, варикозная болезнь нижних конечностей).

Дополнительно для оценки ДБ как фактора риска развития новообразований изучали 1794 протокола эндоскопического исследования ТК за 2009 г. В целом и в каждой возрастной группе (до 39 лет, 40—49 лет, 50—59 лет, 60—69 лет, 70—79 лет, 80 лет и старше) оценивали и сопоставляли количество больных с дивертикулезом, полипами и раком ТК и сочетанием дивертикулеза и новообразований (полипы+рак).

На втором этапе проводили проспективное исследование (из числа больных, пролеченных в ЦНИИГ в 2003—2011 гг.). Общее количество обследованных и пролеченных больных составило 486 человек.

Изучали динамику жалоб в зависимости от проведенного лечения, проводили неоднократное повторное рентгенологическое и/или эндоскопическое исследование. Изучали моторную (сократительную) активность ТК.

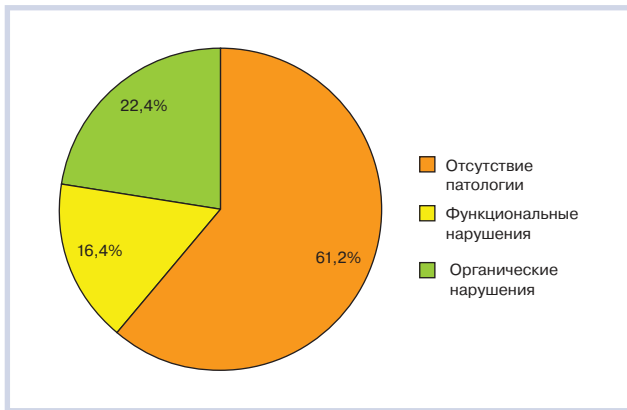


Рис. 1. Частота встречаемости патологических изменений в толстой кишке, выявленных при рентгенологическом исследовании в 2002—2004 гг. (n=3681).

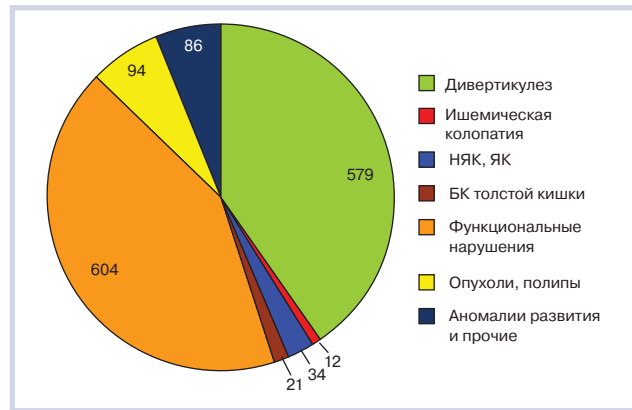


Рис. 2. Структура заболеваний толстой кишки, выявленных при рентгенологическом исследовании в 2002—2004 гг. (n=1430).

Для выявления факторов риска развития ДБ и факторов ее прогрессирования была сформирована сопоставимая по полу и возрасту группа для длительного наблюдения (156 больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами), рассчитывался процент больных со сформированными дивертикулами за 5-летний срок наблюдения, выявлялись провоцирующие факторы формирования дивертикулёзов (хронический запор с повышением внутрикишечного давления, тип питания и др.).

Качество жизни (КЖ) оценивали с использованием опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) [28]. Так как показатели опросника существенно различаются в зависимости от пола и возраста опрошенных, полученные результаты сравнивали со значениями стандартизованных показателей опросника в соответствии с возрастом и полом пациентов по итогам многоцентрового исследования КЖ «Мираж» (3400 респондентов и 5 центров ВФ, 2005 г.) [29]. Перед подсчетом показателей 8 шкал проводилась перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ), затем для получения значений каждой шкалы — суммирование перекодированных ответов согласно методике руководства по применению SF-36. Референтная база популяционных значений стандартизованных показателей опросника SF-36 позволяет сравнивать КЖ пациентов с разными заболеваниями в соответствии с их возрастом и полом, а также оценивать эффективность терапии при проведении научных исследований [30].

При наличии письменного информированного согласия больного получали биоптат из неизменной слизистой оболочки вблизи устья дивертикула и проводили морфологическое исследование.

Результаты

За 2002—2004 гг. в ЦНИИГ проведено 3681 рентгенологическое исследование ТК с контрастной клизмой. У 2 253 (61,2%) больных патологии не выявлено. В 16,4% случаев обнаружены функциональные нарушения в виде гипомоторной дискинезии, дискинезии по смешанному типу, недостаточности баугиниевой заслонки (рис. 1). У 1430 больных с диагностированными органическими или функциональными изменениями проведено изучение спектра выявленных нарушений (рис. 2). Самой частой патологией, выявляемой при рентгенологическом исследовании ТК, обнаружена ДБ ТК. Она диагностировалась в 6 раз чаще, чем новообразования (в том числе и полипы диаметром от 5 мм и более, для которых чувствительность рентгенологического метода составляет 85—92%) и аномалии развития кишки, самой распространенной из которых была долихосигма (среди других долихоколон, *coecum mobile* и др.).

Дивертикулёз выявлен у 579 больных, что составило 15,72% от числа всех обследованных и 70,2% — от общего количества больных с выявленной органической патологией. Среди пациентов преобладали женщины (71%). Средний возраст обследованных составил $67 \pm 5,8$ года. По локализации дивертикулёзов тотальный дивертикулёз (поражение 3 и более отделов ободочной кишки) обнаружен в 94 случаях, изолированное поражение восходящей ободочной кишки — в 2. От общего количества больных с дивертикулёзами это составило 16,2 и 0,34% соответственно. В оставшихся 83,46% случаев дивертикулёзы локализовались в дистальном отделе нисходящей ободочной кишки и сегмовидной кишке. У $\frac{1}{3}$ больных (27,9%) диагноз дивертикулёза ободочной кишки установлен впервые (предварительный клинический диагноз: синдром раздраженного кишечника).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика

Признак	Дивертикулез		Синдром раздраженной кишки (СРК)	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	126	25,9	30	19,2
Женщины	360	74,1	126	80,7
Средний возраст, годы	64,6±4,7		55,8±7,3	
Распределение по возрасту, годы:				
до 39	12	2,47	20	12,8%
40—49	23	4,73	47	30,1
50—59	59	12,1	72	46,2
60—69	196	40,3	17	10,9
70—79	157	32,3	0	0
не менее 80	39	8,0	0	0
Сопутствующие заболевания:				
ГБ	298	61,3	74	47,4
ИБС, недостаточность кровообращения 1—2 ст.	124	25,5	18	11,5
острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения	78	16,1	9	5,7
цереброваскулярная болезнь	171	35,2	36	23,1
ожирение	254	52,3	82	52,6
варикозная болезнь нижних конечностей	247	50,8	35	22,4

Осложнения дивертикулеза (ДБ) в виде рентгенологических признаков перенесенного воспаления в отдельных дивертикулах выявлены у 36 (6,2%) больных. При детальном расспросе этих больных в анамнезе отмечался эпизод интенсивных абдоминальных болей разной продолжительности. Клинические признаки дивертикулита на момент исследования отмечались лишь у 4 больных (ведущий признак — ноющие боли в нижних отделах живота, преимущественно в левой подвздошной области, запоры). У 1 (0,17%) больного на фоне множественных дивертикулов выявлен паракишечный инфильтрат сигмовидного отдела со свищевыми ходами и выраженным стенозом кишки, являющимся непреодолимым препятствием для колоноскопа. Во втором случае стеноз нисходящего отдела ободочной кишки у больного 67 лет с множественными дивертикулами ободочной кишки был обусловлен низкодифференцированной аденокарциномой. Оба диагноза подтверждены морфологически. Третий случай осложненного течения дивертикулеза ободочной кишки, потребовавшего хирургического вмешательства, — некупируемое кишечное кровотечение. Достаточно часто дивертикулез ободочной кишки сочетается с желчекаменной болезнью. Подобное сочетание встретилось нам у 104 (17,96%) больных. Среди этих больных нами выделены и больные с триадой Сейнта (Ch.F. Saint) — сочетание дивертикулеза ободочной кишки, ЖКБ и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы — 15 пациентов. Таким образом, дивертикулез ободочной кишки является широко распространенной патологией у лиц старше 60 лет. Частота осложнений дивертикулеза, требующих хирургического вмешательства составляет менее 1%. Ведущим в диагностике осложнений является рентгенологи-

ческий метод, позволяющий выявить признаки перенесенного дивертикулита у больных со стертой клинической картиной воспаления дивертикулов.

На втором этапе исследования проведено комплексное клиническое обследование 217 больных 36—84 лет с неосложненной ДБ ободочной кишки с последующим динамическим наблюдением за этой группой больных в течение 2—6 лет (в среднем 4,5 года). Средний возраст больных 61,6±9,4 года, преобладали женщины (76%), однако гендерных различий в заболеваемости ДБ ТК не выявлено. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования, в протокол исследования было включено анкетирование больных (оценка характера и особенностей болевого синдрома, КЖ, особенностей питания), ультразвуковая доплерография сосудов брюшной полости, морфологическое исследование слизистой оболочки ободочной кишки. Критерием неосложненной ДБ у больных с болевым синдромом разной степени выраженности было отсутствие эндоскопических признаков воспаления.

На основании полученных нами результатов выделены клинико-морфологические варианты неосложненной ДБ ТК, имеющие особенности клинической картины, влияющие на КЖ больных. В соответствии с особенностями абдоминального болевого синдрома мы предложили назвать эти варианты: СРК-подобный и ишемический вариант ДБ ТК (синоним — ДБ ТК с ишемическим компонентом). Основные характеристики представлены в **табл. 2**.

У больных с дивертикулами в ТК боли в животе без четкой локализации, усиливающиеся через 15—

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических проявлений разных клинко-морфологических вариантов ДБ (%)

Жалобы	СРК-подобная форма ДБ (n=149)	ДБ с ишемическим компонентом (n=42)	Инертная толстая кишка (n=26)
Локализация болей преимущественно в верхней и левой половине живота	28	69	12
Боли преимущественно в нижних отделах живота	82	30	71
Интенсивность боли снижается после акта дефекации	71	14	37
Боль усиливается после еды и/или физических нагрузок	12	63	16
Метеоризм/урчание в животе	42/14	74/21	34/8
Запоры/диарея	67/11	38/24	100/0

Таблица 3. Сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных данных разных клинко-морфологических вариантов ДБ (%)

Признак	СРК-подобная форма ДБ	ДБ с ишемическим компонентом	Инертная толстая кишка
Гиперлипидемия	34	72	38
Инструментально подтвержденное снижение по основным магистральным сосудам брюшной полости	0	98	4
Гипертонус сигмовидного отдела ободочной кишки	41	37	12
Сопутствующие заболевания: ИБС, ГБ, инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь	18/24/2/28	87/94/26/58	7/34/0/18
«Большие» и «малые» признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани: варикоз вен нижних конечностей, деформация желчного пузыря, кифосколиоз, грыжи, спланхноптоз, заболевания щитовидной железы	Легкая степень тяжести (сумма баллов до 9) [Смолюнова Т.Ю., 2003] — в 28% Средняя степень (от 10 до 16 баллов) — в 13%	Легкая степень тяжести (сумма баллов до 9) — в 16% Средняя степень (от 10 до 16 баллов) — в 11%	—

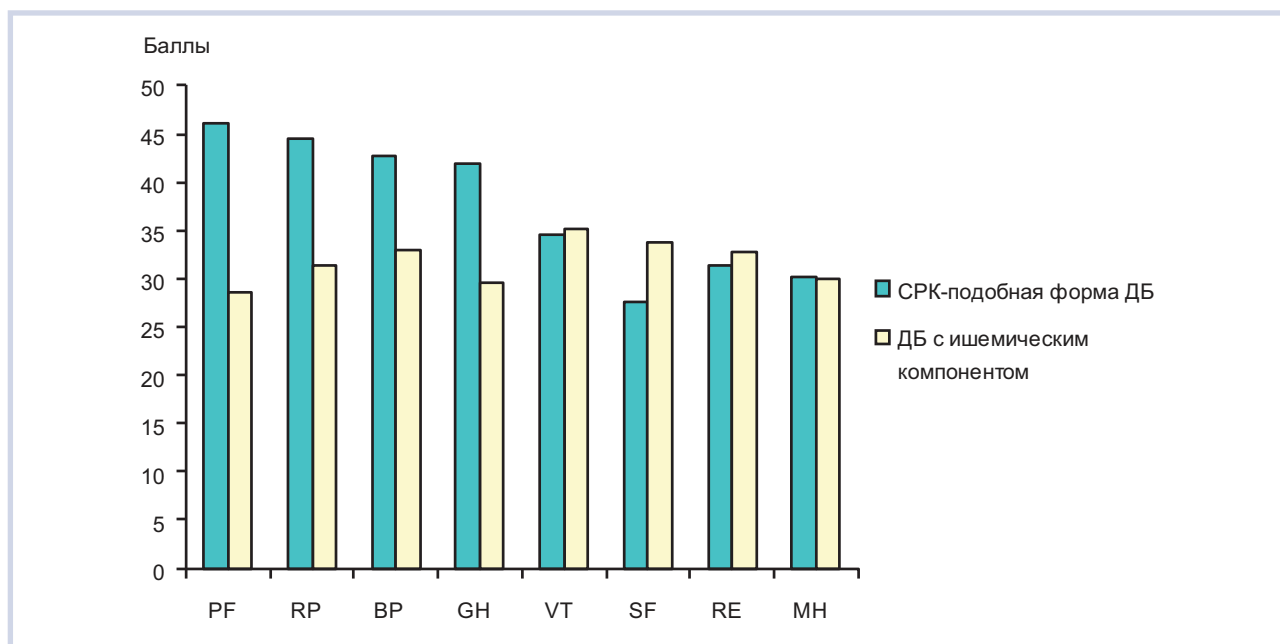


Рис. 3. Количественная оценка шкал качества жизни по опроснику SF-36.

20 мин после приема пищи, жалобы на метеоризм у 91% больных, наличие у них гиперхолестеринемии и таких сопутствующих заболеваний, как ИБС, инфаркт миокарда, ГБ, цереброваскулярная болезнь, позволяет заподозрить ишемический компонент (микроскопический ишемический колит), что подтверждается выявленными инструментальными признаками недостаточности кровообращения по основным магистральным сосудам брюшной поло-

сти (ультразвуковая доплерография, ангиография; табл. 3).

При сравнении КЖ по опроснику SF-36 в группе с СРК-подобной формой ДБ шкала боли (BP) и общее состояние здоровья (GH) были недостоверно ниже стандартизованных показателей ($42,7 \pm 8,4$ и $41,84 \pm 9,1$ соответственно). В этой группе больных отмечалось достоверное суммарное снижение психологического компонента здоровья. В отличие от

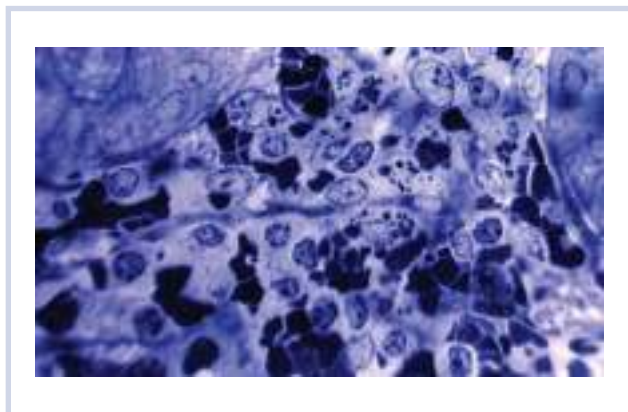


Рис. 4. Активированные макрофаги с плотными включениями в цитоплазме. Повышенная адгезия макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов и экстравазальных эритроцитов (x240).

Здесь и на рис. 5: полутонкий срез, окрашивание толуидиновым синим.

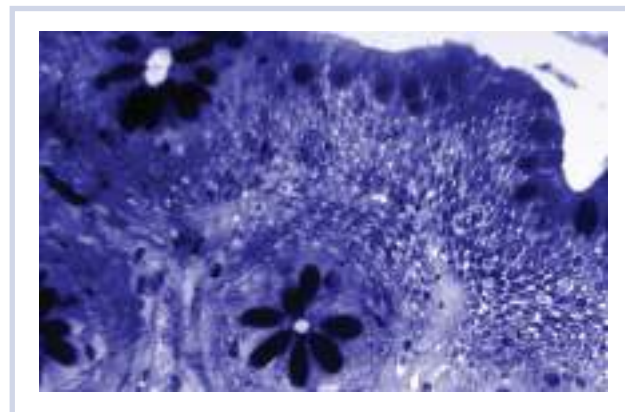


Рис. 5. Пролiferация эпителия слизистой оболочки сигмовидной кишки вблизи дивертикула: многоклеточный массив низкодифференцированных эпителиоцитов, выходящих из верхних отделов крипт (x240).

Таблица 4. Морфологические изменения у больных с разными клинико-морфологическими вариантами ДБ

Признак	СРК-подобная форма ДБ (n=26)	ДБ с ишемическим компонентом (n=23)	Инертная ТК (n=8)
Дистрофические изменения эпителиоцитов и бокаловидных клеток	++	+++	+/-
Отек собственной пластинки и инфильтрация ее плазматическими клетками и лимфоцитами с примесью эозинофилов	++	++	+
Микроциркуляторные нарушения: атония сосудов, стазы эритроцитов, тромбы различного происхождения, деструкция сосудов с экстравазатами эритроцитов, запустевание сосудов микроциркуляторного русла	++	+++	-
Пролiferация эпителия слизистой оболочки	++	+	-
Повышенная адгезия макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов и экстравазальных эритроцитов	+++	++	+/-

первой группы у больных с ишемическим компонентом ДБ был достоверно снижен физический компонент здоровья (PF — $28,6 \pm 7,14$, RP — $31,3 \pm 9,78$, BP — $32,9 \pm 6,81$ и GN — $29,6 \pm 11,1$) при относительно низком уровне тревоги (VT — $35,1 \pm 8,2$, SF — $33,7 \pm 10,6$, RE — $32,8 \pm 12,0$, MH — $29,91 \pm 7,51$; рис. 3).

Таким образом, в группе с СРК-подобной формой ДБ, представленной преимущественно женщинами 52—68 лет, при относительно сохраненном уровне физической активности (по сравнению со стандартизованными показателями) показатели психического здоровья становились достоверно ниже средних значений. Наличие у больных ишемического компонента ДБ обуславливало увеличение уровня болевого синдрома и ограничение физического функционирования пациентов.

Группы также различались и по морфологической картине в биоптатах слизистой оболочки. При морфологическом исследовании у больных с СРК-подобной формой ДБ в слизистой оболочке сигмовидной кишки обнаружены выраженные измене-

ния структуры иммунокомпетентных клеток (ИКК), повышенная адгезия, а также нарушение пролиферации эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки ТК обнаружены небольшие скопления активированных ИКК: многочисленные макрофаги с крупными плотными полиморфными лизосомами, лимфоциты с крупными ядрами (рис. 4).

У 68% больных в сигмовидной кишке в области устьев дивертикулов выявлено чередование участков эпителия с нормальной структурой эпителиоцитов и проявлениями реактивных и дистрофических изменений разной степени выраженности. Эти показатели не зависят от количества имеющихся дивертикулов. В поверхностном эпителии преобладают каемчатые колоноциты, в некоторых содержатся вакуоли, свидетельствующие об умеренном дистрофическом процессе. Бокаловидные клетки сосредоточены вблизи устьев крипт. У 50% больных в крае дивертикула вблизи устьев крипт обнаружены многоклеточные массивы, состоящие из мелких низкодифференцированных эпителиальных клеток.

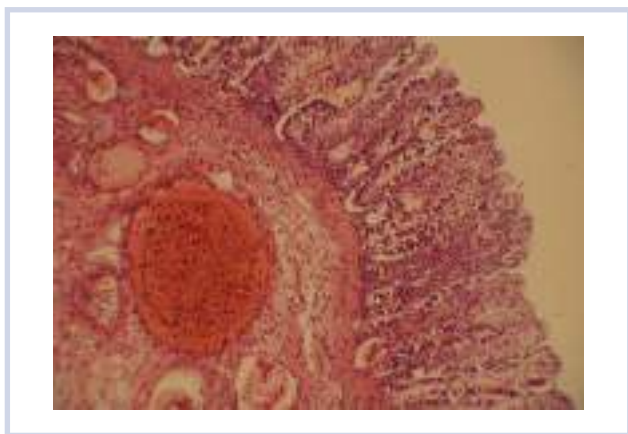


Рис. 6. Дистрофия и некробиоз клеток поверхностного эпителия, дилатация сосудов, стаз крови в капиллярах и эритроцитарные экстрavasаты. Отек собственной пластинки.

Полутонкий срез, окрашивание гематоксилином и эозином (×300). Наблюдение С.Г. Хомерики.

Более подробно это описано нами ранее [19, 31] (рис. 5).

У больных с ишемическим вариантом ДБ ТК чаще выявлялись микроциркуляторные нарушения в виде атонии сосудов, участков стаза эритроцитов, тромбов разного происхождения, деструкции сосудов с экстрavasатами эритроцитов, запустевания сосудов микроциркуляторного русла (табл. 4; рис. 6).

Вывод

Нами выделены два клинко-морфологических варианта неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки, имеющие особенности клинической картины и определяющие качество жизни больных. Разные варианты дивертикулярной болезни толстой кишки требуют дифференцированного подхода к лечению и профилактике обострений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lazebnik L., Baryshnikov E., Parfenov A., Prilepskaja S., Kosacheva T. First results of epidemiological study MUZe (prevalence of colon diverticulosis, colorectal polyps and colorectal cancer among adult population of Moscow with chronic constipation and alarm symptoms). *Scandinav J Gastroent* 2010; 45 (Suppl. 247): 86.
2. Тимебулатов В.М., Сахаутдинов В.Г., Мехдиев Д.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. М: ЗАОр НПП «Джангар» 2007; 192.
3. Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 3): 71—74.
4. Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mills S., Mathers J.C. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (20): 2479—2488.
5. Petruzziello L., Iacopini F., Bulajic M., Shah S., Costamagna G. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1379—1391.
6. Loffeld R.J. Diverticulosis of the colon is rare amongst immigrants living in the Zaanstreek region in the Netherlands. *Colorectal Dis* 2005; 7 (6): 559—562.
7. Blashut K., Paradowski L., Garcarek J. Prevalence and distribution of the colonic diverticulosis. Review of 417 cases from Lower Silesia in Poland. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13 (4): 281—285.
8. Painter N.S., Burkitt D.P. Diverticular disease of the colon: A deficiency disease of western civilization. *Br Med J* 1971; 2: 450—454.
9. Manousos O., Day N.E., Tzonou A., Papadimitriou C. Diet and other factors in the aetiology of diverticulosis: an epidemiological study in Greece. *Gut* 1985; 26 (6): 544—549.
10. Aldoort W.H., Giovannucci E.L., Rockett H.R., Sampson L., Rimm E.B., Willett W.C. A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. *J Nutr* 1998; 128: 714—719.
11. Bassotti G., Battaglia E., De Roberto G., Spinozzi F. Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis. *J Clin Pathol* 2010; 58: 973—977.
12. Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э., Левченко С.В. Моторная активность толстой кишки при дивертикулезе. Материалы VII съезда НОГР. М 2008; 183—184.
13. Борисова А.М., Сенишвили Р.И. Аутоиммунные заболевания в пожилом и старческом возрасте. *Аллергол и иммунол* 2009; 10 (3): 325—332.
14. Козлова И.В., Мясина Ю.Н. Критерии диагностики различных вариантов течения дивертикулярной болезни кишечника. *Клин мед* 2009; 87 (10): 47—50.
15. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Дивертикулы ободочной кишки: происхождение, распространенность, клинические проявления. *Тер арх* 2007; 79 (2): 26—31.
16. Korzenik J.R. Diverticulitis: new frontiers for an old country: risk factors and pathogenesis. *NDSG J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (10): 1128—1129.
17. Losada M., West A.B. The pathology of diverticulosis coli. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (Suppl. 5): 1—16.
18. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Aiello F. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Int J Gastroenterol Hepatol* 2008; 57 (Suppl. 2): 25—29.
19. Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Лазебник Л.Б. Реакция иммунокомпетентных клеток и структурные изменения слизистой оболочки толстой кишки у больных дивертикулярной болезнью. *Экспер и клин гастроэнтерол* 2009; 5: 17—20.
20. Gledhill A., Dixon M.F. Crohn's -like reaction in diverticular disease. *Gut* 1998; 42: 392—395.
21. Makapugay L.M., Dean P.J. Diverticular disease-associated chronic colitis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 94—102.
22. Haboubi N.Y., Khattab A., Edilbe M.W. Patterns of colonic mucosal inflammation in diverticular disease. *Emerging Evidence in a Common Condition* 2005, Falk Foundation. 2 ed.
23. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М: Анахарсис 2003; 136.
24. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Парфенов А.И., Хомерики С.Г. Клинко-морфологические критерии микроскопического ишемического колита у больных с хронической ишемической болезнью органов пищеварения. *Экспер и клин гастроэнтерол* 2010; 12: 64—67.
25. Абулов М.Х., Ойоткинова О.Ш., Солдатова Г.С. Ишемические висцеральные синдромы при атеросклерозе брюшной аорты. *Тер арх* 1990; 12: 45—51.
26. Белобородова Э.И. Желудок и тонкая кишка при застойной сердечной недостаточности и гипоксии. Томск: Изд. Томского гос. мед ин-та 1981; 170—176.
27. Крюкова Н.Б. Клинко-функциональное состояние тонкой кишки у больных с хронической недостаточностью кровообращения: Дис. ... канд. мед. наук. М 1998.
28. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. *Manual and Interpretation Guide*, Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000, 150.
29. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИ-РАЖ»). *Науч-практич ревматол* 2008; 1.
30. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М: ОЛМАПРЕСС 2007: 313.
31. Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Лазебник Л.Б. Реакция иммунокомпетентных клеток и структурные изменения слизистой оболочки толстой кишки у больных дивертикулярной болезнью. *Эксперим и клин гастроэнтерол* 2009; 5: 22—26.

Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи

Д.м.н., проф. Е.Ю. ПЛОТНИКОВА*, к.м.н., доц. Ю.В. ЗАХАРОВА

Кемеровская государственная медицинская академия

The application of probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea

E.YU. PLOTNIKOVA, YU.V. ZAKHAROVA

State budgetary educational institution of higher professional education «Kemerovo State Medical Academy», Russian Ministry of Health

В статье приводятся данные по распространенности и этиопатогенезу антибиотик-ассоциированной диареи, описаны основные возбудители заболевания, методы их диагностики. Подробно описаны методы лечения, при этом акцент сделан на применении пробиотиков как для профилактики, так и для лечения описываемого заболевания. Дан анализ современных пребиотических препаратов, представлен пробиотик ПробиоЛог, а также оригинальное авторское исследование этого препарата.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики.

The data on the prevalence and etiopathogenesis of antibiotic-associated diarrhea are presented in conjunction with the detailed description of the main causative agents of this condition and methods for their identification and diagnostics of the disease. Special emphasis is laid on the application of probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. The analysis of the modern probiotic preparations was carried out with special reference to probiotic probioLog. The results of the special study of this preparation are presented.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics.

Первое упоминание об антибиотик-ассоциированной диарее (ААД) было опубликовано в Бюллетене больницы Джона Хопкинса в 1893 г., когда Д. Финни и У. Ослер описали случай болезни молодой женщины, умершей от тяжелой формы «дифтеритно-го колита» вскоре после операции на желудке [1].

В течение многих лет причина псевдомембранозного колита оставалась неизвестной; часто использовался термин стафилококковый энтероколит, отражая мнение исследователей, что болезнь вызвана стафилококком. В 70-х годах прошлого века в нескольких клинических наблюдениях при клиндамицин-ассоциированном псевдомембранозном колите была установлена причина и патогенез этого заболевания, а также продемонстрированы мощные цитопатические последствия действия токсина *Clostridium difficile* на животных моделях [2].

Сегодня термин ААД относится к доброкачественным диареем, возникающим после использования противомикробных препаратов, являясь одной из ведущих причин внутрибольничных вспышек диареи и колита. Для ААД, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), характерно учащение стула (более 3 раз в сутки), возникшее на фоне антибиотикотерапии или в течение 2 мес после ее окончания, спрово-

ждающееся увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи и крови. По данным различных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибиотики [3–5]. Диарея возникает приблизительно у 5–10% пациентов, принимавших ампициллин, у 10–25% — амоксициллин с клавуланатом, у 15–20% — цефиксим, и у 2–5% больных, которые принимали цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин. Способ введения антибиотика не имеет большого значения. При приеме внутрь, помимо эрадикации микроорганизмов, происходит воздействие антибиотика на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотика воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. У большинства больных симптомы ААД обычно появляются во время лечения, а у 30% — в течение 2 мес после его прекращения [6, 7].

Диарея, появляющаяся после применения антибиотиков, может иметь несколько механизмов развития:

*e-mail: eka-pl@rambler.ru

— аллергические, токсические и другие фармакологические побочные эффекты антибиотиков;

— осмотический эффект в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;

— избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты [8].

Факторы риска возникновения ААД:

— группа антибиотика, путь его выведения (чаще препараты, выводящиеся желчью, например, цефтриаксон), длительность лечения, повторные курсы, комбинированная терапия;

— возраст больных (в возрасте до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *Clostridium difficile* увеличивается);

— длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *Clostridium difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции;

— наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология желудочно-кишечного тракта — ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология);

— проводимые медицинские манипуляции (инвазивные процедуры);

— энтеральное питание;

— прием лекарств, снижающих кислотность желудка;

— желудочно-кишечная хирургия (операции на желудке или кишечнике);

— желудочно-кишечные заболевания, такие как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит;

— беременность;

— химиотерапия;

— трансплантация костного мозга.

ААД обычно развивается в результате нарушения интестинальной микрофлоры. Одна из функций микрофлоры кишечника — создание защитного барьера, который препятствует колонизации тонкой кишки патогенными микроорганизмами [9]. Без этого защитного барьера пациенты становятся восприимчивыми к оппортунистическим патогенным микроорганизмам. Понимание различных механизмов, которые вызывают ААД, может помочь предотвратить это состояние, улучшить медицинское обслуживание и сократить медицинские расходы [10, 11].

ААД вызывается следующими микроорганизмами: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp. [12–19]. Чаще они вызывают простую, обусловленную нарушением метаболизма КЖК (короткоцепочечные жирные кислоты) и/или активацией *Clostridium perfringens* и протекающую относительно легко, без

признаков системного воспаления, ААД [6, 20–22]. Одной из самых распространенных причин ААД является инфекция *Clostridium difficile* — она составляет от 10 до 20% случаев ААД [23]. Это грамположительная анаэробная бактерия, относящаяся к условно-патогенной микрофлоре и в норме обитающая в кишечнике человека, может передаваться фекально-оральным путем; уровень ее носительства низкий и равен 2–3% [24]. *Cl. difficile* индуцирует цитотоксины А и В, которые поражают эпителиальные клетки, выстилающие толстую кишку, и запускают каскад воспалительных процессов с выбросом лейкотриенов и цитокинов, приводя к повреждению колоноцитов [9, 21].

У цитотоксина А менее выражено цитотоксическое действие [25]. Цитотоксин В оказывает летальное действие, значительно превосходящее действие токсина А. Так как эпителиальные клетки кишечника не содержат рецепторов к токсину В, он может действовать после повреждения эпителия токсином А или другими факторами, когда нарушается проницаемость эпителиального слоя, создавая условия для проникновения токсина В в слизистую оболочку. Оба токсина, обладая синергичным действием, вызывают воспалительную реакцию в слизистой оболочке толстой кишки посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов с секрецией экссудата, содержащего большое количество белка, нейтрофилов, моноцитов и слущенных энтероцитов. Кроме того, токсин А увеличивает проницаемость энтероцитов для других микроорганизмов (протей, сальмонелла, эшерихии), что значительно облегчает микробную транслокацию. Недавние исследования показали, что иммунологическая восприимчивость играет важную роль в инфекции *Cl. difficile*. Наличие антител IgG против ее токсинов защищает от клинических проявлений и рецидивов ААД, вызываемой *Cl. difficile* [26, 27]. Гистологически выделяют три стадии клостридиального псевдомембранозного колита. На I стадии является точечный эпителиальный некроз, который сопровождается накоплением фибрина, экссудата и нейтрофилов. На II этапе экссудат выделяется на поверхность язвенных образований слизистой оболочки и представляет собой «классический вулкан». Диффузное язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки кишечника, часто с образованием псевдомембран, состоящих из фибрина, лейкоцитов и продуктов распада клеток, характеризует III этап [8].

В исследовании S. Kim и соавт., на 2-м месте после *Cl. difficile*, причиной ААД является *Klebsiella pneumoniae* — распространенная граммотрицательная энтеробактерия, вызывающая внебольничную пневмонию и внутрибольничные инфекции [16, 29]. Антибиотикотерапия в значительной степени связана с повышением активности *K. pneumoniae*

[30], которая, являясь условно-патогенной в ЖКТ, иногда может быть причиной диареи у человека [31]. Кроме того, энтеротоксин *K. pneumoniae* может быть причиной острого гастроэнтерита [32, 33]. Хотя точный механизм, посредством которого *K. pneumoniae* вызывает диарею, не известен, этот возбудитель может быть потенциальной причиной ААД.

Иногда диарея на фоне антибиотикотерапии развивается вследствие других побочных эффектов антибактериальных препаратов. Эритромицин действует как прокинетики и ускоряет скорость опорожнения желудка. Клавулановая кислота в амоксициллин-клавуланате, по-видимому, стимулирует моторику тонкой кишки; в редких случаях пенициллин может вызвать сегментарный колит [22]. Антибиотики могут значительно снизить концентрацию фекальных анаэробов, которые обычно колонизируют кишечник. В результате этого может снизиться метаболизм углеводов, приводя к развитию осмотической диареи, а также нарушиться конъюгация первичных желчных кислот — мощных агентов, вызывающих секреторную диарею [34].

Клинически выделяют три варианта заболевания:

- псевдомембранозный колит (ПМК);
- сегментарный геморрагический колит;
- субклиническая форма «mild illness» — умеренное недомогание — комплекс симптомов легкой диареи.

В клинической картине ААД обращает на себя внимание появление водянистой диареи, началу которой предшествует назначение антибиотиков в течение нескольких дней и более, наличие схваткообразных болей в животе, уменьшающихся после стула, в ряде случаев — повышение температуры, лейкоцитоз в крови, появление лейкоцитов в кале. После отмены антибактериального препарата у ряда больных симптомы быстро исчезают. Если возникает лихорадка, в крови нарастает лейкоцитоз, а в кале появляются лейкоциты, нужно заподозрить ПМК. При ПМК, несмотря на прекращение антибиотикотерапии, в большинстве случаев частота стула увеличивается, появляются дегидратация и гипопротемия. В тяжелых случаях быстро наступает обезвоживание, развиваются токсическое расширение и перфорация толстой кишки, возможен летальный исход [35—37].

Диагноз ААД устанавливают на основании связи диареи с применением антибиотиков. Рентгенография, компьютерная томография, эндоскопия — неспецифичные и дорогостоящие методы, которые не определяют возбудителя и тем самым не дают возможности назначения этиотропного лечения. Диагноз ПМК подтверждается бактериологическим исследованием кала и определением в нем токсина *Cl. difficile*, который является «золотым стандартом»

для диагностики. Частота обнаружения токсина в кале больных ААД не превышает 15% [38, 39]. У больных диареей, ассоциированной с *Cl. difficile*, наблюдается значительный лейкоцитоз. Имеются данные, что у больных с лейкоцитозом $15,8 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше высока вероятность развития ААД, вызванной *Cl. difficile*. Это объясняется тем, что токсин А, выделяемый *Cl. difficile*, вызывает воспаление, секрецию жидкости, лихорадку и судороги. Поэтому у всех больных ААД, протекающей с интоксикацией и лейкоцитозом $15,8 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше, следует считать причиной диареи *Cl. difficile* [40]. Мы используем в своей практике дыхательные водородные тесты с лактулозой для определения уровня патогенной бактериальной контаминации тонкой кишки при диарее, возникшей на фоне антибиотикотерапии.

Эндоскопическая картина ПМК характеризуется наличием бляшковидных, лентовидных и сплошных «мембран» — мягких, но плотно спаянных со слизистой оболочкой. Изменения наиболее выражены в дистальных отделах ободочной и прямой кишки. Слизистая оболочка отечна, но не изъязвлена. При гистологическом исследовании — субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной пластинки, капиллярные стазы с выходом эритроцитов за пределы сосудов. На стадии образования псевдомембран под поверхностным эпителием слизистой оболочки образуются инфильтраты. Эпителиальный слой приподнимается и местами отсутствует; оголенные места слизистой оболочки прикрыты лишь слущенным эпителием. В поздних стадиях болезни эти участки могут занимать большие сегменты кишки.

У больных ААД чаще всего морфологические изменения толстой кишки отсутствуют. В тяжелых случаях при эндоскопии выявляют три типа изменений:

- катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки;
- эрозивно-геморрагическое поражение;
- псевдомембранозное поражение.

Легкие случаи ААД, как вызванные *Cl. difficile*, так и другой этиологии, могут быть вылечены только прекращением антибиотикотерапии, назначением полипробиотиков и уменьшением содержания углеводов в диете. Тяжелое течение ААД, вызванное *Cl. difficile*, требуют специфической антибиотикотерапии. Назначают ванкомицин в начальной дозе 125 мг внутрь 4 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивают до 500 мг 4 раза в сутки. Лечение продолжают 7—10 сут. Метронидазол назначают по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки (или по 0,25 г 4 раза в сутки). Применяют также бацитрацин по 25 тыс. МЕ внутрь 4 раза в сутки. Лечение проводят 7—10 сут. Бацитрацин почти не всасывается, в связи с чем в толстой кишке создается высокая концентрация препарата [41—43]. Терапию пробиоти-

ками при ААД и ПМК нужно начинать как можно раньше, не дожидаясь подтверждения диагноза. По окончании лечения и нормализации состояния пациента повторные тесты на определение клостридиального токсина проводить нецелесообразно, так как у трети пациентов он может быть положительным [44].

R. Nelson и соавт. [45] провели поиск по базам MEDLINE (с 1966 г. до 24 марта 2010 г.), EMBASE (с 1980 г. до 24 марта 2010 г.), в Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний и Кокрановском IBD/FBD. В обзор были включены основные результаты пятнадцати исследований (всего 1152 участников) диареи. Оценивалась эффективность девяти различных антибиотиков: ванкомицина, метронидазола, фузидиевой кислоты, нитазоксанидина, тейкопланина, рифампицина, рифаксимицина, бацитрацина и фидоксимицина. Большинство исследований были направлены на сравнение ванкомицина с другими антибиотиками. Учитывались две цели терапии: улучшение клинического состояния пациента и предотвращение распространения инфекции *Cl. difficile* на других пациентов; выбирался антибиотик, который давал симптоматический и антибактериальный эффект. В большинстве исследований не было обнаружено статистически значимых различий в эффективности между ванкомицином и другими антибиотиками, включая метронидазол, фузидиевую кислоту, нитазоксанидин и рифаксимин.

Большое внимание заслуживают рекомендации по применению пробиотиков в качестве профилактики и лечения при ААД. Огромное количество исследований по этой проблеме собраны в ряде метаанализов и часто встречаются во всех поисковых базах: PubMed, MEDLINE, CINAHL, Pre-CINAHL, Health Star, Science Direct, Biomed Central Cochrane library, Joanna Briggs Institute (JBI) library, TRIP (Turning research into practice), CDC website SUMSEARCH, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) website for reports and clinical guidelines, Google and Google scholar for unpublished studies, and the Complementary and Alternative Medicine (CAM) site at the National Institutes of Health (NIH). Данные исследования регулярно проводятся как в педиатрической, так и во взрослой практике. Уровень доказательности применения пробиотиков при ААД по разным доказательным шкалам соответствует классу А, в том числе отечественному ГОСТ «Протоколы ведения больных. Общие требования» [46].

Заслуживает внимания один из последних метаанализов, проведенный А. Avadhani и Н. Miley [47], по многочисленным исследованиям во взрослой гастроэнтерологической практике. Этот метаанализ подтверждает, что пробиотики эффективны в профилактике и лечении ААД у госпитализиро-

ванных взрослых пациентов. Одновременное применение антибиотиков и пробиотиков для профилактики ААД показало значительные статистические различия по сравнению с применением плацебо. Из метаанализа видно, что использование пробиотиков может снизить заболеваемость диареей, вызванной *Cl. difficile*, на 44%, а другими вариантами диарей — на 71%. Защитный эффект предлагаемых пробиотиков для профилактики и лечения ААД, в том числе и вызванной *Cl. difficile*, по свидетельству многочисленных исследований и метаанализов сочетается с современной клинической проблемой роста этих заболеваний. Все это налагает серьезную ответственность на исследователей и врачей в использовании и дальнейшем изучении пробиотиков.

С. Hempel и соавт. [48] рассмотрели данные от 11 811 участников в 63 рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), оценивающих эффективность пробиотиков при ААД, таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*. Во всех РКИ ученые обнаружили, что использование пробиотиков было связано со снижением риска развития диареи на 42% по сравнению с контрольными группами, в которых не применялись пробиотики. В результатах обзора было показано, что 13 человек должны использовать пробиотики для того, чтобы предотвратить 1 случай ААД. Однако доказательства в метаанализе были недостаточными, чтобы показать, какой штамм пробиотика лучше, а будущие исследования по изучению влияния пробиотиков на ААД должны быть направлены на изучение отдельных штаммов или определенных комбинаций пробиотиков, которые лучше всего работают с конкретными антибиотиками.

Л. Ричард и Р. Паркер в 1977 г. использовали термин «пробиотик» для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре. Согласно определению ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах и оказывающие оздоровительный эффект на организм человека. Пробиотики также определяют как препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами.

Пробиотики подразделяют на следующие группы в зависимости от природы составляющих их компонентов и форм использования:

- препараты, содержащие живые микроорганизмы (монокультуры или их комплексы);
- препараты, содержащие структурные компоненты микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры или их метаболиты;

— препараты микробного или иного происхождения, стимулирующие рост и активность микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры;

— препараты, представляющие собой комплекс живых микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов в различных сочетаниях и соединениях, стимулирующих рост представителей нормальной микрофлоры;

— препараты на основе живых генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками;

— продукты функционального питания на основе живых микроорганизмов, их метаболитов и других соединений микробного происхождения, способных поддерживать и восстанавливать здоровье человека через коррекцию микробной экологии его организма [49, 50].

Значительное снижение ААД вследствие своевременного применения пробиотиков дает в клинике следующие преимущества для пациента [51]:

- более быстрое восстановление от диареи;
- меньшее количество осложнений;
- меньше вторичных инфекций;
- снижение заболеваемости и смертности;
- повышенный комфорт и улучшение качества жизни.

Преимущества для медицинского учреждения и персонала должны также учитываться:

- сокращение длительности пребывания пациента в стационаре;
- снижение нагрузки на медицинский персонал;
- снижение количества назначаемых антибиотиков;
- снижение устойчивости к антибиотикам;
- более редкое закрытие палат для дезинфекции;
- меньшая потеря койко-дней из-за требований инфекционного контроля.

Какие пробиотики имеют преимущество для профилактики и лечения ААД? Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [52]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;

— оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);

— обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);

— быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;

— быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [53].

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики:

- должны быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать нормальный микробиоценоз;
- должны быть безопасными для людей, в том числе иммунологически;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Классификации пробиотиков основываются на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики); по составу — на бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из спорных бактерий и сахаромецет (самоэлиминирующиеся антагонисты) [54].

В конце 2011 г. в России появился новый пробиотический комплекс — ПробиоЛог от «Laboratoires Mayoly-Spindler» (Франция). Известная датская компания "Chr. Hansen" производит ПробиоЛог для компании Майоли Спиндлер наряду с целым спектром пробиотиков премиум класса, имеющих высочайшее европейское качество. ПробиоЛог содержит два основных штамма — *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) по 10^9 КОЕ в каждой капсуле. Оригинальный состав препарата является результатом уникального процесса производства, обеспечивающего сохранение бактерий при их прохождении через желудок даже после растворения желатиновой оболочки капсулы

желудочным соком. Бактерии остаются под защитой матрицы микрокапсулы из полисахаридов, так как матрица превращается в кислотоустойчивый гель при контакте с соляной кислотой желудка. При повышении pH в кишечнике гель растворяется, высвобождая живые бактерии. Таким образом, бактерии, содержащиеся в желатиновых капсулах, живыми попадают в тонкую и ободочную кишку, т.е. туда, где они могут начать свое действие. Особая алюминиевая труба с влагопоглощающей крышечкой обеспечивает срок хранения 30 мес при комнатной температуре. ПробиоЛог рекомендуется взрослым и детям старше 7 лет по 1–3 капсулы в день во время еды, запивая стаканом воды, длительность приема 10–30 дней. ААД является заболеванием, при котором необходимо назначать пробиотики (ПробиоЛог) для лечения, а в группах риска — для профилактики этого заболевания [55].

Мы провели микробиологическое исследование содержимого капсул препарата ПробиоЛог. При микроскопическом изучении мазка по Граму из взвеси содержимого капсулы установлено наличие двух морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (род *Bifidobacterium*), а также тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (род *Lactobacillus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

На плотной среде MRS лактобациллы образовывали средних размеров (2–4 мм) слабо выпуклые сероватые влажные колонии; в мазках по Граму представляли собой длинные, прямые или слегка изогнутые грамположительные палочки, расположенные одиночно или цепочками. Кислотообразующая способность лактобацилл составила 55 °Т. Лактобациллы характеризовались средней адгезивной активностью, так как индекс адгезии микроорганизмов составил 2,62. *L. acidophilus* (ПробиоЛог) обладала резистентностью к следующим антибиотикам: амикацин, гентамицин, неомицин, цефтриаксон, цефтазидим, меропенем, имипенем. Промежуточная устойчивость выявлена к офлоксацину. Установлена чувствительность *L. acidophilus* (ПробиоЛог) к ципрофлоксацину, спарфлоксацину, амоксициллину, цефазолину, левомецитину, рокситромицину.

На плотной бифидум-среде бифидобактерии образовывали средние (2 мм) плоские непрозрачные влажные колонии; в мазках по Граму — толстые, короткие и длинные, слегка изогнутые грамположи-

тельные палочки с утолщениями или зернистостью на концах, расположенные V-образно или «частоколом». Кислотообразование составило 112,2 °Т. Адгезивная активность *B. lactis* (ПробиоЛог) была средней, так как индекс адгезии микроорганизмов составил 3,25. *B. lactis* (ПробиоЛог) обладали устойчивостью к следующим антибактериальным препаратам: имипенем, меропенем, амикацин, гентамицин, неомицин, цефтриаксон, ципрофлоксацин, цефтазидим, цефазолин. Промежуточная устойчивость была к спарфлоксацину, рокситромицину. Культура была чувствительна только к амоксициллину.

Таким образом, препарат ПробиоЛог характеризуется следующими микробиологическими признаками: консорциум включает *L. acidophilus* и *B. lactis*. Суммарная активность кислотообразования составила 167,2 °Т. Все штаммы в консорциуме обладают средней адгезивной активностью от 2,62 до 3,25. *B. lactis* и *L. acidophilus* (ПробиоЛог) устойчивы к некоторым антибиотикам группы β-лактамов (цефтриаксон, цефтазидим, меропенем, имипенем), к аминогликозидам (гентамицин, амикацин), что позволяет назначать ПробиоЛог во время приема соответствующих антибиотиков.

Заключение

Ограничение использования клиндамицина и цефалоспоринов III поколения — антибиотиков с высокой степенью риска развития ААД — уменьшает риск развития ААД, вызванной *Cl. difficile*. Необходимо проводить основные мероприятия по профилактике распространения ААД, такие как обоснованное назначение антибиотиков, соблюдение правил личной гигиены, использование пробиотиков для первичной профилактики, которые могут играть ключевую роль в превентивных стратегиях по отношению к ААД благодаря их низкой стоимости и отличному профилю безопасности. Для профилактики ААД целесообразно назначать пробиотическую терапию определенным субконтингентам больных с высоким риском ее развития, в том числе и при проведении антихеликобактерной терапии. Наилучший эффект от применения пробиотиков отмечается в случае их использования в первые 72 ч от начала антибиотикотерапии.

Препарат ПробиоЛог является современным пробиотиком, который отвечает всем требованиям, предъявляемым к эффективным препаратам этой группы — обладает кислото-, антибиотикоустойчивостью, имеет достаточную дозировку для применения при профилактике и лечении ААД.

ЛИТЕРАТУРА

- Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. Bull Johns Hopkins Hosp. 1893; 4: 53.
- Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16: 292—307.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334—339.
- McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16: 292—307.
- Surawicz C.M. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials? Chemotherapy 2005; 51 (Suppl. 1): 81—89.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992; 15: 573—581.
- Gilbert D.N. Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents. Infect Dis Clin Pract 1995; 4 (Suppl 2): S103—S112.
- Шевяков М.А. Антибиотикассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. Антибиотики и химиотер 2004; 49 (10): 26—29.
- McFarland L.V. Normal flora: Diversity and functions. Microb Ecol Health Dis 2000; 12: 193—207.
- Beaugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease: antibiotic-associated diarrhoea. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 337—352.
- Gorenek L., Dizer U., Besirbellioglu B., Eyigun C.P., Hacibektasoglu A., van Thiel D.H. The diagnosis and treatment of Clostridium difficile in antibiotic-associated diarrhea. Hepatogastroenterology 1999; 46: 343—348.
- Modi N., Wilcox M.H. Evidence of antibiotic induced Clostridium perfringens diarrhoea. J Clin Pathol 2001; 54: 748—751.
- Vaishnavi C., Kaur S., Singh K. Clostridium perfringens type A & antibiotic associated diarrhoea. Indian J Med Res 2005; 122: 52—56.
- Gravet A., Rondeau M., Harf-Monteil C., Grunenberger F., Monteil H., Schefel J.M., Prevost G. Predominant Staphylococcus aureus isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-LukD. J Clin Microbiol 1999; 37: 4012—4019.
- Beaugerie L., Metz M., Barbut F., Bellaiche G., Bouhnik Y., Raskine L., Nicolas J.C., Chatelet F.P., Lehn N., Petit J.C. Klebsiella oxytoca as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 370—376.
- Kim S.W., Peck K.R., Jung S.I., Kim Y.S., Kim S.M., Lee N.Y., Song J.H. Pseudomonas aeruginosa as a potential cause of antibiotic-associated diarrhea. J Korean Med Sci 2001; 16: 742—744.
- Kim S.W., Peck K.R., Jung S.I., Kim Y.S., Kim S.M., Lee N.Y., Song J.H. Pseudomonas aeruginosa as a potential cause of antibiotic-associated diarrhea. J Korean Med Sci 2001; 16: 742—744.
- Levine J., Dykoski R.K., Janoff E.N. Candida-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. Clin Infect Dis 1995; 21: 881—886.
- Crandall M. The pathogenetic significance of intestinal Candida colonization. Int J Hyg Environ Health 2004; 207: 79—81.
- Hyun Joo Song, M.D., Ki-Nam Shim, Kwon Yoo. Antibiotic-associated diarrhea: candidate organisms other than Clostridium difficile. Korean J Intern Med 2008; 23 (1): 9—15.
- Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granstrom G., Lagergren L., Englund G., Nord C.E., Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 43—50.
- Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27 (4): 702—710.
- Wolfsen A.B., ed. (2005). Harwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine (4th ed.). p. 400. ISBN 0-7817-5125-X.
- Riggs M.M., Sethi A.K., Zabarsky T.F. et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45: 992.
- Torres J., Jennische E., Lange S. Enterotoxins from Cl.difficile; diarrhoeogenic potency and morphological effects in the rat intestine. Gut 1990; 31: 781—785.
- Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000; 342: 390—397.
- Idem A. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet 2001; 357: 189—193.
- Price A.B., Davies D.R. Pseudomembranous colitis. J Clin Pathol 1977; 30: 1—12.
- Podschun R., Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 589—603.
- Struve C., Krogfelt K.A. Pathogenic potential of environmental Klebsiella pneumoniae isolates. Environ Microbiol 2004; 6: 584—590.
- Guerin F., Le Bouguenec C., Gilquin J., Haddad F., Goldstein F.W. Bloody diarrhea caused by Klebsiella pneumoniae: a new mechanism of bacterial virulence? Clin Infect Dis 1998; 27: 648—649.
- Ananthan S., Raju S., Alavandi S. Enterotoxigenicity of Klebsiella pneumoniae associated with childhood gastroenteritis in Madras. India Jpn J Infect Dis 1999; 52: 16—17.
- Niyogi S.K., Pal A., Mitra U., Dutta P. Enteroaggregative Klebsiella pneumoniae in association with childhood diarrhoea. Indian J Med Res 2000; 112: 133—134.
- Gustafsson A., Berstad A., Lund-Tonnesen S., Midtvedt T., Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 580—586.
- Bulusu M., Narayan S., Shetler K., Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3137—3141.
- Manabe Y.C., Vinetz J.M., Moore R.D., Merz C., Charache P., Bartlett J.G. Clostridium difficile colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. Ann Intern Med 1995; 123: 835—840.
- Guerrant R.L. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331—351.
- Mylonakis E., Ryan E.T., Calderwood S.B. Clostridium difficile-associated diarrhea: a review. Arch Intern Med 2000; 161: 525—533.
- Laughon B.E., Viscidi R.P., Gdovin S.L., Yolken R.H., Bartlett J.G. Enzyme immunoassays for detection of Clostridium difficile toxins A and B in fecal specimens. J Infect Dis 1984; 149: 781—788.
- Скворцов В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотикассоциированная диарея, диагностика и лечение. Леч врач 2008; 2: 43—47.
- Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M. et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983; 2: 1043—1046.
- Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M., Hirschl A.M., Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996; 22: 813—818.
- Bartlett J.G. Treatment of Clostridium difficile colitis. Gastroenterology 1985; 89: 1192—1195.
- John G.B. Antibiotic-associated diarrhea. New Engl J Med 2002; 346 (5): 334—339.
- Nelson R.L., Kelsey P., Leeman H., Meardon N., Patel H., Paul K., Rees R., Taylor B., Wood E., Malakun R. Cochrane Database Syst Rev. 2011; Sep. 7; 9:CD004610.
- Воробьев П.А. Медицина доказательств: поиск своего места. Провизор. 2008; 19.
- Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults — A meta-analysis. J Am Acad Nurse Pract 2011; 23 (6): 269—274.
- Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307 (18): 1959—1969.
- Плоскирева А.А., Николаева С.В. Пробиотические продукты в практике клинициста. Леч врач. 2010; 8: 42—44.
- Saavedra J.M. Microbes to fight microbes: a not so novel approach to controlling diarrheal disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 125—129.
- Hidding I., Koning C. Probiotics in the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhoea. AgroFOO Dindustry hi-tech 2005; 4: 18—20.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М 2001.
- Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health. Am J Gastroenterol 2000; 1: 2—4.
- Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А. Пробиотики: Характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. Детские инфекции 2004; 1: 18—23.
- Регистр лекарственных средств. <http://www.rlsnet.ru>

Образование в области левого подреберья — спленоз

А.В. ЗИНОВЬЕВ*, к.м.н. О.В. КРЮЧКОВА, к.м.н. Н.Ю. МАРКИНА

ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ, Москва

The formation of a tissue mass in the left hypochondrium region

A.V. ZINOVIEV, O.V. KRYUCHKOVA, N.YU. MARKINA

Federal state budgetary medical facility «Central Clinical Hospital with Polyclinic», General Management Department of RF Presidential Administration

Описано разрастание эктопической ткани селезенки после спленэктомии — спленоз, а также рассмотрены причины, варианты анатомического строения, дифференциальная диагностика, методики диагностики этого состояния.

Ключевые слова: спленоз, спленэктомия, добавочные дольки селезенки, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением.

A clinical case of the overgrowth of the ectopic splenic tissue following splenectomy (splenosis) is reported. Its possible causes and variants of anatomical structure are discussed in conjunction with the methods for diagnostics of this abnormality and its differential diagnostics from other pathological conditions.

Key words: splenosis, splenectomy, accessory splenic lobules, multispiral computed tomography with intravenous contrast enhancement.

В структуре лучевой диагностики органов брюшной полости визуализация селезенки занимает особое место за счет низкой частоты встречаемости патологических процессов. Однако нельзя забывать о вариантах нормальной анатомии селезенки и возможности регенерации ее ткани после удаления (репаративная регенерация).

Клинический пример

У амбулаторного пациента К., 70 лет, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) от 28.01.2013 выявлено объемное образование левого подреберья, в анамнезе спленэктомия (автотравма от 2002 г.), рекомендована мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением в качестве дообследования.

При МСКТ-исследовании с внутривенным контрастным усилением от 31.01.2013 выявлено дополнительное объемное образование в ложе удаленной селезенки с ровными, четкими контурами, размерами 38×51×40 мм, по характеру накопления контрастного препарата аналогичного ткани селезенки с наличием питающего сосуда, отходящего от селезеночной артерии, вероятнее всего эктопированная ткань селезенки (спленоз; рис. 1, а—в).

При контрольном КТ-исследовании с внутривенным контрастированием через 6 мес динамики роста ранее выявляемой ткани селезенки не выявлено.

Обсуждение

Нормальная анатомия и варианты развития селезенки

Селезенка — непарный паренхиматозный орган кроветворной и лимфатической систем, который располагается в верхнем этаже полости живота, глубоко в заднем отделе левого подреберья. Размеры селезенки переменны: длина 12—14 см, ширина 8—10 см, толщина 3—4 см, плотностные характеристики паренхимы при МСКТ-исследованиях 40-50НУ. Основное кровоснабжение селезенки осуществляется самой крупной ветвью чревного ствола — селезеночной артерией. Необходимо знать, что во время артериальной фазы контрастирования обнаруживается характерный «мраморный» (паллисадинговый) рисунок усиления паренхимы селезенки, что вероятно, объясняется разницей перфузии пульпы, и его не следует путать с очаговым поражением.

В норме 10% взрослых людей имеют, помимо нормальной селезенки, дополнительные селезенки, называемые добавочными дольками селезенки, или селезеночками. Обычно они встречаются в воротах

*e-mail: zinoviev.anatoliy@gmail.com

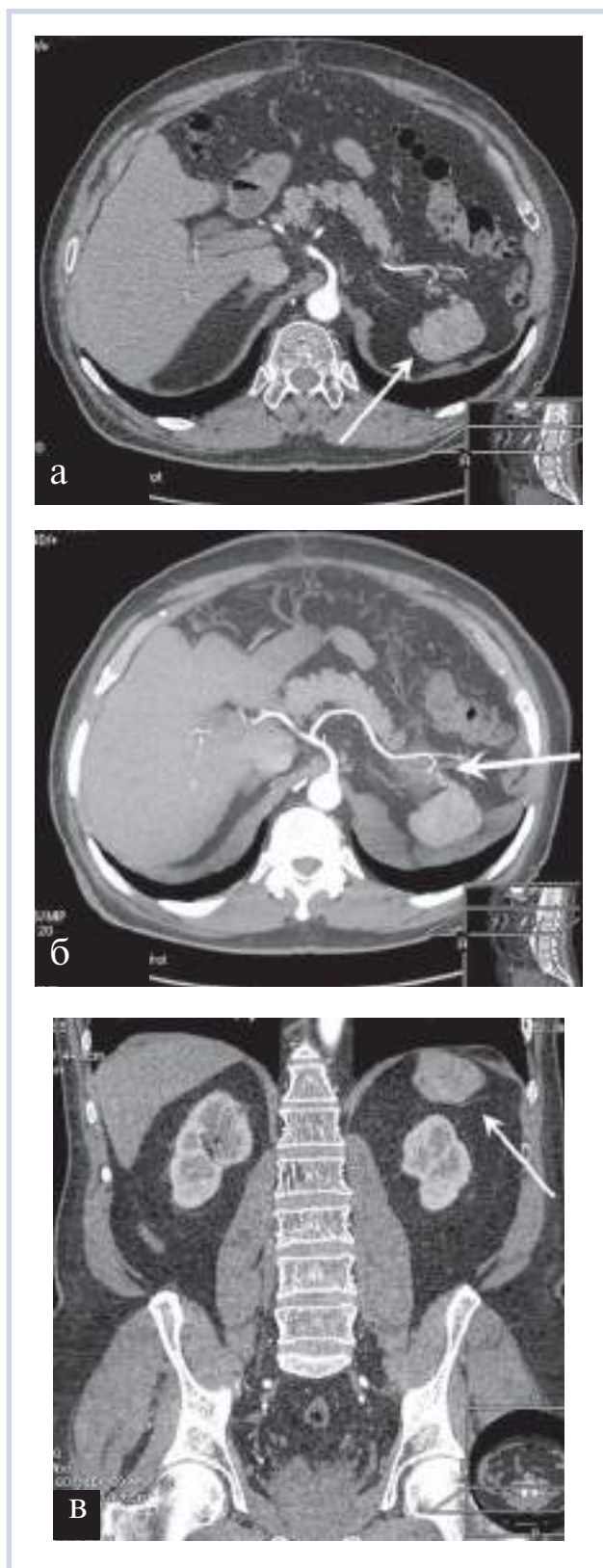


Рис. 1. МСК-томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, артериальная фаза у пациента К.

а — гиперваскулярное образование в ложе удаленной селезенки (стрелка); б — проекция максимальной интенсивности (МIP): питающий сосуд, отходящий от селезеночной артерии к образованию в ложе удаленной селезенки (стрелка); в — мультипланарная реконструкция (MPR; корональная проекция): гиперваскулярное образование в ложе удаленной селезенки (стрелка).

селезенки или вблизи хвоста поджелудочной железы, но могут также обнаруживаться в брыжейке тонкой кишки или большом сальнике [1].

Анатомическая аспления (отсутствие селезенки) и полиспления (несколько небольших рудиментарных тел селезенки) связаны с врожденной патологией сердца и изомеризмом (билатеральной право- или левосторонней анатомией сердца, бронхов и органов брюшной полости). На это влияет то, что развитие селезенки и сердца происходит в один и тот же период внутриутробного развития.

Спленоз

Спленоз является аутотрансплантацией селезеночной ткани, как правило, в результате травматического разрыва селезенки или спленэктомии. Средний интервал между травмой и возникновением брюшного или тазового спленоза составляет 10 лет (от 5 мес до 32 лет). В среднем период возникновения грудного спленоза составляет 21 год (3—45 лет) [2]. Грудной спленоз обычно происходит при разрыве селезенки, сопровождающемся одновременным диафрагмальным разрывом, и, следовательно, наблюдается реже [3]. Подкожный спленоз — редкое состояние, патогенез которого, возможно, объясняется механической имплантацией. Во всех случаях, когда он наблюдался, имели место хирургическое вмешательство или посттравматические рубцы.

Важно отличать спленоз от добавочных долек селезенки, так как оба состояния являются проявлениями эктопической ткани селезенки. В первом случае мы имеем дело с приобретенным процессом, а во втором — с врожденным состоянием. Добавочная долька селезенки гистологически представлена неизменной тканью селезенки, в отличие от спленоза, при котором структура изменена за счет плохо сформированной белой пульпы, нормальным содержанием красной пульпы и отсутствием трабекул. Также ткань селезенки при спленозе имеет меньше эластических волокон, отсутствие ворот и плохо сформированную капсулу [4]. Кроме того, добавочные селезенки находятся вблизи желудочно-селезеночной связки, левом подреберье, в то время как спленоз может быть в любом этаже брюшной полости или даже иметь внебрюшинную локализацию. Аутотрансплантаты селезеночной ткани после травмы селезенки часто многочисленны, имеют переменный размер и форму и расположены по ходу брюшины и плевры, забрюшинного пространства, перикарда, легких и даже подкожно.

Патогенез

Спленоз начинается в момент разрыва селезенки или спленэктомии, когда пульпа селезенки попадает в брюшную полость [5]. Предполагается, что количество узелков эктопической ткани селезенки,

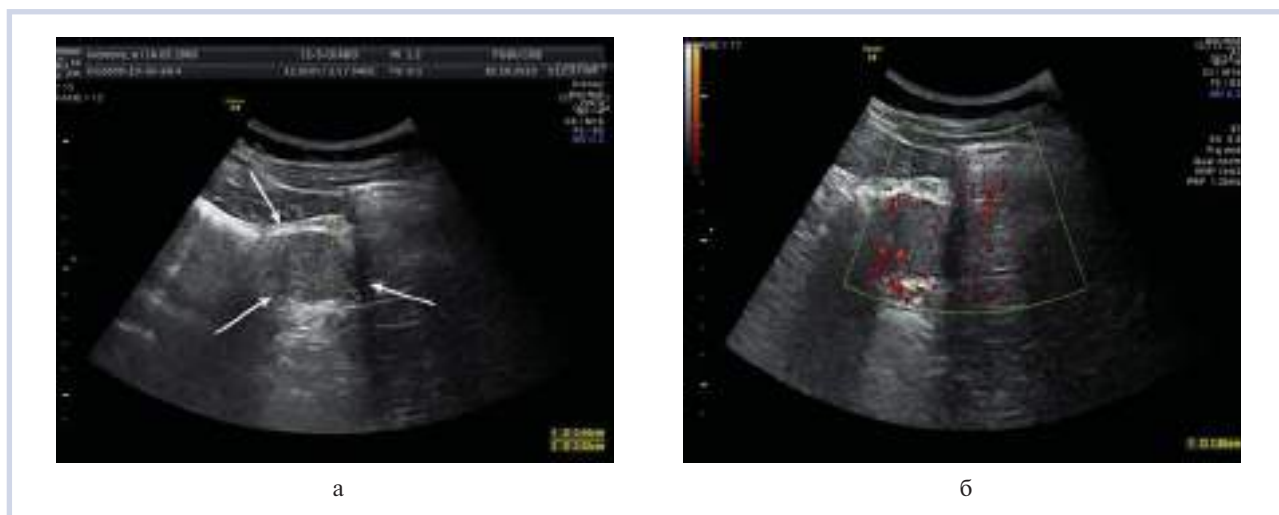


Рис. 2. Данные УЗИ органов брюшной полости.

а — режим изолированного сканирования: в ложе удаленной селезенки визуализируется образование, по эхо-структуре и эхогенности сопоставимое с тканью селезенки (стрелки); б — режим энергетического картирования, продольное сканирование: в образовании визуализируются единичные сосуды.

которые развиваются в брюшной полости, коррелирует с тяжестью травмы селезенки.

Другой механизм трансплантации селезеночной ткани — эмболия селезеночной вены или гематогенное распространение пульпы селезенки, которое наблюдается при внутривенном и внутривенном спленозе.

Спленоз имеет редкие клинические проявления. Иногда пациенты испытывают неспецифические боли в животе (вероятно, вследствие инфаркта ткани), кишечную непроходимость из-за механического сдавливания извне эктопической селезеночной тканью, желудочно-кишечное кровотечение, или гидронефроз. Плеврит и кровохарканье могут быть симптомами при грудном спленозе.

Особую трудность в диагностике представляет спленоз, имитирующий первичное заболевание других органов (печени, поджелудочной железы).

В хирургическое отделение ФГБУ ЦКБ с поликлиникой планово поступила пациентка А., 48 лет, для дообследования и оперативного лечения. Амбулаторно при УЗИ, а также при МСКТ с внутривенным контрастированием ей был поставлен диагноз «образование хвоста поджелудочной железы с очаговым поражением печени вторичного характера».

Однако при предоперационном обследовании во время УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено объемное образование в ложе удаленной селезенки (спленэктомия от 1998 г., перекут удлиненной ножки селезенки) размерами 31×33 мм, по эхогенности и эхо-структуре сопоставимое с тканью селезенки (рис. 2). Очагового поражения печени при УЗИ не выявлено. При плановом МСКТ-исследовании брюшной полости с внутривенным контрастным усилением

выявлена дополнительная структура с ровными, четкими контурами в ложе удаленной селезенки размерами 30×33×32 мм, тесно прилегающая боковой поверхностью к хвосту поджелудочной железы, по характеру накопления контрастного препарата аналогична ткани селезенки, без признаков гипervasкуляризации, паренхима печени гомогенная (рис. 3).

Таким образом, с учетом данных анамнеза, отсутствия клинической картины, результатов методов лучевой визуализации входящий диагноз был изменен на «спленоз левой поддиафрагмальной области».

Диагностика

Поскольку большинство пациентов не предъявляют жалоб, часто наличие эктопической ткани селезенки является случайной находкой при УЗИ, КТ или МРТ. Если во время диагностики у пациента с анамнезом травмы селезенки или спленэктомии обнаруживают объемное образование, схожее с нормальной тканью селезенки, должен рассматриваться диагноз спленоза.

По данным УЗИ определяется хорошо отграниченное (например, при околопеченочном спленозе), гипоэхогенное образование с четкими контурами и единичными артериальными и венозными сосудами.

При МСКТ определяется гиподенсное округлое образование с ровными четкими контурами, возможно множественные. Плотность и особенности контрастного усиления образования схожи с тканью селезенки: ~50HU, гиперденсное в артериальную фазу, изоденсно паренхиме печени в портальную фазу (при околопеченочном варианте спленоза), и гиподенсно в паренхиматозную фазу.

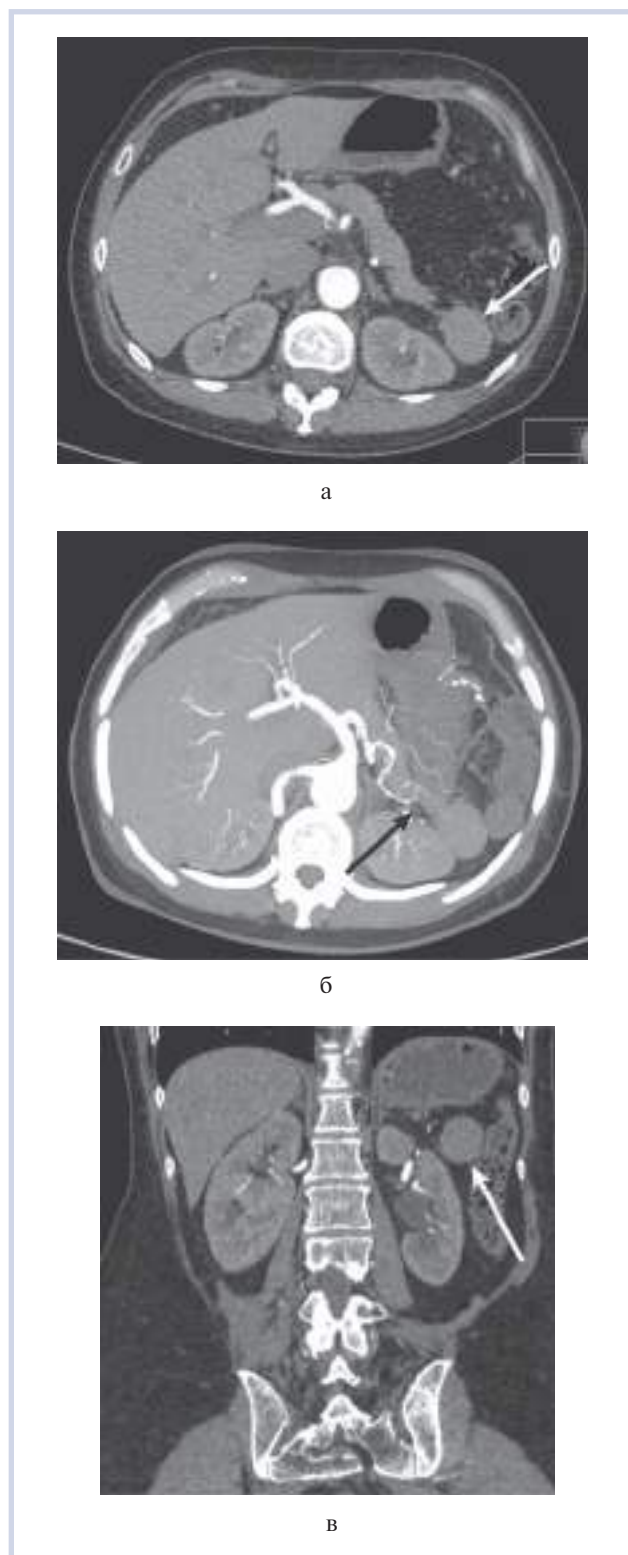


Рис. 3. МСК-томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, артериальная фаза у пациентки А.

а — гиперваскулярное образование на уровне хвоста поджелудочной железы, по плотностным характеристикам и типу контрастного усиления соответствующее ткани селезенки (стрелка); б — проекция максимальной интенсивности (MIP; артериальная фаза): питающий сосуд, отходящий от селезеночной артерии к эктопированной ткани селезенки, имитирующей образование хвоста поджелудочной железы (стрелка); в — мультипланарная реконструкция (MPR; корональная проекция): образование в ложе удаленной селезенки на уровне хвоста поджелудочной железы (стрелка).

При МРТ нормальная ткань селезенки гипоинтенсивна на T1-взвешенных изображениях (ВИ) и гиперинтенсивна на T2-ВИ. Иногда селезенка может быть гипоинтенсивна на T2-ВИ за счет избыточного отложения железа. Как правило, импланты селезеночной ткани при спленозе имеют те же характеристики интенсивности сигнала и контрастного усиления при МРТ. Обычно гетерогенное контрастирование ткани селезенки происходит в артериальную фазу МР-исследований, в то время как в отсроченную фазу эта эктопическая ткань становится гомогенной.

При спленозе, симулирующем образование печени, может быть отмечен гипоинтенсивный ободок вокруг образования на T1-ВИ. Наличие периферического ободка образования характеризуется низким сигналом интенсивности на T1-ВИ и T2-ВИ и представляет собой тонкий слой жира или фиброзной капсулы вокруг очага поражения и описан как характерный признак спленоза. Этот признак был бы неспецифичным для первичного поражения печени.

Сцинтиграфия

Широко распространенным радионуклидным методом диагностики для выявления добавочной ткани селезенки после неэффективной спленэктомии является сканирование с введением коллоидных радиофармпрепаратов, меченных ^{99m}Tc и ^{111}In . Спектр их достаточно широк, но наибольшую чувствительность имеет коллоидная сера, меченная ^{99m}Tc . Сцинтиграфические изотопы, такие как ^{99m}Tc , фиксируются в ретикулоэндотелиальной ткани (печень, селезенка, костный мозг) [6]. При помощи этого метода можно визуализировать даже небольшие участки ткани селезенки.

Однако более специфичным методом является сканирование с введением меченных ^{99m}Tc эритроцитов, которые были подвергнуты термической обработке. Физиологичность данного метода заключается в том, что поврежденные эритроциты избирательно будут накапливаться в ткани селезенки. Немногие радиоизотопные лаборатории оборудованы аппаратурой для этой методики, поэтому применение ее ограничено.

МРТ с внутривенным введением оксида железа

Другим специфическим методом для диагностики спленоза является МРТ с введением наночастиц в качестве альтернативы традиционным контрастным агентам.

Для этого используют внутривенное введение суперпарамагнитных наночастиц оксида железа, которые подвергаются неспецифическому захвату клетками ретикуло-эндотелиальной системы. В связи с этим наночастицы оксида железа применяются для визуализации печени, селезенки и лимфатических узлов. Суперпарамагнитные наночастицы

стицы оксида железа хорошо обнаруживаются даже при их очень низкой концентрации. Имеются данные о визуализации отдельных клеток, содержащих эти наночастицы и даже индивидуальных наночастиц. Поэтому данный тип наночастиц активно используется для мечения отдельных клеток и прослеживания путей их миграции *in vivo* [7].

Дифференциальная диагностика

- метастатическое поражение;
- увеличенный лимфатический узел (абдоминальная лимфаденопатия);
- в зависимости от локализации, может имитировать злокачественные образования других органов и тканей;
- эндометриоз.

Заключение

Спленоз — доброкачественное состояние, которое часто неправильно диагностируется как опухолевый процесс, в связи с чем спленоз должен быть включен в дифференциальную диагностику при новообразовании, одиночном или множественных, в брюшной полости или даже в нетипичных местах (внутрипеченочно, плевра, легкие, перикард, забрюшинное пространство, или подкожно) у пациентов с анамнезом травмы селезенки или после хирургического удаления селезенки.

Необходимо знать нормальную анатомию селезенки, варианты анатомического строения и уметь интерпретировать данные разных методов визуализации для правильной диагностики спленоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райнс С., МакНиколас М., Юсмейс С. Анатомия человека при лучевых исследованиях. М: МЕДпресс-информ 2009; 185—188.
2. Tsitouridis I., Michaelides M., Sotiriadis C., Arvaniti M. CT and MRI of intraperitoneal splenosis. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 145—149.
3. Naylor M.F., Karstaedt N., Finck S.J., Burnett O.L. Noninvasive methods of diagnosing thoracic splenosis. *Thorac Surg* 1999; 68 (1): 243—244.
4. Carr N.J., Turk E.P. The histological features of splenosis. *Histopathology* 1992; 21: 549—553.
5. Fleming C.R., Dickson E.R., Harrison E.G. Jr. Splenosis: autotransplantation of splenic tissue. *Am J Med* 1976; 61: 414—419.
6. Brancatelli G., Vilgrain V., Zappa M. et al. Case 80: splenosis. *Radiology* 2005; 234 (3): 728-732.
7. Сергеев П.В., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. М: Известия 2007; 348—352.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. В редакцию необходимо присылать электронную версию статьи на диске или по электронной почте gastro@mediasphera.ru.

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Указание официального названия организации и ведомства, на базе которых выполнена работа, приводится на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), число рисунков — не более 5–6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материал и методы, результаты, заключение. В конце резюме нужно написать 3–5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию СЕАР.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер

рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Для получения цветного изображения необходимо прислать также электронную версию иллюстраций.

14. Подписи к рисункам даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. В списке литературы каждый источник дается с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии **всех авторов статьи**.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упомянутые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

16. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подтверждаются рецензированием.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлекцией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Rooijen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52: 625–629.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция

Читайте в следующем номере:

- Патогенетические аспекты холестероза желчного пузыря
- Билиарный папилломатоз (трудности дифференциальной диагностики)