

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
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

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. 6,5
Заказ 4591
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 3

1.2014

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, д.м.н., проф.
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. Рoshаль, 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. РАН
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

Морозов И.А.
Патогенетические аспекты холестероза желчного пузыря

3

В ПОМОЩЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГУ

Петухов А.Б., Маев И.В.
Особенности лечебного питания больных хроническим панкреатитом

15

Хомерики С.Г.
Билиарный папилломатоз: трудности дифференциальной диагностики

20

Фарбер А.В.
Пробиотики в практике гастроэнтеролога

27

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сторожаков Г.И., Федоров И.Г., Чичкина М.А., Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю.
Случай неспецифического язвенного колита, осложненного развитием рака толстой кишки и опухоли Клацкина

38

Саламахина О.Ф., Ливзан М.А.
Цитолитический синдром в клинической практике

43

Указатель статей, опубликованных в журнале «Доказательная гастроэнтерология» в 2013 г.

50

Правила для авторов

52

ORIGINAL INVESTIGATIONS:

Morozov A.I.
The pathogenetic aspects of gallbladder cholesterosis

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS:

Petukhov A.B., Maev I.V.
Peculiarities of alimentotherapy for the patients presenting with chronic pancreatitis

Khomeriki S.G.
Biliary papillomatosis: difficulties of differential diagnostics

Farber A.B.
The application of probiotics in practical gastroenterology

CASE REPORT

Storozhakov G.I., Fedorov I.G., Chichkina M.A., Kosyura S.D., Il'chenko L.Yu.
A case of non-specific ulcerative colitis complicated by the development of colon cancer and Klatskin tumour

Salamakhina O.F., Livzan M.A.
Cytolytic syndrome in the clinical practice

An index to articles published in the journal «Dokazatel'naya gastroenterologiya» in 2013

Instructions to authors

Читайте в следующем номере:

- Общая переменная иммунологическая недостаточность в гастроэнтерологической практике: клиника, диагностика и лечение
- Лечебно-диагностический алгоритм и план ведения больных при аутоиммунном гепатите с позиций доказательной медицины

Посвящается светлой памяти Анатолия Афанасьевича Ильченко, великолепного ученого и врача, замечательного человека и друга

Патогенетические аспекты холестероза желчного пузыря

Д.м.н., проф. И.А. МОРОЗОВ

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН, Москва

The pathogenetic aspects of gallbladder cholesterosis

A.I. MOROZOV

Federal state budgetary institution «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities», Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В статье представлен новый взгляд на патогенез холестероза желчного пузыря, сформированный на основании морфологического изучения большого количества желчных пузырей после холецистэктомии с использованием современных методов: световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии. Даны принципиально новые сведения о структуре стенки желчного пузыря и ее патоморфозе в динамике развития заболевания. Описан впервые обнаруженный феномен эндоцитозного всасывания желчных мицелл абсорбтивными эпителиоцитами и их проникновение в собственную пластинку. Именно этот процесс является триггером активации гистиоцитов и превращения их в тканевые макрофаги. Впервые с помощью иммуногистохимии доказано, что фенотипическим предшественником пенных клеток являются только макрофаги. Вывод: этиологическим фактором холестероза являются общие нарушения липидного обмена организма и следующие за этим изменения синтетической и секреторной функций гепатоцитов. Вполне обоснованно утверждать, что холестероз и холецистолитиаз являются этапами единой патологии, а не различными заболеваниями.

Ключевые слова: желчный пузырь, холестероз, патогенез.

The author expounds a new concept of pathogenesis of gallbladder cholesterosis formulated based on the results of morphological studies of a large number of gallbladders obtained after cholecystectomy with the use of modern methods of light and electron microscopy and immunohistochemical techniques. The totally new data on the structure of the gallbladder wall and its pathomorphosis in the course of development of the disease are presented. The newly discovered phenomenon of the absorption of bile micelles by absorptive epitheliocytes via endocytosis and their penetration into lamina propria is described. It is hypothesized that this process triggers the activation of histiocytes and their transformation into tissue macrophages. Immunohistochemical investigations have demonstrated for the first time that macrophages serve as the sole phenotypic precursors of foam cells. It is concluded that the general derangement of lipid metabolism and the accompanying changes in the synthetic and secretory functions of hepatocytes play the role of the etiological factors underlying gallbladder cholesterosis. The authors maintain that cholesterosis and cholecystolithiasis represent different stages of the single pathology rather than different diseases.

Key words: gallbladder, cholesterosis, pathogenesis.

Первые сообщения о холестерозе желчного пузыря (ХЖП) появились еще полтора века назад (R. Wirhov, 1857 г.; A. Bottcher, 1857 г.). В начале XX века L. Aschoff (1905 г.), затем В. Moynihan (1909 г.) дополнили сведения об этом заболевании. Позже W. Boyd [3] установил, что включения в стенке желчного пузыря, выявляемые при так называемом земляничном желчном пузыре, содержат эфиры холестерина (ХС). Однако и до настоящего времени ХЖП остается недостаточно изученным и мало известным для практических врачей, создавая себе имидж редко встречающегося и трудно диагностируемого заболевания.

В литературе ХЖП описан под различными названиями, такими как «земляничный», «малиновый», «медовый», «крапчатый», «рыбье-чешуйчатый», желтый акантоз, холестериновый полипоз, липоидоз, липоидный холецистит, ксантомный холецистит, холестеролоз. Термин «холестероз» был предложен в 1925 г. N. Mendez-Sanches и в настоящее время является наиболее часто употребляемым в литературе. Существенный вклад в изучение проблемы ХЖП внесли отечественные ученые — Н.К. Пермяков и А.Е. Подольский [1], которые

e-mail: moroz38@gmail.com

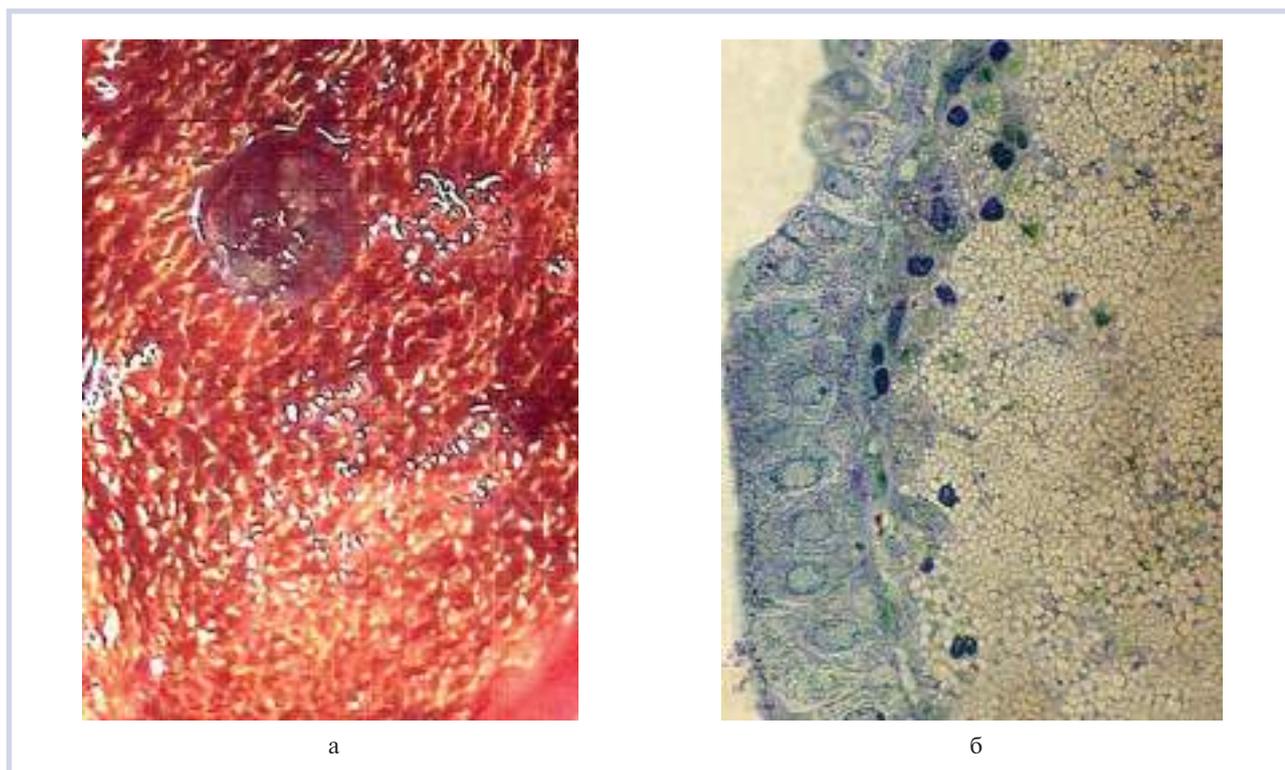


Рис. 1. Желчный пузырь при холестерозе.

а — макроскопическая картина внутренней поверхности желчного пузыря с классической сетчатой формой холестероза; б — участок микровилла: ячеистый характер цитоплазмы пенистых клеток (полутонкий срез; окраска толуидиновым синим; ув. 1000).

представили не только общие характеристики, но и различные макро- и микроскопические формы, оригинальную классификацию, сочетанную патологию, результаты гистохимических исследований, а также биохимическую характеристику желчи при холестерозе. Интерпретации полученных авторами результатов соответствовали уровню знаний того времени, но во многом предвосхитили расшифровку спорных моментов патогенеза заболевания.

Несмотря на значительный срок изучения ХЖП, многие вопросы, касающиеся распространенности, патогенеза, диагностики, особенностей клинического течения, лечения и тактики ведения больных, до настоящего времени остаются открытыми и часто носят противоречивый характер. Интерес к проблеме ХЖП значительно вырос в последнее десятилетие, когда удалось раскрыть некоторые патогенетические механизмы заболевания, появились более информативные методы диагностики, что позволило разработать тактику ведения таких больных и методы лечения [2]. По-прежнему требует объяснения ключевой вопрос патогенеза ХЖП: почему при одних условиях нарушение обмена ХС приводит к формированию желчных камней в пузыре, при других — к развитию собственно холестероза в его стенке, а при третьих — выявляются оба патологических процесса.

Со времен R. Virchow, впервые описавшего это заболевание в 1857 г., специфической картиной внутренней поверхности желчного пузыря считается наличие множественных образований (включений) различных оттенков желтого цвета. Размеры этих образований и их вид могут сильно варьировать, но в большинстве случаев диффузного холестероза они имеют ширину 0,5—0,8 мм, длину 3—5 мм и более, поскольку часто сливаются между собой, образуя своеобразную сетку (сетчатая форма) (рис. 1, а). При сопоставлении с гистологической картиной слизистой оболочки становится ясно, что выявляемые желтоватые образования на поверхности есть не что иное, как вершины ворсинок, в апикальной части которых находятся скопления пенистых клеток (см. рис. 1, б), просвечивающих сквозь однослойный эпителий. Еще в 1923 г. W. Boyed [3] установил, что содержимое цитоплазмы этих клеток представлено эфирами ХС. Гистологическое и электронно-микроскопическое изучение пенистых клеток показывает, что в зависимости от фазы жизни содержимое клетки может меняться и структурно в достаточно широких пределах.

При изучении слизистой оболочки желчного пузыря больных холестерозом основные скопления пенистых клеток обнаруживаются в вершинах ворсинок. Когда пенистые клетки полностью заполня-

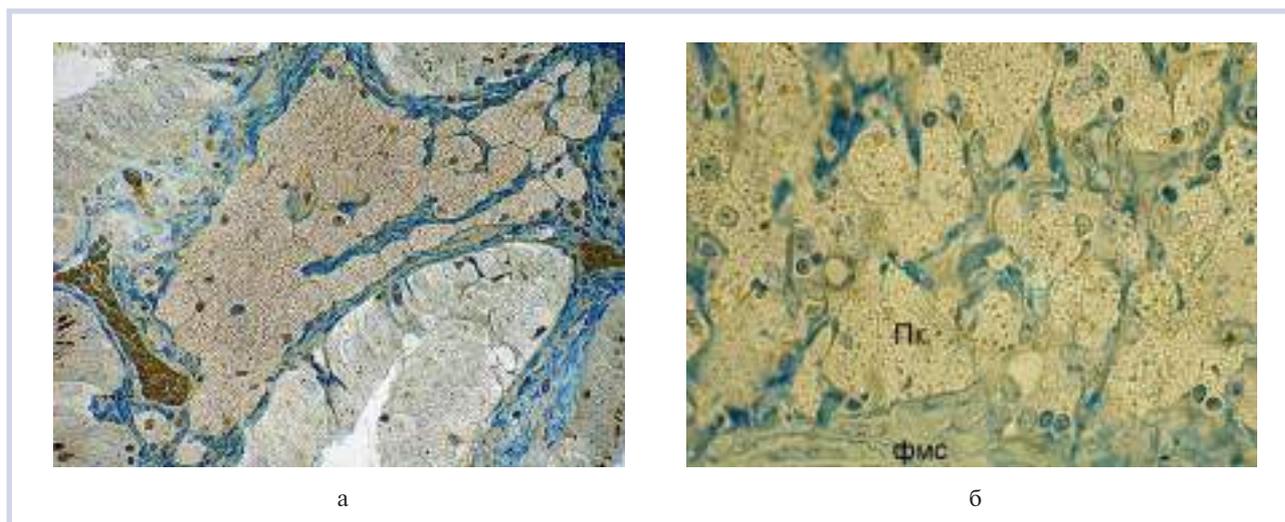


Рис. 2. Пенистые клетки при холестерозе (полутонкие срезы; окраска толуидиновым синим).

а — скопления пенистых клеток в шейке микрополипа (ув. 800); б — скопление пенистых клеток в криптальной части ворсинок возле фиброзно-мышечного слоя (ув. 1000). Пк — пенистые клетки, фмс — фиброзно-мышечный слой.

ют все пространство собственной пластинки, образуя форму микрополипа, стромальные элементы практически полностью исчезают. Наблюдается сдавление капиллярного русла, что приводит к ишемии участка поверхностного эпителия слизистой оболочки и к ухудшению его метаболизма; уменьшение высоты эпителиоцитов; появление признаков снижения функциональной активности и, достаточно часто, их десквамация. В то же время в соседних участках той же ворсинки и в соседних ворсинках накопление пенистых клеток может быть существенно меньше или вообще отсутствовать.

В других клинических случаях распространение процесса может быть более массивным — «и вширь, и вглубь». Пенистые клетки начинают интенсивно накапливаться как в соседних апикальных частях ворсинок, так и в их более глубоких частях (в «шейке микрополипа») (рис. 2, а), часто доходя до фиброзно-мышечного слоя (см. рис. 2, б). В конечном итоге пенистые клетки этих компартментов сливаются в единое целое, образуя крупный холестериновый полип, видимый без микроскопа (рис. 3, а). Это наталкивает на мысль, что различные формы холестероза могут рассматриваться как стадии заболевания.

Ультраструктура большинства пенистых клеток абсолютно не имеет признаков клетки-предшественника (фагоцита): ядро клетки небольших размеров, пикнотично, с извитым контуром кариолеммы и краевой концентрацией хроматина. Обычно вся цитоплазма клетки занята вакуолями с тонкодисперсным гомогенным содержимым (эфирные ХС), отграниченными от цитоплазмы элементарной мембраной (см. рис. 3, б). Размеры этих вакуолей сильно варьируют от мелких (0,1—0,2 мкм) до очень круп-

ных (3 мкм), однако размер большинства из них — 1—1,5 мкм. Не исключено, что мелкие вакуоли могут сливаться, если учесть их структурную и химическую идентичность. Подобные клетки не содержат никаких других цитоплазматических включений и внутриклеточных органелл, что свидетельствует об отсутствии у них какой-либо функциональной активности.

Однако в тех участках собственной пластинки, которые содержат небольшое количество пенистых клеток, встречаются и клетки, сохранившие признаки клетки-предшественника. Помимо того, что в них ядро имеет нормальный вид со светлой кариоплазмой и хорошо выраженным ядрышком, цитоплазма таких клеток содержит небольшое число цистерн шероховатой эндоплазматической сети, что свидетельствует о продолжающемся внутриклеточном синтезе белка, и фагосомы разнообразного строения. Часто эти фагосомы содержат включения, содержимое которых структурно очень похоже на содержимое вакуолей пенистых клеток (рис. 4). Именно последний ультраструктурный признак — наличие большого количества фагосом — более всего указывает на то, что предшественником такой пенистой клетки был макрофаг.

Происхождение пенистых клеток давно вызывает споры среди ученых. В этом отношении наиболее активны те, кто занимается патогенезом атеросклероза. Небольшое число исследователей, изучающих ХЖП, чаще всего опираются на эти работы и цитируют полученные результаты, связанные с изучением сосудов, считая, по-видимому, что оба эти заболевания являются проявлением метаболического синдрома. Именно по этой причине в числе клеток, которые могут быть источником происхождения пе-

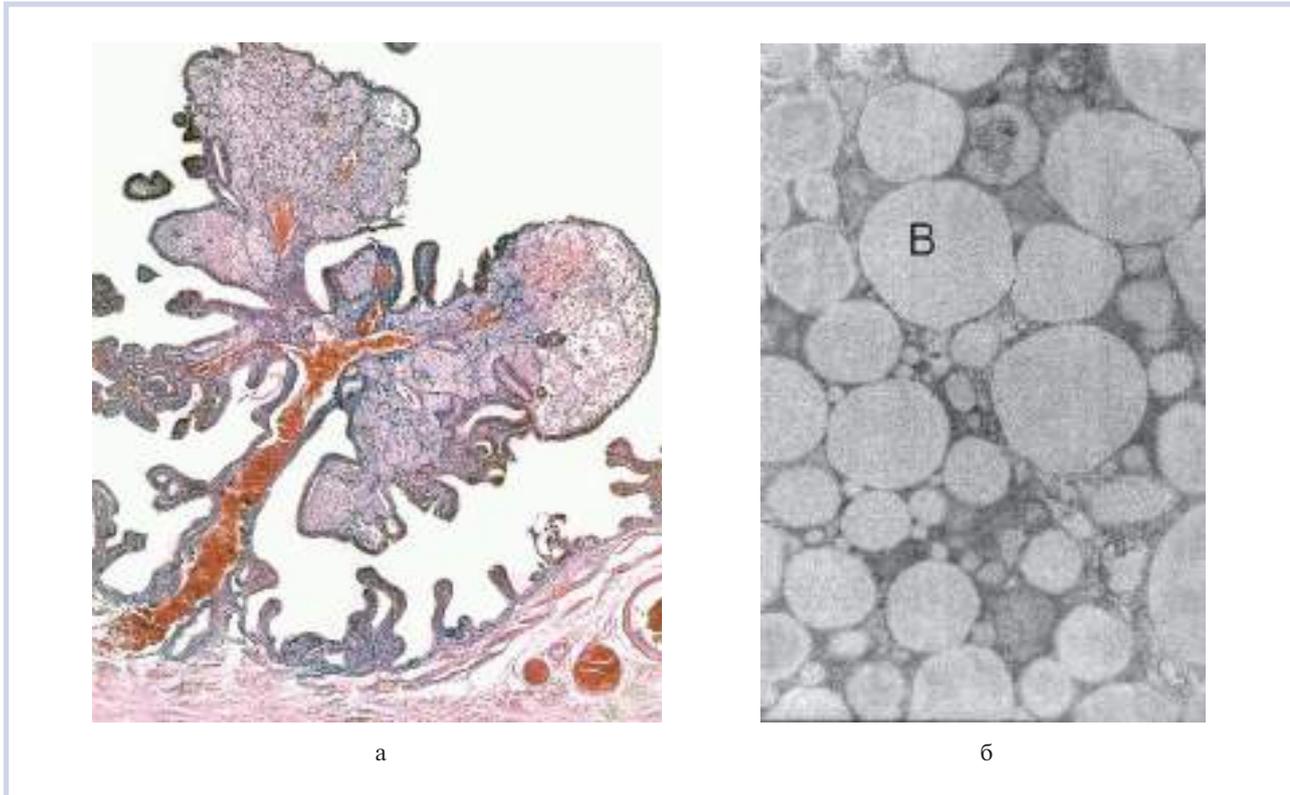


Рис. 3. Пенистые клетки при холестерозе.

а — пенистые клетки в холестериновом полипе (препарат С.Г. Хомерики; окраска гематоксилином и эозином; ув. 40); б — ультраструктура вакуолей (В) пенистых клеток (пояснение в тексте) (ув. 30 000).

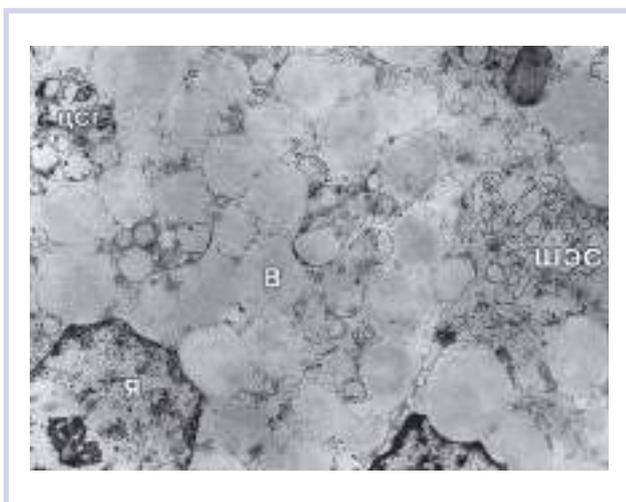


Рис. 4. Шероховатая эндоплазматическая сеть и цитосегресомы в цитоплазме пенистой клетки (пояснения в тексте).

Я — ядро, ШЭС — шероховатая эндоплазматическая сеть, В — вакуоли, ЦСГ — цитосегресомы (ув. 10 000).

нистых, называют адвентициальные и эндотелиоциты, макрофаги и даже гладкомышечные клетки. Мнения, что эндотелиоциты лимфатических капилляров способны накапливать липиды, придерживались Н.К. Пермяков и А.Е. Подольский [1]. Кроме

того, они считали, что липиды, накапливаясь в строме слизистой оболочки и просвете лимфатических сосудов, проникают (или фагоцитируются) в цитоплазму соединительнотканых клеточных элементов и адвентициальных клеток, способствуя их трансформации в пенистые клетки. О макрофагах как о предшественниках пенистых клеток ими не было указано.

Для определения гистогенетических свойств пенистых клеток при атеросклерозе у человека и при экспериментальном атеросклерозе у животных несколькими исследователями была использована иммуногистохимия с макрофаг-специфическими анти-CD68 моноклональными антителами нескольких клонов. При ХЖП подобные исследования не проводились, но на основании схожести пенистых клеток в атеросклеротических бляшках и желчном пузыре принято считать, что их предшественниками при холестерозе являются макрофаги. Однако еще в 1990 г. J. Veranek и N. Cavarocchi [4], используя два клона (RAM11, HAM56) макрофаг-специфических антител и антитела против гладкомышечного актина (asm-1, HNF35) при природном и экспериментальном атеросклерозе, а в 1997 г. и наша соотечественница Е.Р. Андреева и соавт. [5] при изучении интимы аорты, продемонстрировали очень схожие картины и пришли к выводу, что гладкомышечные

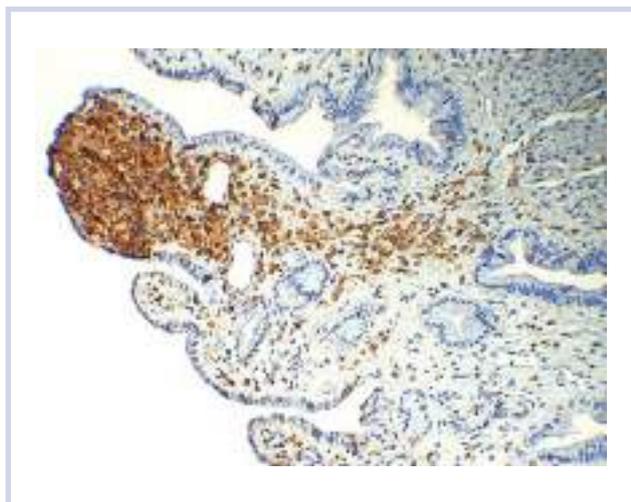


Рис. 5. Иммуногистохимия с моноклональными антителами CD68 (clone PGM1). Продукт реакции на пенистых клетках микрополипа, а также в строме ворсинок на пенистых клетках и гистиоцитах (ув. 200).

клетки интимы аорты экспрессируют макрофагальные антигены. Авторы посчитали, что упомянутые клоны CD68-антител можно использовать лишь как маркер фагоцитов, но не для изучения гистогенеза пенистых клеток. Наконец, в 2004 г. Е. Kunisch и соавт. [6], используя еще три клон анти-CD68 антител (KP1, EBM11, PGM1) для иммуногистохимии и проточной цитометрии фибробластов и эндотелиальных клеток при сосудистых заболеваниях, пришли к заключению, что CD68 не является макрофаг-специфическим антигеном. Эту точку зрения активно поддержал все тот же J. Berganek [7].

Начиная наши иммуногистохимические исследования желчного пузыря при холестерозе и зная об упомянутых выше результатах, полученных при изучении сосудистых заболеваний, мы тем не менее для определения фенотипических свойств пенистых клеток (гистогенез) вначале использовали CD68-антитела (clone PGM1), которые применял Е. Kunisch [6] в 2004 г., по нескольким обстоятельствам. Во-первых, в литературе мы не встретили результатов иммуногистохимических исследований, выполненных на желчном пузыре при холестерозе. Во-вторых, в слизистой оболочке желчного пузыря отсутствуют те элементы, которые имеются в интима сосудов и способны экспрессировать CD68-антигены, за исключением лимфоцитов и гистиоцитов (ретикулярных клеток по старой номенклатуре).

При анализе результатов иммуногистохимической реакции с моноклональными CD68-антителами продукт реакции действительно определялся в цитоплазме и на поверхности пенистых клеток, в гистиоцитах и некотором количестве лимфоцитов (преимущественно в межэпителиальной позиции). На **рис. 5** отчетливо видна не только фено-

типическая принадлежность пенистых клеток к макрофагам, но и совокупность всех приведенных выше результатов и соображений: накопление пенистых клеток в собственной пластинке вершины ворсинок с образованием микрополипа, их меньшее число в «ножке полипа», разбросанные равномерно в собственной пластинке гистиоциты (неактивированные макрофаги), а также явная «дорожка» активированных макрофагов в соседнюю с микрополипом вершину ворсинки.

И тем не менее для окончательного решения вопроса о предшественнике пенистых клеток при ХЖП было проведено иммуногистохимическое исследование с двумя новыми моноклональными маркерами макрофагов Macrophage Marker NCL-LN5 и Macrophage Marker NCL-Mac387. Согласно аннотации фирмы разработчика, перечисленные моноклональные антитела наиболее специфичны для макрофагов. Полученные результаты с использованием новых маркеров показали, что, как и в случае использования CD68, продукт реакции выявлялся в пенистых клетках и в гистиоцитах собственной пластинки слизистой оболочки, а также в активированных макрофагах в фиброзно-мышечном слое. В большей специфичности к макрофагам (LN5 и Mac387) дополнительно примененных моноклональных антител убеждает и тот факт, что, в отличие от макрофагов, реакция на лимфоцитах в интерэпителиальной позиции (Т-супрессоры) отсутствовала (**рис. 6, а, б**).

На основании проведенных иммуногистохимических исследований вопрос о фенотипическом предшественнике пенистых клеток можно считать решенным — им является активированный тканевой макрофаг. Однако остается открытым еще один вопрос: имеются ли у макрофагов стенки желчного пузыря какие-либо тканеспецифические характеристики, или они едины для макрофагов любых органов и тканей.

Большая часть авторов публикаций, посвященных холестерозу, исходят из того, что основным липидным компонентом, абсорбция которого ведет к развитию заболевания, является ХС. Хорошо известно, что свободный ХС, находящийся в водной фазе желчи, абсорбируется эпителиоцитами нормальной слизистой оболочки в значимом количестве вместе с водой и ионами [8]. При этом накопления ХС и его метаболитов в собственной пластинке нормальной слизистой оболочки не происходит, поскольку по физиологическим законам они поступают не в макрофаги, как считает L. Luciano [9], а в капиллярное русло кровеносной и лимфатической систем и в общий кровоток. По всей видимости, причина развития холестероза кроется в другом.

Уже в самом начале изучения изменений слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе нами было отмечено наличие в апикальной части аб-

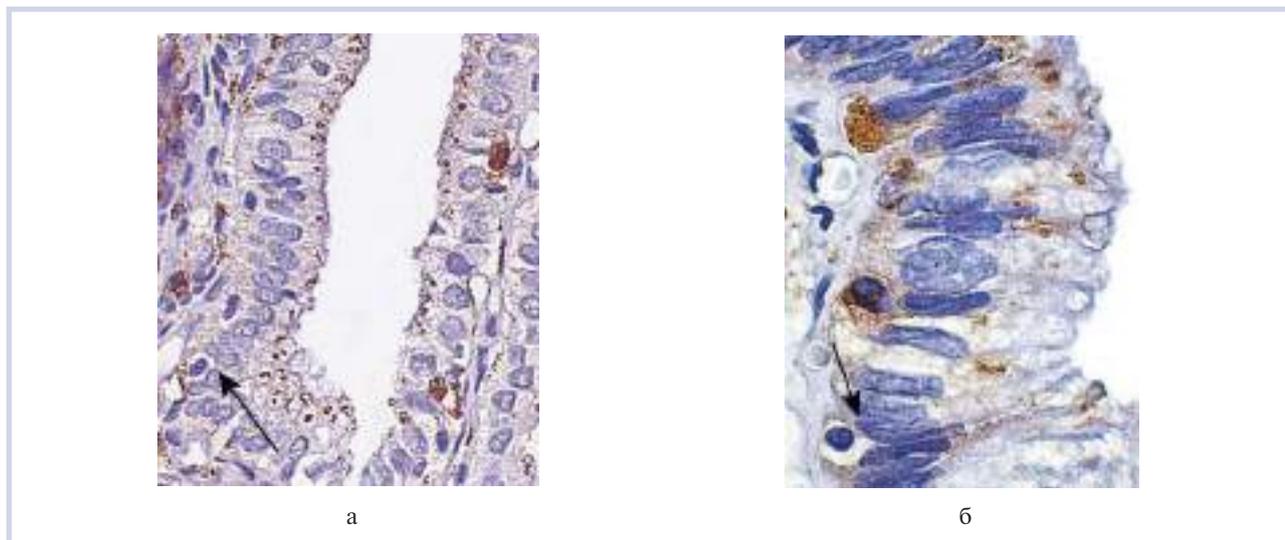


Рис. 6. Иммуногистохимия макрофагов в слизистой оболочке желчного пузыря. Продукт реакции на пенистых клетках и его отсутствие на интерэпителиальных лимфоцитах (стрелки).

а — Clone NCL-LN5 (LN-5) (ув. 200); б — Clone NCL-MAC387 (ув. 400).

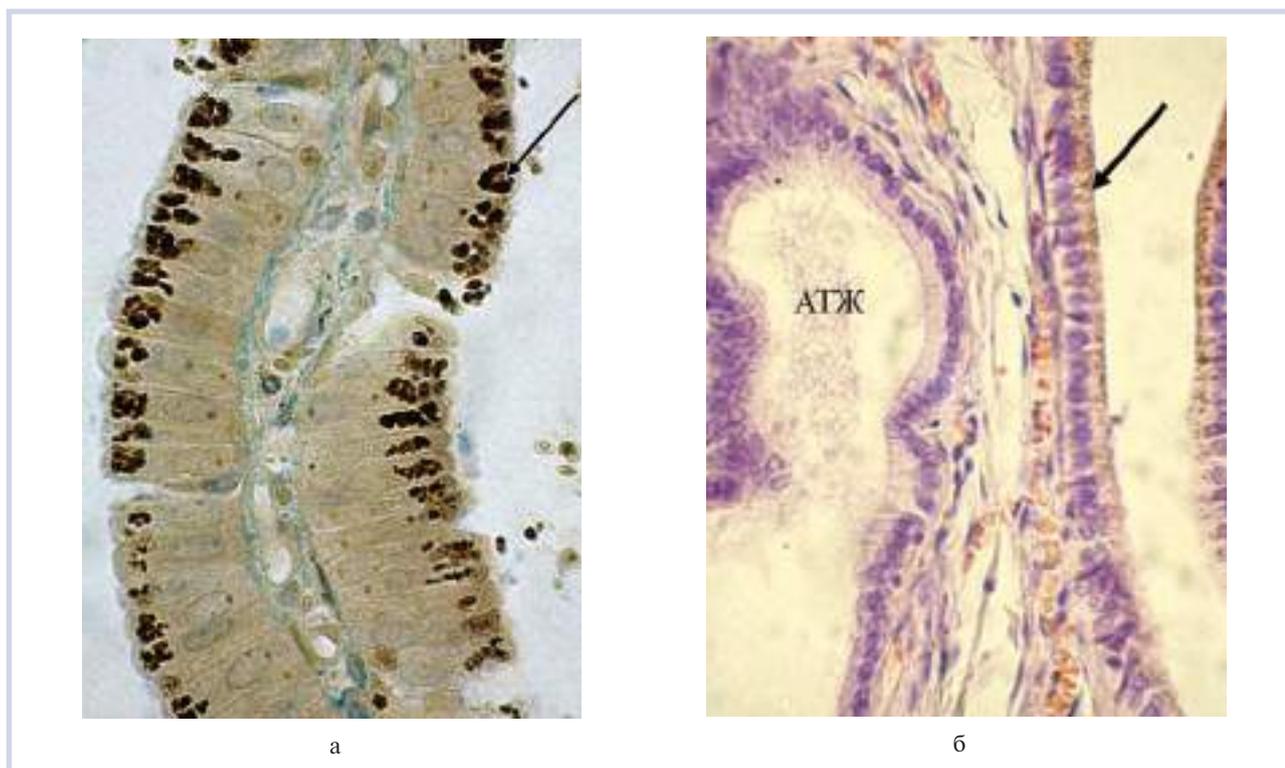


Рис. 7. Скопления осмиофильных липидов (стрелки) в апикальной области абсорбтивных эпителиоцитов слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе (а, б) и отсутствие такового (б) в эпителии альвеолярно-трубчатых желез (АТЖ). Полутоновый срез осмированного препарата. Окраска толуидиновым синим; ув. 200.

а — скопления осмиофильных липидов в апикальной области абсорбтивных эпителиоцитов слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе; б — отсутствие скопления.

сорбтивного эпителия достаточно крупных скоплений липидов. При изучении полутоновых срезов с препаратов, подготовленных для изучения в электронном микроскопе, включения отличались выраженной осмиофилией (рис. 7, а). На обычных гисто-

логических препаратах липидные включения имели светло-коричневый цвет и были хорошо видны даже на неокрашенных срезах. Все эти характеристики включений свидетельствовали, прежде всего, о том, что в структуре липидов содержится желчный пиг-

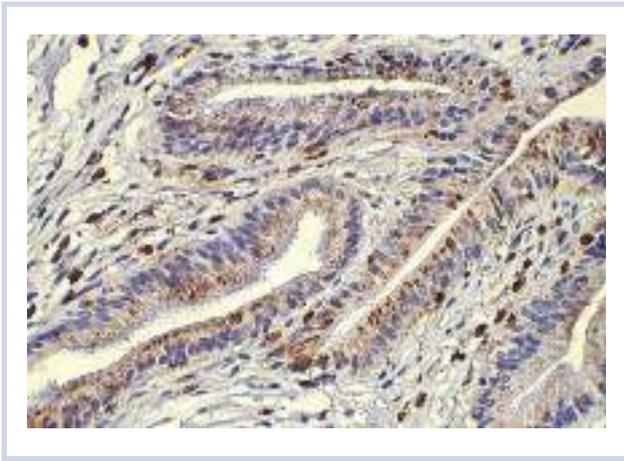


Рис. 8. Иммуногистохимия с моноклональными антителами CD68 (clone PGM1). Активное всасывание липидов абсорбтивными холецитами в зоне ворсинки без пенистых клеток в собственной пластинке. Продукт реакции на гистиоцитах (ув. 200).

мент — билирубин, придающий светло-коричневую окраску, и что его наличие связано с всасыванием компонентов желчи, которые в норме и при другой патологии не абсорбируются. Было ясно, что процесс всасывания желчи активный, поскольку пассивного имbibирования слизистой оболочки желчью не наблюдается. Это хорошо видно на примере сопоставления морфологии абсорбтивных эпителиоцитов и рядом находящихся секреторных клеток альвеолярно-трубчатых желез в шеечной области желчного пузыря, транспорт липидов в которые не осуществляется (см. рис. 7, б). Кроме того, было замечено, что наиболее активное всасывание липидов осуществляется в зонах, где еще не произошло накопление пенистых клеток в собственной пластинке (рис. 8). Именно здесь впервые появляются активированные макрофаги, чаще всего в интерэпителиальном пространстве. В дальнейшем происходит постепенное накопление макрофагов в собственной пластинке, а после того, как все ее пространство оказывается заполненным пенистыми клетками, абсорбтивная активность эпителия угасает, о чем написано выше. После того как мы убедились, что подобная картина является не только характерной, но и обязательной при холестерозе, наши данные и предварительные соображения были опубликованы [10], а исследования были продолжены.

Необходимо было установить цепь событий, происходящих в слизистой оболочке, начиная с всасывания элементов желчи и заканчивая накоплением липидов в макрофагах собственной пластинки (пенистых клетках). Ранее при изучении всасывания желчи в тонкой кишке вне периода пищеварения было установлено, что основной транспортной формой желчи является желчная мицелла, которая,

помимо ХС и его эфиров, содержит соли желчных кислот, фосфолипиды (фосфатидилхолины), белки и липопротеиды, конъюгированный билирубин и ряд других минорных компонентов [11].

При электронно-микроскопическом изучении хирургически удаленных желчных пузырей с признаками холестероза в ряде случаев в препаратах сохраняется пристеночная желчь, не отмывшаяся с поверхности слизистой оболочки в результате фиксации и проводки материала. При большом увеличении отчетливо видно, что желчь содержит осмиофильные желчные мицеллы и капли триглицеридов различного размера (0,1—1,0 мкм). И те и другие элементы не имеют отграничивающей мембраны (рис. 9, а). По-видимому, их стабильности способствуют расположенные на поверхности молекулы белков, речь о которых пойдет ниже. Об истинных размерах желчных мицелл можно судить по результатам измерений наиболее осмиофильных мицелл, что свидетельствует о прохождении плоскости среза через их экватор. Как было установлено, размер желчных мицелл пузырной желчи составляет около 0,1 мкм, что полностью совпадает с их размером в тонкой кишке.

При изучении абсорбтивного эпителия на участках слизистой оболочки вне накопления пенистых клеток (см. рис. 8) в апикальной зоне некоторых клеток можно обнаружить картины эндоцитозного всасывания желчных мицелл (см. рис. 9, б). Отчетливо видно, что количество эндоцитозных везикул, содержащих желчные мицеллы (с прозрачным содержимым), существенно больше, что свидетельствует о сохраненной основной концентрационной функции эпителия. Кроме того, обнаруживается тенденция к слиянию везикул, содержащих желчные мицеллы, чего не наблюдается в тонкой кишке. Отсутствие быстрого перемещения везикул с желчными мицеллами к базолатеральной мембране и способность их к слиянию между собой приводит к образованию в надъядерной зоне крупных вакуолей, содержащих желчные мицеллы и мелкие капли липидов (рис. 10, а). Мицеллы и липидные капли внутри вакуоли не имеют отграничивающей мембраны, а сама вакуоль имеет очень тонкую элементарную мембрану, отделяющую ее содержимое от цитоплазмы эпителиоцита. И при электронной микроскопии, и в световом микроскопе видно, что подобные вакуоли наблюдаются в надъядерной зоне всех без исключения эпителиоцитов (см. рис. 10, б). Они иногда сливаются с лизосомами, в результате чего образуются крупные цитосегресомы, в которых желчные мицеллы и липиды подвергаются переработке лизосомальными ферментами. Однако в большинстве случаев вакуоли с желчными мицеллами продвигаются к латеральной мембране (рис. 11) и, сливаясь с ней, выбрасывают свое содержимое в межэпителиальное пространство, а далее — в собственную пластинку. Здесь желчные

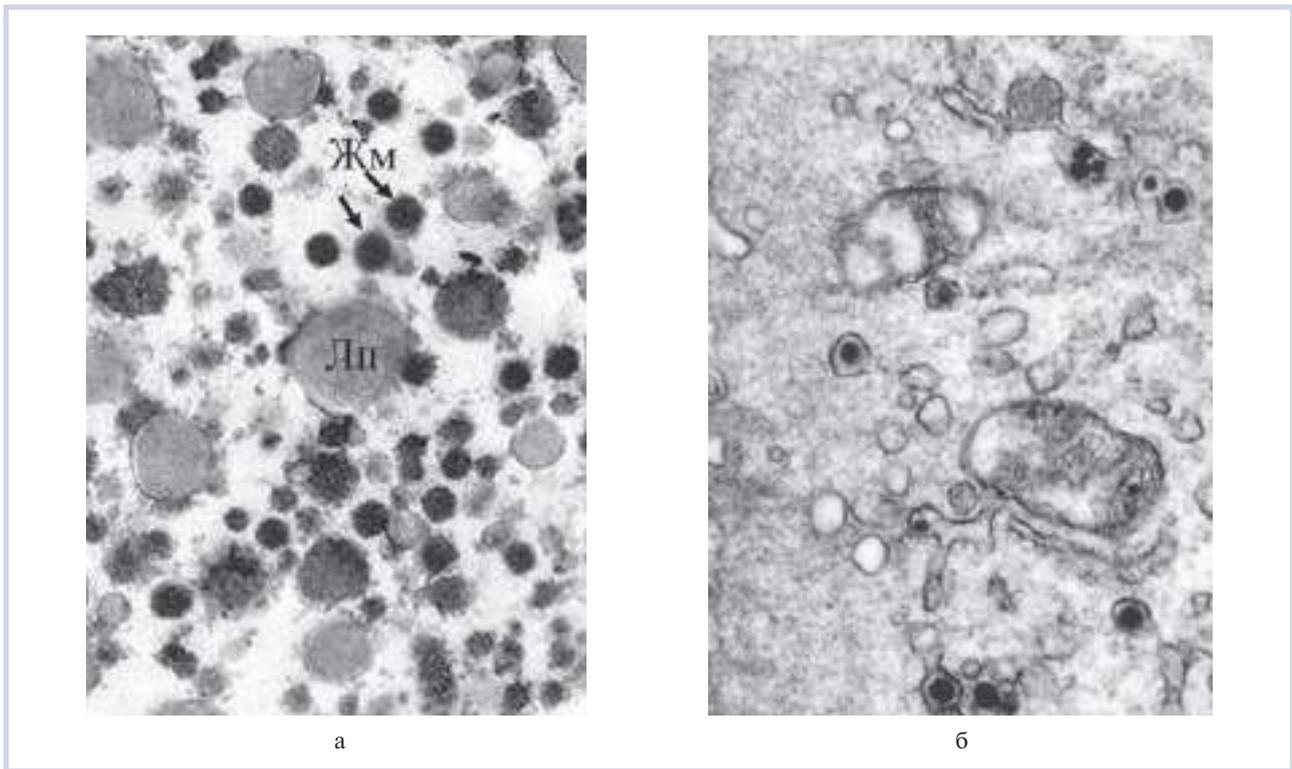


Рис. 9. Ультраструктура желчного пузыря при холестерозе.

а — желчные мицеллы и капли нейтральных триглицеридов (Лп) в пузырной желчи (Жм) (ув. 50 000); б — желчные мицеллы в эндоцитозных везикулах холестита слизистой оболочки (ув. 20 000).

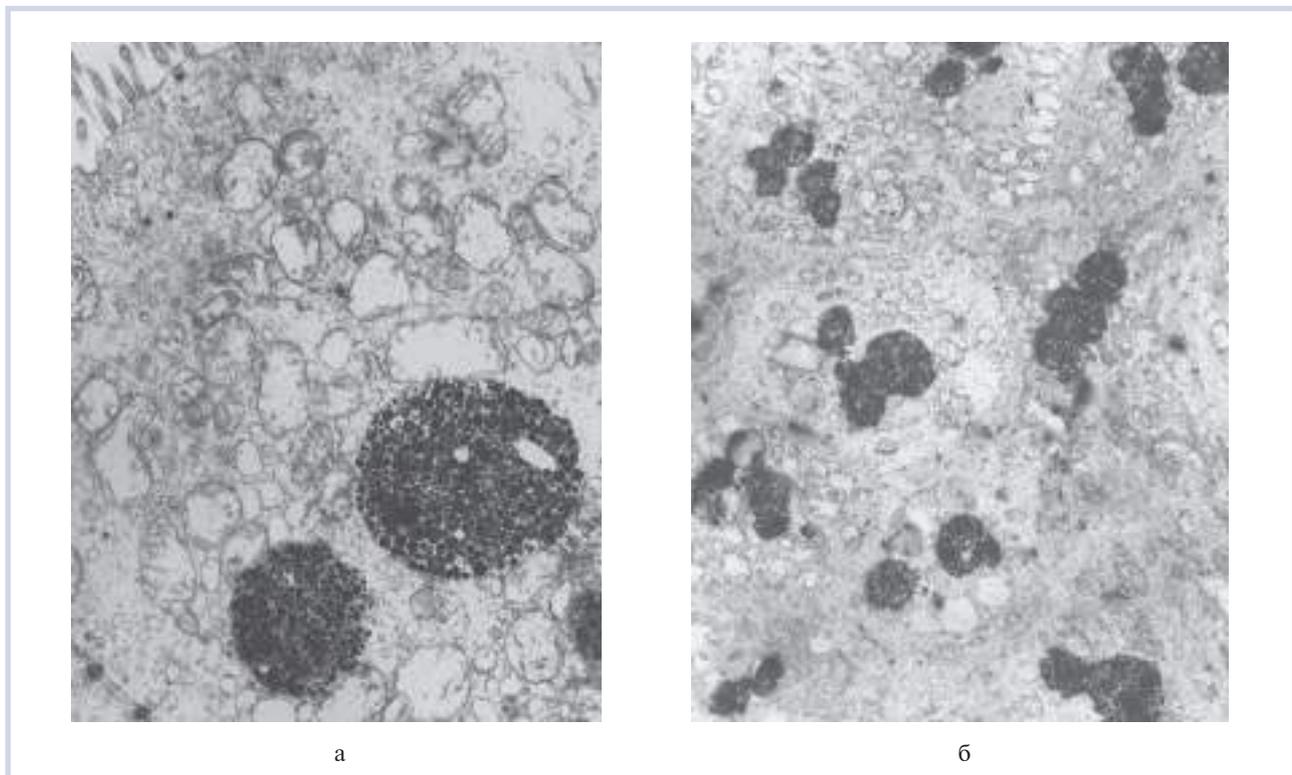


Рис. 10. Накопление желчных мицелл в вакуолях апикальной зоны абсорбтивных холеститов слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе.

а — на продольном срезе (ув. 8000); б — многочисленные вакуоли с желчными мицеллами на поперечном срезе нескольких абсорбтивных эпителиоцитов при холестерозе (ув. 4000).

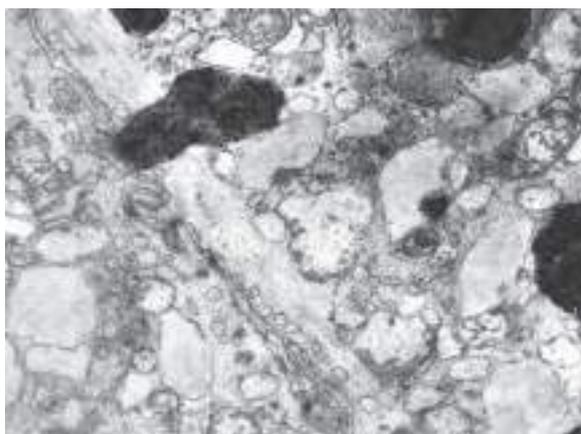


Рис. 11. Слияние вакуоли, содержащей желчные мицеллы с латеральной мембраной абсорбтивного эпителиоцита желчного пузыря при холестерозе (ув. 15 000).

мицеллы становятся добычей макрофагов, которые поглощают их и после переработки лизосомальными ферментами превращают в содержимое вакуолей, характерных для пенистых клеток (**рис. 12**). Некоторые компоненты желчных мицелл не могут превратиться в эфиры ХС и после полной ферментативной переработки в лизосомах остаются в структуре оста-

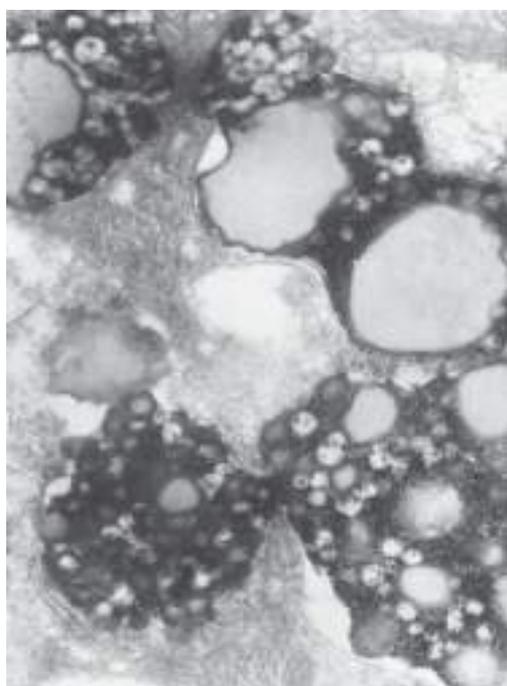


Рис. 12. Желчные мицеллы в стадии гидролиза и капли нейтральных липидов в структуре вторичных лизосом (цитосегресо) макрофага собственной пластинки слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе (ув. 15 000).

точных резидуальных тел, состоящих из липидных капель, липофусцина и миелиноподобных фигур, вплоть до гибели самой клетки (**рис. 13**).

Следует особо отметить, что в литературе мы встретили лишь одну публикацию 1975 г. А. Koga и соавт. [12], в которой с помощью электронно-микроскопического метода в одном из восьми случаев изучения желчных пузырей с холестерозом был описан процесс накопления в надъядерной зоне эпителиальных клеток дигитонин-положительных круглых образований, или желчных мицелл, и plate-like-структуры (капли липидов), которые не давали реакции с дигитонином (гистохимия ХС). Обе эти структуры не имели отграничивающей мембраны. Авторы пришли к заключению, что в эпителиоцитах желчного пузыря при холестерозе содержится очень много ХС, который образует описанные структуры вследствие его преципитации во время быстрой фиксации. Через 10 лет А. Koga опубликовал статью [13], в которой более точно представил анализ изучения все тех же восьми случаев ХЖП. С помощью световой и электронной микроскопии вновь было отмечено накопление липидных включений, но уже в агранулярном ретикулуме супрануклеарной зоны эпителиоцитов. Липидные включения были также обнаружены в макрофагах собственной пластинки, которые превращались в пенистые клетки. Автор отметил, что эти клетки ригидны и не могут пройти



Рис. 13. Резидуальные тела — миелиноподобные фигуры (Мф) и липофусцин (Лф) в пенистой клетке слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе (ув. 10 000).

через эндотелий лимфатических сосудов, либо крупные пенистые клетки вызывают обструкцию, а в дальнейшем — разрушение этих сосудов. Еще через 12 лет тот же А. Кога вместе с Н. Satoh вновь опубликовал работу [14], которая полностью повторяла предыдущую и по содержанию, и по выводам.

Как видно из описания результатов, полученных А. Кога и его коллегами, наблюдавшиеся ими картины совпадают с теми, которые мы получили в своем исследовании. Однако интерпретация японских ученых, проведенная на основе знаний и гипотез того времени, не объясняет патогенетические механизмы холестероза. В период 70—80-х годов прошлого столетия был хорошо известен эндоцитозный (пиноцитозный) транспортный процесс, а Cheikerd и Palard (1962 г.) даже наблюдали пиноцитоз жира эпителиальными клетками после его введения в желчный пузырь морской свинки. И все же в умах ученых доминировал трансмембранный механизм всасывания. Даже наблюдая в электронном микроскопе мицеллы, содержащие ХС, японские ученые объясняют их происхождение преципитацией под действием фиксатора, а желчные мицеллы в эндоцитозных везикулах выдают за липидные включения в гладкой эндоплазматической сети, которая по функции характерна для секреторных клеток, а не всасывающему эпителию. И все же, несмотря на объяснимые временем ошибки интерпретации, эти работы были пионерскими прежде всего потому, что вполне определенно объясняли макрофагальное происхождение пенистых клеток, хотя дискуссия по этому вопросу продолжалась до настоящего времени.

Морфологическая перестройка слизистой оболочки желчного пузыря при холестерозе, образование микрополипов и возможная их ишемическая самоампутация могли бы послужить причинами уменьшения толщины слизистой оболочки, а также высоты ворсинок и их разветвленности, то есть атрофии. Однако частичная атрофия наступает лишь в глубоко запущенных случаях, что встречается крайне редко. У большинства больных холестерозом основные структурные параметры сохраняются, даже несмотря на постоянную десквамацию эпителия с поверхности холестеринных микрополипов. Напротив, иммуногистохимически с использованием одного из маркеров фаз деления клеток (Ki-67, clone MB1) мы установили, что процесс десквамации влечет за собой адаптивную активацию пролиферации в криптальных зонах ворсинок, что выражается не только в увеличении количества делящихся клеток, но и в расширении зоны пролиферативной активности. Это приводит к репаративной регенерации эпителия.

Каковы причины, объясняющие изменение свойств желчных мицелл и появление характеристик, обеспечивающих их всасывание эпителием желчного пузыря? Одной из возможных причин структурно-

химических изменений желчи является питание и химический состав липидных компонентов рациона. Многочисленные эксперименты на животных, проведенные в 60—70-е годы прошлого столетия, свидетельствуют о том, что избыточное потребление ХС с пищей влечет за собой повышение его уровня не только в сыворотке крови, но и в желчи. И хотя некоторые исследователи высказывают сомнения в значении перенасыщения желчи ХС для развития холестероза, все же избыточное потребление животных жиров всегда отрицательно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой и билиарной систем. Было бы очень полезно получить сведения о распространенности холестероза среди вегетарианцев, но подобные исследования не проводились. Вместе с тем имеются сведения [15] о положительном влиянии вегетарианства на липидный спектр сыворотки крови, что служит одной из причин более низкой смертности от ишемической болезни сердца вегетарианцев по сравнению с населением в целом. Так, в Калифорнии при обследовании 27 530 адвентистов было установлено, что смертность от ишемии миокарда у строгих вегетарианцев на 77% ниже, чем у невегетарианцев. Кроме того, холестероз может наблюдаться не только у человека — он характерен преимущественно плотоядным. Например, знакомясь с учебными иллюстрациями к занятиям и экзаменам для студентов по данной тематике на интернет-сайтах университетов США и Европы, мы обнаружили фотографию строения нормальной слизистой оболочки желчного пузыря собаки, на которой присутствуют признаки холестероза в виде пенистых клеток в собственной пластинке и даже микрополипы (рис. 14).

Источниками эфиров ХС в пенистых клетках могут служить до 80% компонентов желчных мицелл, его содержащих. В нормальных условиях уже в процессе синтеза в гепатоците желчные кислоты конъюгируются с глицином и таурином в соотношении 3:1, образуя первичные соли. При некоторых заболеваниях печени, а также под влиянием алиментарных и гормональных факторов, это соотношение может меняться в пользу тауриновых конъюгатов. Учитывая более высокую их полярность (по сравнению с глициновыми солями) [7] можно ожидать изменения физико-химических свойств желчных мицелл, основным компонентом которых (до 70%) являются именно конъюгированные желчные кислоты. Не менее важным фактором, влияющим на физико-химические свойства желчи, является изменение соотношения желчных кислот и ХС. При холестерозе на фоне нормального содержания ХС в сыворотке крови его содержание в желчи увеличивается в 2—3 раза, преимущественно за счет холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [17], тогда как количество желчных кислот, напротив, уменьшается во столько же раз [1]. Снижаются не только сольбилизирующие и транспортные

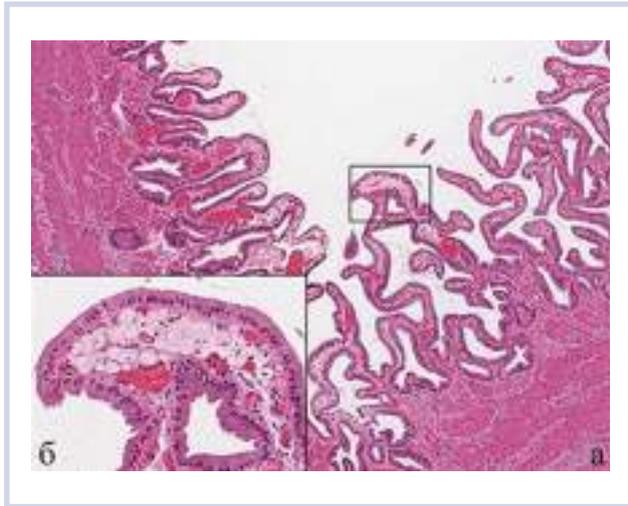


Рис. 14. Признаки холестероза желчного пузыря у здоровой собаки.

а — накопление пенных клеток в апикальных участках ворсинок слизистой оболочки (ув. 200); б — фрагмент апикальной части ворсинки с пенными клетками (ув. 800).

свойства желчных мицелл, но и их стабильность. В результате часть желчных мицелл может получить свойства, обеспечивающие их эндоцитозное всасывание эпителием желчного пузыря. Видимо эти свойства приобретает только какая-то часть (возможно, небольшая) желчных мицелл, а заболевание, вплоть до появления клинических проявлений, развивается крайне медленно. В настоящее время нет методической возможности вычленив из общего пула желчи ту часть желчных мицелл, которые способны к эндоцитозному транспорту эпителиоцитом, и получить их физико-химические характеристики.

Белки, составляющие около 4,5% от веса желчных мицелл, являются чрезвычайно важным их компонентом. В желчи насчитывается несколько десятков протеинов с молекулярной массой от 6 до 220 kDa. Основная масса белков является глобулинами, а меньшая — альбуминами крови, которые с помощью эндоцитоза захватываются на синусоидальной мембране гепатоцита и после транцитоза выбрасываются экзоцитозом в желчные капилляры. Небольшая часть белков желчи синтезируется в гепатоците и также поступает в желчь. Уже в просвете желчных капилляров в момент формирования желчных мицелл часть протеинов (апоА, апоВ, апоС, апоЕ и их различные фенотипы) встраиваются в их поверхность, почему и носят название апопротеинов. Апопротеины — осмотически активные компоненты: предполагают, что апоА-I выполняет функцию солюбилизатора ХС [18], тогда как апоВ определяет количественные отношения ХС и фосфолипидов в желчи [19]. В норме соотношение апоА:апоВ колеблется в пределах 3—3,5:1. Р.А. Иванченкова [20] установила, что количество апоВ в пузырьной

желчи при холестерозе снижается, а соотношение апоА-1 к апоВ становится максимальным ($\approx 8:1$). Каким образом это явление может влиять на физико-химические свойства желчных мицелл, пока остается непонятным. Однако белки желчи играют чрезвычайно важную роль в патогенезе холестероза. Из всех компонентов желчи только протеины (как антигены), проникающие в собственную пластинку из эпителия в составе желчных мицелл, могут служить триггером активации и привлечения в «зону конфликта» тканевых макрофагов. Другие компоненты желчи имеют липидную природу и не вызывают ответа иммунной системы.

Достаточно частое сочетание ХЖП с атеросклерозом и гипертонической болезнью (63,4—83,5%) дает основание сделать вывод, что в основе патогенеза этих заболеваний лежат общие нарушения липидного обмена. Ключевым органом регуляции этих процессов является печень, осуществляющая синтез элементов желчи, а также формирование ее транспортной формы. Возникающий дисбаланс между сниженным в 23 раза количеством конъюгированных желчных кислот и относительно увеличенным во столько же раз ХС ЛПНП, приводит к нарушению коллоидного равновесия части желчных мицелл и приобретению ими способности к эндоцитозу эпителием слизистой оболочки желчного пузыря. Дальнейшая цепь событий, разворачивающаяся непосредственно в стенке желчного пузыря изложена выше.

Можно считать, что основной группой риска развития холестероза являются лица с генетически обусловленным низким основным обменом, нерациональным питанием с избыточным потреблением животной пищи и недостатком в рационе растительных продуктов как источников нерастворимых (клетчатка, лигнин и др.) и растворимых (пектины, камеди) пищевых волокон, что влечет за собой изменения не только липидного обмена, но и снижение активного изъятия избытка эндогенно синтезированного ХС и продуктов его обмена из энтерогепатической рециркуляции.

Успехи в изучении патогенеза ХЖП позволили расширить представления о нарушении липидного обмена в гепатобилиарной системе, в частности, поновому взглянуть на процессы транспорта и солюбилизации ХС. Учитывая однотипный характер нарушений при ХЖП, в том числе сопровождающегося холецистолитиазом, возникает принципиально важный вопрос: как трактовать при холестерозе наличие холестериновых камней в желчном пузыре — ХЖП, осложнившийся холецистолитиазом, или это сочетание двух нозологий (ХЖП и желчно-каменной болезни). Позволим себе высказать собственную точку зрения на этот счет. При общих механизмах нарушения обмена ХС неправомерно расценивать наличие камней в пузыре как желчно-каменную болезнь, логичнее — как осложнение в течении ХЖП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пермяков Н.К., Подольский А.Е.* Холестероз желчного пузыря. М 1969.
2. *Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н.* Холестероз желчного пузыря. ISBN 978-5-9704-0550-5. М 2007.
3. *Boyed W.* Studies in gall-bladder pathology. Br J Surg 1923; 10: 337–356.
4. *Beranek J.T., Cavarocchi N.C.* Smooth muscle cells and macrophages in rabbit cardiac allograft atherosclerosis. J Heart Transplant 1990; 9: 732.
5. *Andreeva E.R., Pugach I.M., Orekhov A.N.* Subendothelial smooth muscle cells of human aorta express macrophage antigen in situ and in vitro. Atherosclerosis 1997; 135: 19–27.
6. *Kunisch E., Fuhrmann R., Roth A. et al.* Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KP1, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry. Ann Rheum Dis 2004; 63: 774–784.
7. *Beranek J.T.* CD68 is not a macrophage-specific antigen Ann Rheum Dis 2005; 64: 342–344.
8. *Jacyna M., Ross P., Vacar M. et al.* Characteristics of cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to cholesterosis. J Clin Pathol 1987; 40: 524–529.
9. *Luciano L.* Morphological aspects of cholesterol storage in the human gallbladder. Prog Clin Biol Res 1989; 295: 269–275.
10. *Морозов И.А., Хомерики С.Г., Ильченко А.А., Орлова Ю.Н.* Ультраструктурные изменения в слизистой оболочке желчного пузыря при формировании холестероза. Гепатология 2005; 5: 20–22.
11. *Морозов И.А., Лысыков Ю.А., Хвьяля С.И.* Электронно-микроскопическое исследование процесса печеночно-кишечной рециркуляции компонентов желчи. Физиол журн СССР 1985; 71 (11): 1419–1427.
12. *Koga A., Todo S., Nishimura M.* Electron microscopic observation on the cholesterol distributed in the epithelial cells of the gallbladder. Histochemistry 1975; 44 (4): 303–306.
13. *Koga A.* Fine structure of the human gallbladder with cholesterosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation. Br J Exp Pathol 1985; 66 (5): 605–611.
14. *Sato H., Koga A.* Fine structure of cholesterosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. Microsc Res Tech 1997; 39 (1): 14–21.
15. *Медкова И.* Вегетарианство и болезни века www.otkrovenie/beta/articles.
16. *Решетняк В.И.* Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз печени. М 2003.
17. *Сливка О.Я.* Состав холатов желчи у больных холестерозом желчного пузыря. Лаб дело 1981; 11: 653–656.
18. *Kibe A., Holzbach R., LaRusso N.* Human low-density lipoprotein and biliary lipid secretion. Gastroenterology 1987; 92: 382–390.
19. *Kawamoto T., Mao S.J., LaRusso N.F.* Biliary excretion of apolipoprotein B by the isolated perfused rat liver. Relationship to receptor-mediator uptake of human low density lipoprotein and biliary lipid secretion. Gastroenterology 1987; 92: 1236–1242.
20. *Иванченкова Р.А.* Хронические заболевания желчевыводящих путей. М: Атмосфера 2006.

Особенности лечебного питания больных хроническим панкреатитом

Д.м.н., доц. А.Б. ПЕТУХОВ*, д.м.н., проф. И.В. МАЕВ

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Peculiarities of alimentotherapy for the patients presenting with chronic pancreatitis

A.B. PETUKHOV, I.V. MAEV

A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University

В статье изложены современные принципы диетотерапии при хроническом панкреатите с учетом патофизиологических аспектов развития недостаточности питания. Представлено современное обоснование использования питательных смесей с оценкой их эффективности и переносимости в диетах.

Ключевые слова: диетотерапия, хронический панкреатит, питательные смеси, статус питания, алиментарный фактор.

The authors consider the currently adopted principles of alimentotherapy for the patients presenting with chronic pancreatitis taking into account the pathophysiological factors underlying malnutrition. The modern rationale for the use of nutrient mixtures is presented in conjunction with the evaluation of their clinical effectiveness and tolerability as dietary components.

Key words: alimentotherapy, chronic pancreatitis, nutrient mixtures, nutritional status, alimentary factor

Хронический панкреатит (ХП) характеризуется воспалением и развитием фиброза ткани поджелудочной железы, что приводит к деструкции ее паренхимы и нарушению как экзокринной, так и эндокринной функции. Распространенность острого и ХП в России составляет 27,4—50,0 случая на 100 тыс. населения в возрасте 35—50 лет, причем в последние 30 лет наблюдается тенденция к увеличению более чем в 2 раза [1]; первичная инвалидизация составляет 15%. Среди заболевших доля женщин увеличилась на 30%. Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% — через 20 лет (в среднем 11,9%). Смертность в 15—20% случаев обусловлена развитием осложнений, возникающих в период обострения ХП: холестаза (15—20%), кровотечение (3—5%), тромбоз портальной и селезеночной вен (3—5%), выпотный плеврит (3—4%), панкреатический асцит (1—2%), вторичные нарушения процессов пищеварения, а также инфекционные осложнения (12—15%), такие как воспалительные инфильтраты, гнойный холангит, перитонит, септические состояния [2—4].

Наиболее частой причиной развития панкреатита (60—70% случаев) является злоупотребление алкоголем [1, 3], а у 20—60% больных заболевание является идиопатическим [2]. Органы пищеварения представляют единую функциональную систему, в которой патология поджелудочной железы приводит к нарушению деятельности всей системы. Вследствие этого среди больных ХП распространенность недостаточности питания достигает 50% и является достаточно частым его осложнением [5]. Бо-

лее того, алиментарный фактор самостоятельно может участвовать в развитии ХП в качестве основного или дополнительного условия нарушений питания [6].

В патогенезе развития недостаточности питания и алиментарной дистрофии имеют значение следующие механизмы:

1) вследствие нарушения экзокринной функции поджелудочной железы снижается поступление в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) бикарбонатов, что приводит к вторичной инактивации пищеварительных ферментов и желчных кислот соляной кислотой желудочного сока и нарушению полного пищеварения (мальдигестия);

2) боли в животе различной интенсивности, тошнота, рвота, раннее чувство насыщения и тяжесть после еды приводит у больных к необходимости ограничивать количество потребляемых натуральных пищевых продуктов.

В дальнейшем ограничение, обусловленное страхом перед возникновением боли в животе, негативно отражается на обеспеченности организма нутриентами и энергией. Наряду с нарушением в обеспеченности макронутриентами, возникает дефицит микронутриентов, приводя к снижению активности антиоксидантной системы и развитию оксидативного стресса в организме [7].

В свою очередь, большие дозы лекарственных препаратов, ксенобиотиков (алкоголь, никотин), токсичных органических соединений перегружают

*e-mail: ab.petuhov@mail.ru

процессы детоксикации, что приводит к усилению окислительного стресса в клетках ацинусов поджелудочной железы: происходит повреждение и разрушение клеточных мембран, нарушение микроциркуляции, истощение антиоксидантов в клетках, токсическое воздействие продуктов свободнорадикального перекисного окисления, изменение сигнальных путей, включая окислительно-восстановительную регуляцию генов [3, 8].

Такие осложнения ХП, как сахарный диабет, псевдокисты поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, также приводят к нарушению состояния питания и развитию белково-энергетической недостаточности [2, 3]. В свою очередь, выраженность нарушений питания вне зависимости от степени ее развития или от патогенеза панкреатита ухудшает качество жизни и является отягчающим фактором течения и прогноза заболевания. Поэтому перед назначением диетотерапии и определения структуры рациона необходимо оценить статус питания. С этой целью проводят комплексную антропометрию — определяют обхватные размеры, измеряют толщину кожно-жировых складок в основных антропометрических точках, длину тела, массу тела с расчетом индексов — массы тела (ИМТ, BMI) и отношения окружности талии к окружности бедер (WRH) [9, 10]; биоимпедансометрию [11] для характеристики состава тела и состояния водного баланса; получают сведения о фактическом питании (оценка суточного мониторинга питания) у всех пациентов [7]. Показателями эффективности диетотерапии служат изменения комплекса антропометрических параметров и построенные на их основе индексы (ИМТ, WHR), а также оценка состояния белкового обмена. С этой целью проводится определение азотистого баланса по следующей формуле. Для этого определяют азотистый баланс (АБ) по формуле:

$$АБ = (P_{\text{пост.}}/6,25) - (АМ + 5),$$

где $P_{\text{пост.}}$ — суточное поступление белков (г), АМ — суточная экскреция азота с мочой (г), определяемая методом Кьельдаля, к которой прибавляют 5 мг/кг для учета потери азота через кожу и другими путями. Для оценки белкового обмена также определяют индекс креатинина (ИК) по росту по формуле:

$$ИК = КМ \cdot 100 / КМ_{\text{долж.}}$$

где КМ — суточная экскреция креатинина с мочой, $КМ_{\text{долж.}}$ — должная суточная экскреция с мочой по росту (г), используемая для расчета мышечной массы. Кроме того, исследованию подлежит экзокринная функция поджелудочной железы (измерение концентрации жира в кале методом Ван-де-Камера с расчетом суточной потери, измерение активности химотрипсина в кале методом спектрофотометрии) и количество потребляемой пищи [9, 12].

Щадящая диета (ЩД) — вариант стандартной диеты с механическим и химическим щажением органов пищеварения [13], при обеспечении естественного (перорального) способа питания, является основой при стадии подострой ХП.

Диетотерапия основана на следующих принципах:

1) потребление свободной жидкости 1,5–2 л, включая прием негазированной щелочной минеральной воды в теплом виде;

2) пища принимается в легко усвояемой форме (приготовленная на пару или в отварном виде), ее суточный объем не должен превышать 2–2,5 л;

3) обеспечивается щажение органов пищеварения: механическое — блюда принимает в протертом виде; термическое — температура пищи не более 40 °С; химическое — исключают агрессивные панкреатотоксические и секретогенные пищевые компоненты рациона (пряности, специи, экстрактивные вещества, закуски) с ограничением пищевой поваренной соли до 6–8 г в день (не более 1 чайной ложки без горки);

4) содержание общего жира — 40–60 г в сутки (не более 85% животного), желательное его включение в блюда, предпочтение следует отдавать несоленому сливочному маслу; потребление в чистом виде исключается;

5) содержание общего белка в пределах физиологической нормы — 80–90 г в сутки (50% животного: творог, нежирное мясо, нежирная рыба);

6) количество общих углеводов в пределах физиологической нормы — 300–350 г в сутки;

7) питание дробное (5–6 раз в день); общая энергетическая ценность рациона 2200–2500 ккал;

8) естественный пероральный прием питательных смесей промышленного производства, стандартизованных по составу и содержанию макро- и микронутриентов, в жидкой форме, для повышения пищевой и биологической ценности питания в целом и обогащения рациона эссенциальными нутриентами (жиро- и водорастворимые витамины, макро-, микро- и ультрамикрорезультаты, полиненасыщенные жирные кислоты); объем потребляемой смеси должен обеспечить поступление 25–27 г белка, входящего в общую структуру рациона с учетом пищевой и энергетической ценности (например, Нутридринк, Нутридринк крем, Эншур, Эншур 2, Нутрикомп Стандарт, Нутризон стандарт и др.); при гипергликемии более 7 ммоль/л назначают питательную смесь без содержания глюкозы и лактозы (Диазон, Нутриен диабет и др.) [13];

9) при выраженных признаках внешнесекреторной недостаточности (тяжелая степень стеатореи, редукция массы тела, клинические признаки дефицита нутриентов) дополнительно назначают витамины группы В и жирорастворимые (А, Д, Е, К) [14];

10) с целью заместительной терапии и коррекции экзокринной функции железы назначают панкреатические ферменты в форме быстрорастворимых энтеросолюбильных минимикросфер, таких как Эрмиталь (25 000 ЕД липазы), Креон (25 000 ЕД), Панкреатин (25 000 ЕД), с каждым приемом пищи; при выраженных признаках внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, полифекалия, значимая редукция массы тела — более 20% от обычной или 10% от нормальной массы тела) дозу ферментных препаратов увеличивают до 25 000—40 000 ЕД липазы [15].

Критерием эффективности лечебной диеты и заместительной терапии ферментными препаратами является уменьшение диспепсического синдрома, нормализация дефекации, стабилизация массы тела, а также изменение показателей окислительного стресса и антиоксидантного статуса.

Обеспечение естественного перорального способа питания (основой является вариант стандартной диеты с повышенным количеством белка, ВБД — высокобелковая диета в периоде ремиссии) [13]:

1) потребление свободной жидкости — 1,5 л в сутки, включая прием негазированной щелочной минеральной воды;

2) пища приготовлена на пару, в отварном, запеченном или тушеном виде, протертая или непротертая; с температурой не более 60 °С и суточным объемом 2—2,5 л; обеспечивает химическое щажение органов пищеварительной системы — исключают агрессивные панкреатотоксические и секретогенные компоненты (пряности, специи, экстрактивные вещества, закуски) с ограничением пищевой поваренной соли до 6 г в день;

3) содержание общего жира на уровне нижней границы физиологической нормы — не более 80 г в сутки (из которых 30 г — растительные);

4) повышенное содержание общего белка — 110—120 г в сутки;

5) общее количество углеводов на уровне 250—350 г в сутки с ограничением рафинированных (сахар, фруктоза);

6) дробное питание (5—6 раз) с повышением общей энергетической ценности рациона (2500—3000 ккал);

7) дополнительное включение питательных смесей для приема внутрь в жидкой форме (питье питательной смеси для энтерального зондового питания или белковой композитной смеси для включения при приготовлении блюд в объеме, обеспечивающим поступление 30—35 г белка) для повышения пищевой и биологической ценности рациона в целом, а также обогащения эссенциальными нутриентами [13];

8) при выраженных признаках внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, снижение массы

тела) дополнительно включают витамины группы В и А, Д, Е, К; антиоксидантную терапию (600 мкг органического селена, 540 мг витамина С, 9000 МЕ β-каротина, 270 МЕ α-токоферола и 2 г метионина) [14, 16];

9) назначение панкреатических ферментов в форме энтеросолюбильных минимикросфер, например Эрмиталь или Креон (20 000 ЕД липазы), с каждым приемом пищи; при выраженных признаках внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, полифекалия, редукция массы тела) дозы ферментных препаратов увеличивают до 25 000—40 000 ЕД липазы. Энзимотерапию следует осуществлять до полного стихания обострения заболевания — обычно 6—12 мес. Критерием эффективности энзимотерапии являются уменьшение диспепсического синдрома, прекращение поносов и стабилизация массы тела в процессе контролируемого лечения [12].

При возникновении ночных болей и рвоты полностью исключают естественное питание на 3—5 дней; при явлениях дуоденостаза осуществляют аспирацию содержимого желудка с помощью зонда (назогастральная декомпрессия) с одновременным проведением парентерального питания и коррекцией водно-электролитного баланса (белковые растворы — 100 мл/сут 10% раствора альбумина, 250—500 мл/сут плазмы; коллоидные — 400 мл/сут декстрана; раствор электролитов — до 1000 мл/сут 0,9% раствор натрия хлорида; 500 мл/сут 5—10% раствора глюкозы); проводят купирование абдоминальной боли и назначают гипосекреторные препараты.

Через 3 дня «голодной» диеты назначают энтеральное зондовое питание с использованием питательных смесей. Назоеюнальный зонд проводится дистальнее связки Трейца на 30—40 см с обязательным контролем его установки. При стойкой гипергликемии более 7 ммоль/л вводится питательная смесь без содержания глюкозы (например, Диазон, Нутриэн диабет). При благоприятном течении применяют стандартную формулу на основе пептидов или аминокислот (например, Нутризон), при сохранении функции глотания на 6-е сутки удаляют зонд и назначают ШД [13]. После снижения выраженности боли и прекращения тошноты и рвоты возобновляют естественный (пероральный) способ питания с включением в структуру рациона питательных смесей в жидкой форме [13].

В настоящее время для ликвидации симптомов недостаточности питания при ХП применяют питательные смеси, содержащие биологически ценные гидролизаты белков и липидов в виде олигопептидов и среднецепочечных триглицеридов [13, 17].

В отличие от насыщенных жирных кислот, среднецепочечные триглицериды, содержащиеся в питательных смесях, вызывают незначительную постпрандиальную секрецию холецистокинина и пан-

креатического сока, не провоцируя возникновение боли.

В условиях хронического воспаления и фиброза поджелудочной железы происходит деструкция ее экзокринной части, что приводит к недостаточному поступлению пищеварительных ферментов в ДПК во время и после еды, а следовательно, и к нарушению процессов полостного пищеварения. Более того, энзиматический дефицит усугубляется недостаточным поступлением в ДПК бикарбонатов, приводя к вторичной инактивации полостных ферментов и желчных кислот соляной кислотой желудочного сока [4, 12].

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и механическая обструкция его пилорического отдела вследствие развития фиброза головки поджелудочной железы также могут вызывать нарушения питания и ухудшение общего состояния больного. При ХП иногда возникают эпизоды профузной диареи со стеатореей, что приводит к редукции массы тела и развитию симптомов недостаточности питания [5].

Диетотерапия, обеспечивая адекватное поступление питательных веществ и энергии, способна изменить течение ХП и улучшить качество жизни и исход данного заболевания. Лечебная диета при ХП направлена на достижение следующих целей [7]:

- 1) ликвидация недостаточности питания и развития алиментарной дистрофии — ее основная цель;
- 2) облегчение боли в результате снижения стимулирующего воздействия на поджелудочную железу (метаболический покой);
- 3) нормализация моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

Питательные смеси легко усваиваются и лучше переносятся пациентами с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, а благодаря гомогенизации стимулируют поджелудочную железу менее продолжительное время по сравнению с диетой на основе смешанных натуральных пищевых продуктов [4]. Кроме того, эти питательные смеси содержат гидролизованные белки в виде олигопептидов и среднецепочечных триглицеридов, которые обладают способностью подавлять секрецию холецистокинина, снижая таким образом до минимума стимуляцию поджелудочной железы [17].

В настоящее время установлено, что и питательные смеси, и диетотерапия имеют одинаковую эффективность в ликвидации нарушений статуса питания и функционального состояния поджелудочной железы — нормализуются антропометрические параметры, водный баланс, увеличивается потребление пищи, улучшаются показатели экзокринной функции железы и снижается абдоминальная боль [15].

Важным фактором нарушения питания при ХП является резкое снижение потребления общих жи-

ров. В связи с этим необходимо скорректировать рацион, структурируя пищевую ценность, а не полностью исключая жиры, что может привести к снижению энергетической ценности питания, изменению вкусовых ощущений, а также развитию дефицита жирорастворимых витаминов [14].

При эффективной коррекции ферментной недостаточности панкреатической липазы при ХП нет необходимости ограничивать общее потребление жиров. Кроме того, небольшое количество липазы образуется мелкими слюнными железами корня языка (лингвальная липаза) и пищевода, а также железами желудка, которые в слабокислой среде не инактивируются [4].

Употребление среднецепочечных триглицеридов при снижении количества длинноцепочечных приводит к снижению постпрандиальной секреции холецистокинина, который является одним из факторов, ответственных за стимуляцию поджелудочной железы и возникновение боли у пациентов с ХП. Таким образом, при обогащении рациона среднецепочечными триглицеридами уменьшается боль в животе.

При возмещении дефицита панкреатических ферментов (протеаз), инактивация холецистокинин-релизинг-фактора ускоряется, в результате чего концентрация холецистокинина не достигает уровня, при котором возникает абдоминальная боль [16].

При включении полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) необходимо учитывать, что они могут приводить к ухудшению вкусовых характеристик потребляемой пищи или органолептических свойств. У больных повышается психоэмоциональное напряжение, проявляющееся в увеличении вероятности возникновения тошноты, боли в животе и диареи, что приводит к снижению мотивации придерживаться диеты [7]. Поэтому обычно ПНЖК рекомендуют обогащать рацион или вводить дополнительно тем больным, которым необходимо увеличить массу тела [5].

При использовании питательных смесей наблюдается более выраженное улучшение показателей белкового обмена, в частности АБ.

Увеличение массы тела свидетельствует о положительной динамике азотистого и/или водного баланса и адекватности лечебного рациона, что объясняется:

- 1) повышением калорийности рациона и потребления жиров и белков;
- 2) восполнением дефицита панкреатических ферментов и снижением потерь жиров и белков с калом (стеаторея и креаторея);
- 3) эффективностью лечения абдоминальной боли вследствие заместительной ферментной терапии, что способствует увеличению объема потребляемой пищи.

Подводя итог, следует отметить нижеследующее.

1. Для ликвидации нарушений состояния питания и развития алиментарной дистрофии у больных ХП может быть назначена диетотерапия с учетом индивидуальных особенностей течения и возникновения осложнений как в стационарных, так и домашних условиях как более экономически выгодная, физиологичная и обладающая лучшими вкусовыми качествами.

2. При ХП следует рекомендовать пациентам принимать пищу часто и малыми порциями, в форме дробного питания (в стационарных и домашних условиях).

3. При ХП применение питательных смесей рекомендуют при выявлении симптомов дефицита нутриентов и низкой энергетической обеспеченности организма, при функциональных расстройствах пищеварительной системы, ограничении в потреблении достаточного по объему рациона из натуральных продуктов, при дефиците массы тела и его состава.

Во всех клинических случаях консультирование больных врачом-диетологом с оценкой статуса питания должно быть составной частью терапии любой формы ХП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект). РЖГГК 2013; 23 (1): 66–87.
2. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы: В 2 т. 2008.
3. *Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S.* Chronic pancreatitis challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557–1773.
4. *Коротько Г.Ф.* Секрета поджелудочной железы. 2-е изд., доп. Краснодар 2005.
5. *Meier R.F.* Dietary counseling or dietary supplementation for malnourished patients with chronic pancreatitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5 (10): 546–547.
6. *Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S.* Malnutrition as a cause of chronic pancreatitis: Myth dispelled? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (9): 1312–1314.
7. Nutrition and diagnosis-related care/Sylvia Escott-Stump. 7th ed. Seventh edition: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins 2012.
8. *Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., Saraya A., Tandon R.K., Acharya S.K.* A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 149–168.
9. *Regunath H., Shivkumar Bh.M., Kurien A., Satyamoorthy K., Pai C.G.* Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30 (2): 78–83.
10. *Петухов А.Б., Маев И.В., Дерябин В.Е.* Антропометрия: современный статистический анализ и значимость для клиники внутренних болезней и диетологии. *Вопр пит* 2012; 81 (3): 84–93.
11. *Петухов А.Б.* Биоимпедансометрический спектральный анализ: возможности и перспективы в диетологии. *Вопр пит* 2004; 73 (2): 34–37.
12. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic exocrine insufficiency Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (2): 12–16.
13. *Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии.* 2-е изд., перераб. и доп. М 2010.
14. *Quilliot D., Forbes A., Dubois F., Gueant J.-L., Ziegler O.* Carotenoid deficiency in chronic pancreatitis: the effect of an increase in tomato consumption. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65 (2): 262–268.
15. *Dominguez-Munoz J.E. et al.* Effect of the administration schedule on therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 993.
16. *Kirk G.R., White J.S., McKie L., Stevenson M., Young I., Clements W.D., Rowlands B.J.* Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (4): 499–503.
17. *Quilliot D., Walters E., Böhme P., Lacroix B., Bonte J.P., Fruchart J.C., Druin P., Duriez P., Ziegler O.* Fatty acid abnormalities in chronic pancreatitis: effect of concomitant diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (3): 496–503.

Билиарный папилломатоз: трудности дифференциальной диагностики

Д.м.н., проф. С.Г. ХОМЕРИКИ

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы, Центральный НИИ гастроэнтерологии, Москва

Biliary papillomatosis: difficulties of differential diagnostics

S.G. KHOMERIKI

Moscow Clinical Research and Practical Centre, Moscow Health Department; Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Билиарный папилломатоз (БП) — редкое заболевание, которое характеризуется разрастанием клеток эпителия внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков с формированием папиллярных выростов, заполняющих просвет протока и препятствующих оттоку желчи. С 2010 г. это заболевание значится в классификации Всемирной организации здравоохранения как предраковое с высоким риском развития папиллярной холангиокарциномы. Важную роль в патогенезе заболевания играют перибилиарные железы, которые являются источником стволовых клеток для обновления билиарного эпителия. Эти стволовые клетки являются мультипотентными и могут дифференцироваться в направлении клеток билиарного, кишечного, желудочного типа, и даже в гепатоциты и ацинарные клетки поджелудочной железы. Представлен краткий обзор литературы, и разбираются вопросы гистологической дифференциальной диагностики БП по материалам пункционных биопсий печени.

Ключевые слова: биопсия печени, опухоли желчевыводящих путей, гистологическая диагностика перибилиарные железы, холангиокарцинома.

Biliary papillomatosis is a rare disease characterized by proliferation of epithelial cells in the intra- and extrahepatic biliary ducts leading to the formation of papillary outgrowths that interfere with the bile outflow by filling up the duct lumen. Since 2010, this condition has been included in the classification of the World Health Organization as a pre-cancer pathology creating the high risk of the development of papillary cholangiocarcinoma. The important role in pathogenesis of this disease is played by peribiliary glands that serve as the sources of stem cells for the replenishment of biliary epithelium. These stem cells are multipotent and may undergo differentiation into the cells of biliary, intestinal or gastric type and even into hepatocytes and pancreatic acinar cells. A brief review of the relevant literature is presented and the problems related to histological differential diagnostics of biliary papillomatosis based on the results of liver puncture biopsy are considered.

Key words: liver biopsy, tumours of bile ducts, histological diagnostics, peribiliary glands, cholangiocarcinoma

Билиарный папилломатоз (БП) — редкое заболевание, которое характеризуется разрастанием клеток эпителия внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков с формированием папиллярных выростов, заполняющих просвет протока и препятствующих оттоку желчи. Разрастания, как правило, носят мультицентричный характер, не сопровождаются усилением секрецией слизи и отличаются высоким потенциалом к малигнизации. Наибольшее число случаев БП зарегистрировано в странах Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии (Тайвань, Япония, Корея). Чаще болеют люди в возрасте 50—70 лет без существенных различий по полу [1].

За последние 10—15 лет, благодаря накопленным данным о клиническом течении и гистологическом строении этих образований, представление о них существенно изменилось. Если раньше БП представляли как доброкачественное заболевание [2, 3], то уже в 2010 г. в классификации Всемирной

организации здравоохранения он был включен в список предраковых заболеваний с высоким риском развития папиллярной холангиокарциномы [4]. Установлено, что 40—80% этих образований содержат компоненты инвазивного рака, тубулярной или муцинозной аденокарциномы. Сложность установления правильного морфологического диагноза на основании биопсийного исследования заключается в том, что разные фокусы папиллярных разрастаний на разных уровнях билиарного дерева могут иметь разное строение. Это снижает ценность предоперационной биопсии [5].

Этиология и патогенез

Хотя этиология БП неизвестна, отмечена четкая связь с заболеваемостью желчнокаменной болезнью (в 30% случаев) и клонорхозом (у 18% больных) [6].

e-mail: xomep@mail.ru

Изучение иммуногистохимических свойств папиллярных образований показало экспрессию в них цитокератинов СК7 и СК20, которые являются маркерами билиарного и кишечного типов эпителия соответственно, а также слизи желудочного типа (MUC5AC). Следовательно, клетки билиарного эпителия в процессе папилломатозной трансформации приобретают кишечный и желудочный иммунофенотип. При этом экспрессия маркеров желудочной слизи часто ассоциируется со случаями инвазивной карциномы или тубулярной аденокарциномы [7].

Важную роль в патогенезе заболевания могут играть перибиллярные железы. Установлено, что перибиллярные железы являются источником стволовых клеток для обновления билиарного эпителия. Эти стволовые клетки являются мультипотентными и могут дифференцироваться в направлении клеток билиарного, кишечного, желудочного типа, и даже в гепатоциты и ацинарные клетки поджелудочной железы [8, 9]. Вероятно, наличие таких риск-факторов, как изменение химизма желчи при желчнокаменной болезни и хроническое воспаление при паразитарной инвазии, ведет к серии патологических изменений в геноме клеток. Это завершается развитием тканевой и клеточной атипии и проявляется в виде гистологических картин папилломатоза, дисплазии и инвазивного рака.

Клинические проявления

Наиболее частыми проявлениями БП являются боли в животе, эпизоды острого холангита и обструктивной желтухи. У 25% больных клинические проявления отсутствуют [10].

Биохимический анализ крови выявляет изменения, обычные для обструктивной желтухи: повышение уровня трансаминаз, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Повышение уровня онкомаркеров (CA19-9) наблюдалось у 40% больных с БП и было более выраженным, когда имелся высокий уровень продукции слизи клетками желчных протоков [11]. Уровень РЭА (раковый эмбриональный антиген) повышен у 25% больных со злокачественной трансформацией БП, что может использоваться при решении вопросов дифференциальной диагностики для отличия доброкачественного характера образования от внутрипротоковой холангиокарциномы.

Морфологические проявления

Макроскопически БП характеризуется наличием в просветах желчевыводящих путей рыхлых крошащихся тканевых масс желтовато-серого цвета. Микроскопически в просвете желчных протоков выявляются множественные, беспорядочно расположенные папиллярные образования, состоящие из тонкой, хорошо васкуляризированной соединительнотканной основы, выстланной эпителиальными

клетками. В промежутках между папиллярными структурами могут присутствовать скопления слизи, слущенные клетки эпителия и клетки воспалительного инфильтрата. При наличии обструкции желчных протоков можно увидеть картину дилатации их просветов. По иммунофенотипу эпителиальных клеток выделяют четыре типа БП — панкреатобилиарный, кишечный, желудочный и онкоцитарный [6].

Клетки панкреатобилиарного иммунофенотипа экспрессируют MUC1, но негативны по MUC2. Клетки кишечного фенотипа экспрессируют MUC2 и MUC5AC, но негативны по MUC1. Клетки желудочного фенотипа напоминают клетки фовеолярного эпителия пилорических желез, они экспрессируют MUC5AC, но негативны по MUC1 и MUC2. Клетки онкоцитарного иммунофенотипа наряду с MUC5AC могут экспрессировать как MUC1, так и MUC2. Чаще всего встречается панкреатобилиарный фенотип, реже — онкоцитарный.

По выраженности дисплазии и глубине инвазии выделяют четыре стадии заболевания: слабую, умеренновыраженную и выраженную дисплазию и внутрипротоковую холангиокарциному. Слабовыраженная дисплазия проявляется в некоторой атипии клеточных ядер и наличии участков их многорядности. При умеренновыраженной дисплазии явления атипии клеточных ядер и их многорядность усиливаются, появляются крибозные структуры. Выраженная дисплазия характеризуется тяжелой ядерной атипией, гиперхромией и плеоморфизмом ядер, появляются атипичные митозы, однако нет картин инвазивного роста. Эта стадия может быть охарактеризована как карцинома *in situ*. При внутрипротоковой холангиокарциноме наблюдается вращание опухоли в паренхиму печени и фиброзно-мышечный слой стенки желчных протоков.

Дифференциальная диагностика БП

Дифференциальная диагностика БП представляет трудную задачу из-за редкости заболевания и ограниченного набора клинических проявлений, часто совпадающих с проявлениями других, более распространенных заболеваний желчевыводящих путей. БП следует дифференцировать от гнойных холангитов и билиарного сладжа при желчнокаменной болезни, первичного склерозирующего холангита, кистозных опухолей желчных протоков, холангиогенного рака [12].

Холангиогенный рак, как правило, визуализируется уже на поздних стадиях как одиночный узел в печеночной паренхиме с дилатацией приводящих желчных протоков. Ранние стадии холангиогенного рака (опухоль Клацкина) могут быть верифицированы при биопсийном исследовании печени. Первоначально опухоль распространяется вдоль внутрипеченочных желчных протоков (рис. 1), поэтому ее верификация по данным неинвазивных методов ви-

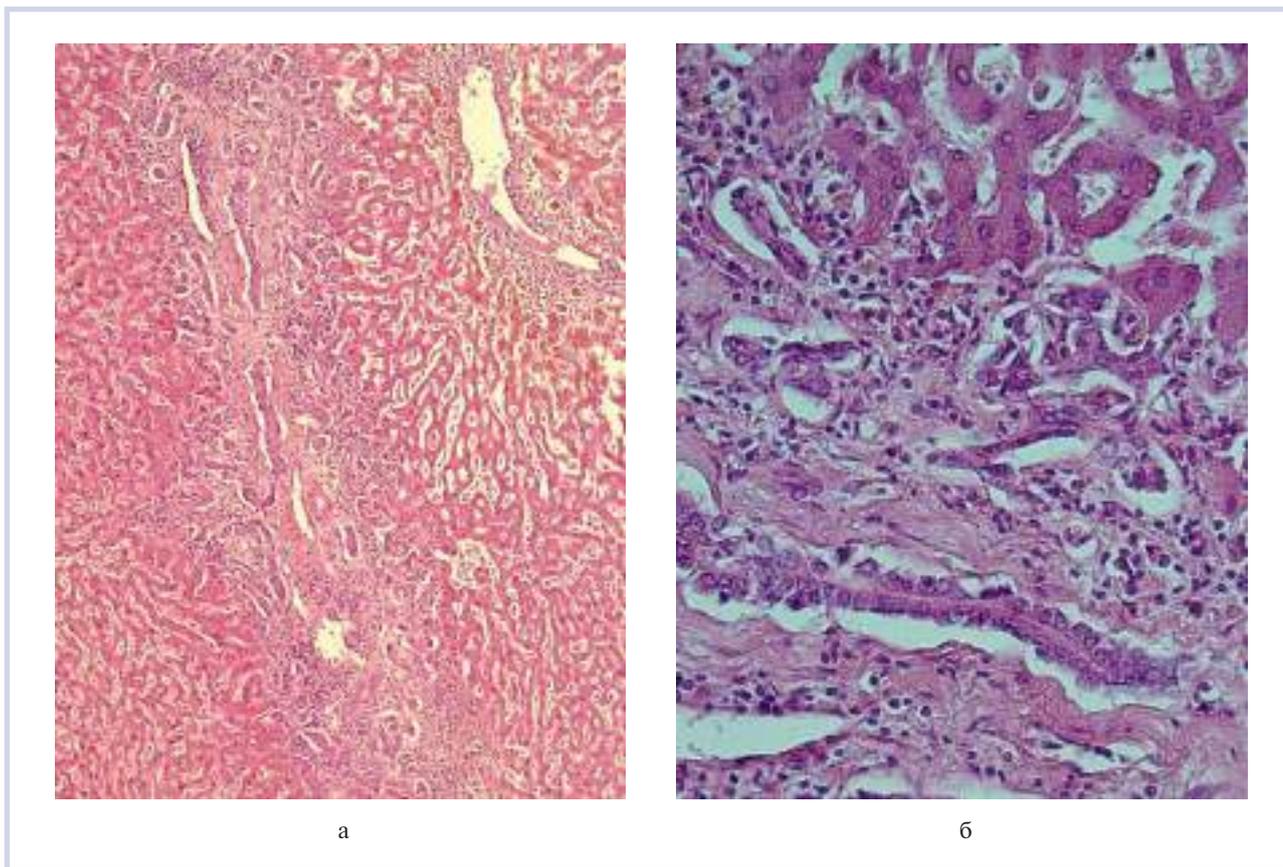


Рис. 1. Холангиогенный рак.

Распространение опухоли по перидуктулярным пространствам и дилатация приводящих желчных протоков (а) с инвазией в паренхиму печени (б). Биопсия печени. Окраска гематоксилином и эозином; ув.: а — 120, б — 500.

зуализации бывает затруднительна. С началом инвазивного роста становится возможным формирование более крупных очаговых образований, которые могут быть выявлены радиологическими методами.

Кистозные опухоли билиарного тракта встречаются преимущественно у женщин. При неинвазивных методах визуализации кисты обычно имеют четко очерченные контуры, могут быть многокамерными. При микроскопическом исследовании в портальных трактах отмечается кистозное расширение желчных протоков. Кистозные полости выстланы уплощенным кубическим эпителием с внутрипросветными папиллярными выростами и окружены слоем коллагеновых волокон (рис. 2). Строма муцинозных опухолей напоминает строму яичников, а содержимое кист представляет собой густую слизь. Когда кисты достигают крупных размеров, их просветы утрачивают сообщение с просветами желчных протоков. При наличии множественных кист увеличивается риск злокачественной транс-

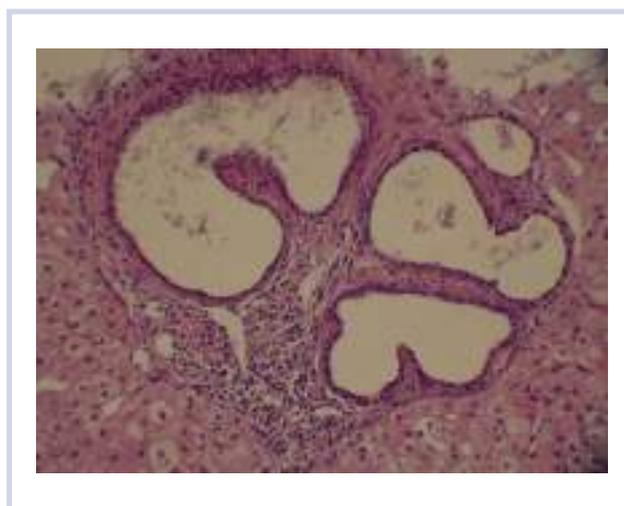


Рис. 2. Цистаденома желчных протоков.

Кистозные полости выстланы уплощенным кубическим эпителием с единичными папиллярными выростами. Биопсия печени. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 120.

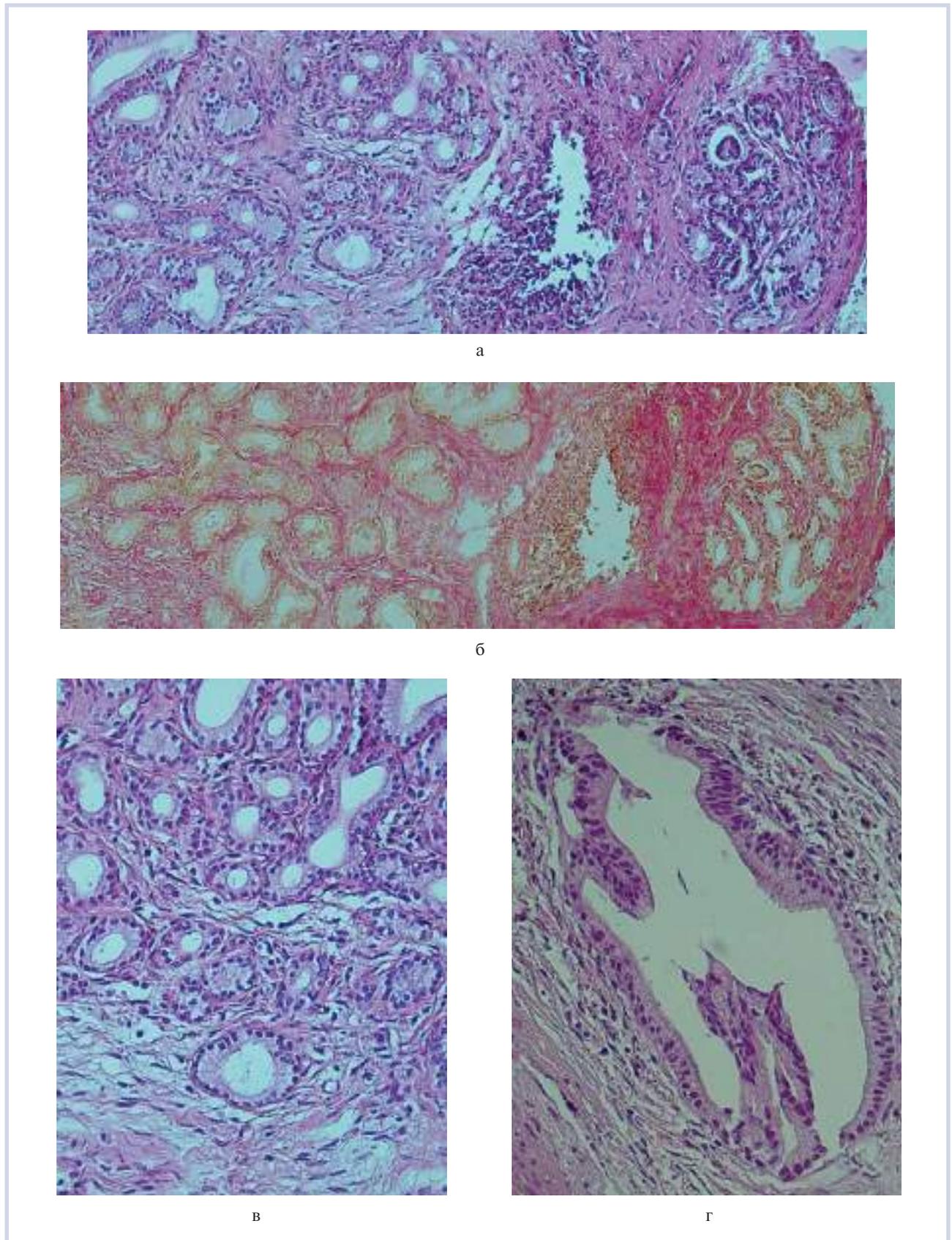


Рис. 3. БП. Просвет желчного протока заполнен папиллярными разрастаниями билиарного эпителия (а). Вокруг протока отмечаются разрастание коллагеновых волокон (б) и гиперплазия перибиллярных желез (а—в). Дилатация отводящего желчного протока (г).

Биопсия печени. Окраска гематоксилином и эозином (а, в, г) и пикрофуксином по Ван-Гизону (б); ув.: а, б — 90; в, г — 500.

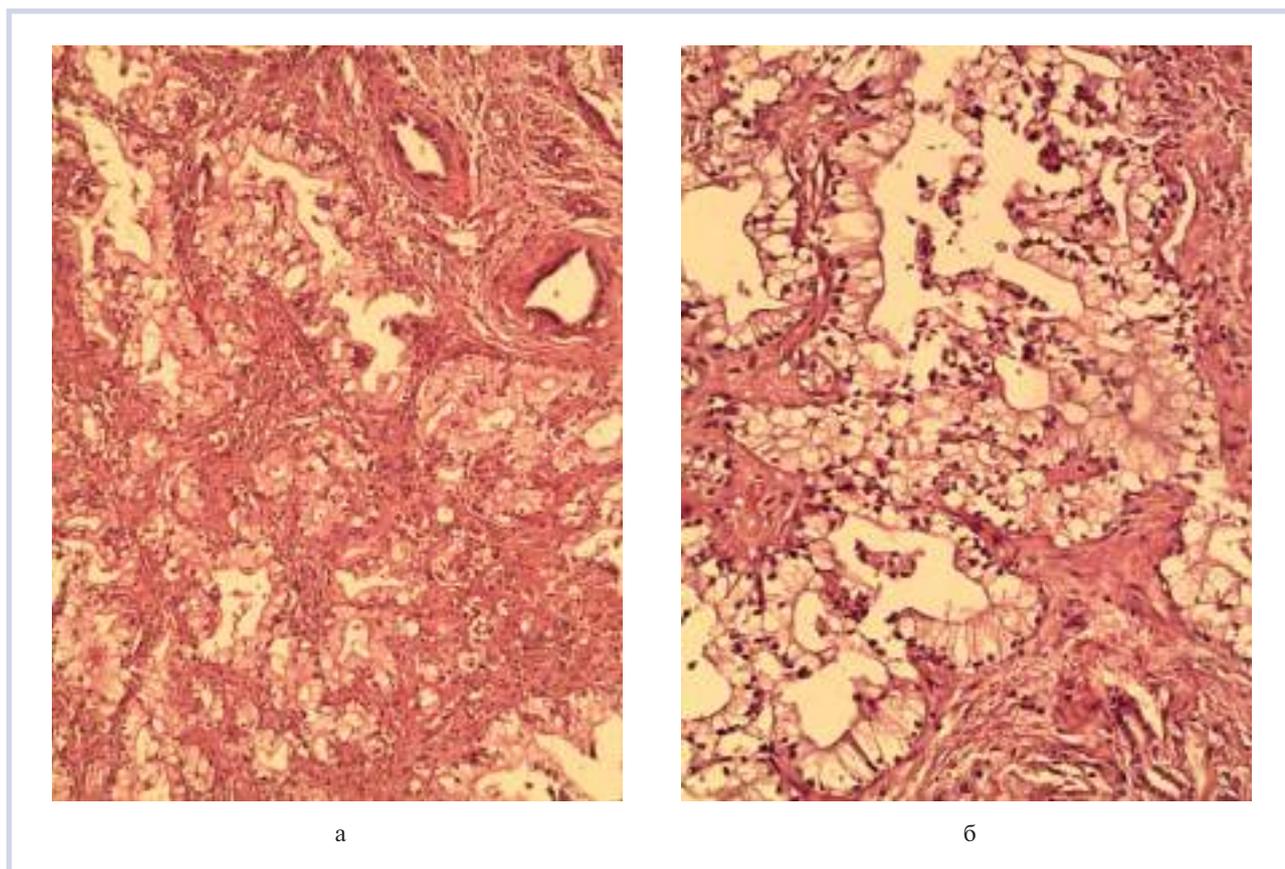


Рис. 4. Муцинозная аденокарцинома при БП.

Наблюдается злокачественная трансформация клеток билиарного эпителия в атипичные слизепroduцирующие клетки. Биопсия печени. Окраска гематоксилином и эозином; ув.: а — 120, б — 500.

формации образования с развитием муцинозной аденокарциномы.

При БП множественные папилломатозные разрастания эпителия размещаются внутри желчных протоков на разных уровнях билиарного дерева. Часто при этом можно обнаружить гиперплазию перибиллярных желез, которые являются источником гуморальных факторов роста билиарного эпителия и камбиальных клеточных элементов. Нарушение гидродинамики желчи приводит к дилатации приводящих и отводящих желчных протоков (рис. 3). Характерной особенностью БП является неоднородность структурных изменений на разных уровнях билиарного дерева. Это касается выраженности диспластических изменений эпителия от полного отсутствия дисплазии на одних участках до развития муцинозной аденокарциномы на других (рис. 4).

Четкообразный характер утолщений желчных протоков, выявляемый при БП с помощью радиологических методов исследования, напоминает изменения, характерные для картины первичного склерозирующего холангита. При проведении дифференциальной диагностики БП морфологическое исследование печени может позволить исключить

первичный склерозирующий холангит по отсутствию характерных для него картин перидуктулярного воспаления и циркулярного перидуктулярного фиброза (рис. 5).

Ультрасонография и компьютерная томография у больных с БП выявляют внутрипротоковые массы в 41 и 50% случаев соответственно. При этом также выявляется дилатация внутрипеченочных желчных протоков и общего желчного протока. В тех случаях, когда внутрипротоковые тканевые массы не выявлялись, при этих исследованиях диагностировались камни желчных протоков, внутрипротоковые паразиты или доброкачественные стриктуры желчных путей. В целом эффективность радиологических методов выявления БП не превышает 53%. Методы неинвазивной визуализации (компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс) не позволяют различать папиллярные образования мелких размеров, оценивать способность к продукции слизи.

Билиарные сладжи и гнойные холангиты так же, как и БП, могут давать дефекты наполнения при радиологических методах исследования [13]. Для исключения этих заболеваний требуется проведение инвазивных методов исследования.

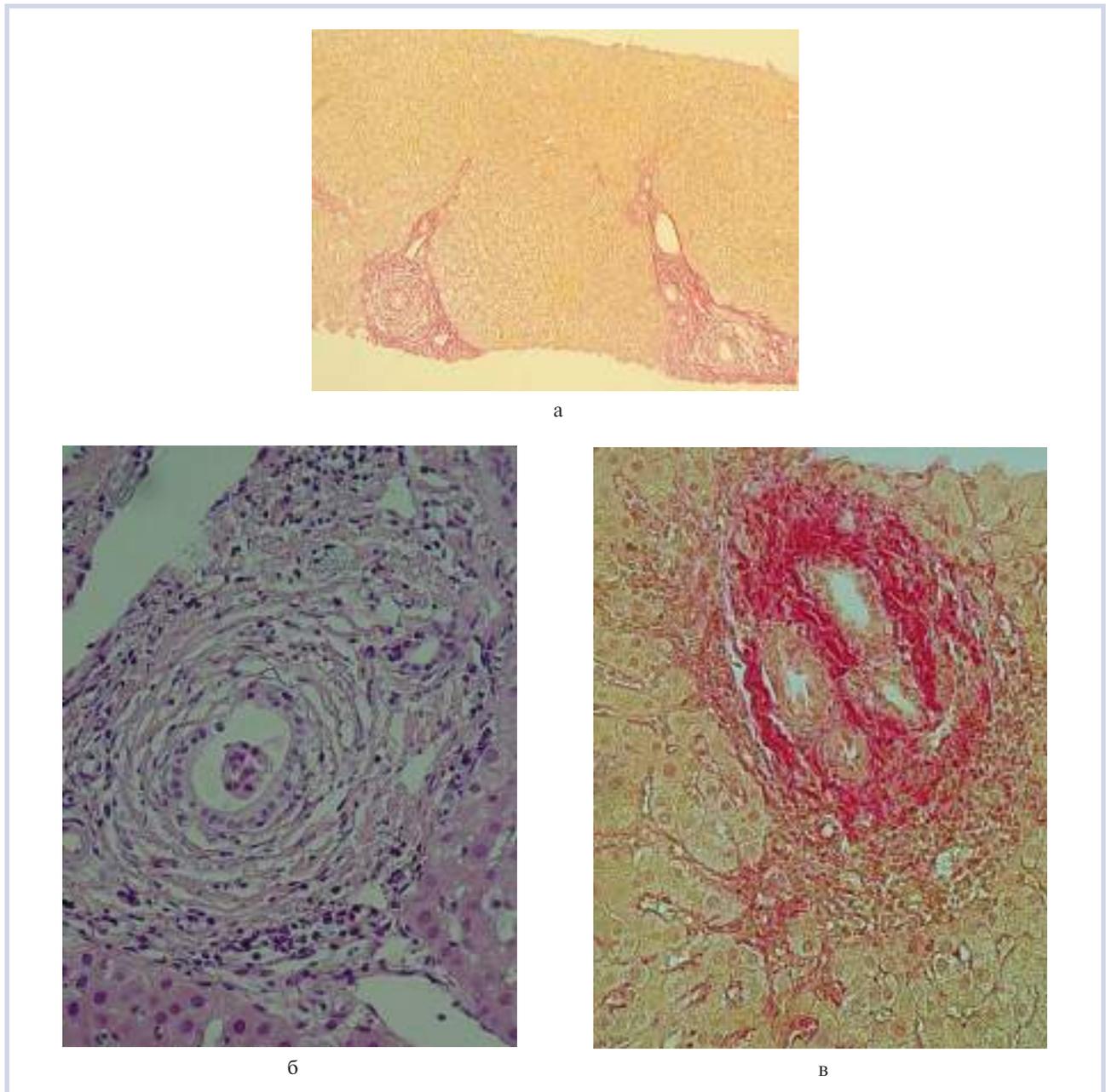


Рис. 5. Первичный склерозирующий холангит.

Хроническое перидуктулярное воспаление приводит к формированию циркулярного фиброза по типу «луковой шелухи», что существенно нарушает гидродинамику желчи. Клетки желчных протоков оказываются «замурованными» в разрастаниях коллагеновых волокон. Биопсия печени. Окраска гематоксилином и эозином (б) и пикрофуксином по Ван-Гизону (а, в); ув.: а — 120; б, в — 500.

Холангиоскопия позволяет визуализировать желчные протоки и получить материал для биопсийного исследования с последующим определением стадии и иммунофенотипа образования, поэтому является методом выбора для диагностики БП.

Лечение

Лечение больных с БП только хирургическое. Объем операции определяется стадией патологического процесса, наличием отделенных метастазов и очагов инвазивного роста, иммунофенотипом и рас-

пространенностью папиллярных образований по билиарному дереву. Результаты частичных резекций печени и гепатэктомий, а также трансплантации печени при БП указывают на лучшие показатели безрецидивного периода и выживаемости по сравнению с операциями при холангиогенном раке [14]. В ряде случаев рекомендуется паллиативное лечение в виде операций дренирования желчных протоков [15]. Для этого используют холангиоскопическую лазерную абляцию и аргоно-плазменную коагуляцию. Восстановление оттока желчи ведет к разрешению желтухи

и явлений холестатического гепатита и увеличивает продолжительность жизни больных [16].

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от стадии процесса: с увеличением выраженности диспластических явлений и появлением очагов инвазивного роста продолжительность жизни больных уменьшается. Имеет значение также и иммунофенотип эпителиальных клеток: наличие экспрессии MUC1 при этом является прогностически неблагоприятным признаком.

После оперативного лечения при доброкачественном БП 5-летний безрецидивный период наблюдается у 80% больных, а при наличии фокусов малигнизации — только у 40% [17].

Заключение

Совершенствование методов неинвазивной диагностики БП привело к увеличению числа случаев раннего выявления этого заболевания. Использование прижизненного морфологического исследования печени позволяет отличить его от других болезней со сходной клинико-лабораторной симптоматикой, а также определить форму и стадию заболевания.

Ограничение метода морфологического исследования биопсийного материала при БП связано с тем, что строение папиллярных образований в разных участках билиарного дерева может существенно различаться по выраженности дисплазии и стадии процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jung G., Park K.M., Lee S.S., Yu E., Hong S.M., Kim J. Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *J Hepatol* 2012; 57: 787—793.
2. Padfield C.J., Ansell I.D., Furness P.N. Mucinous biliary papillomatosis: a tumour in need of wider recognition. *Histopathology* 1988; 13: 687—694.
3. Terada T., Mitsui T., Nakanuma Y., Miura S., Toya D. Intrahepatic biliary papillomatosis arising in nonobstructive intrahepatic biliary dilatations confined to the hepatic left lobe. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1523—1526.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC 2010: 417.
5. Wan X.S., Xu Y.Y., Qian J.Y., Yang X.B., Wang A.Q., He L., Zhao H.T., Sang X.T. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46): 8595—8604.
6. Kim K.M., Lee J.K., Shin J.U., Lee K.H., Lee K.T., Sung J.Y., Jang K.T., Heo J.S., Choi S.H., Choi D.W., Lim J.H. Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of the bile duct according to histologic subtype. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 118—125.
7. Sasaki M., Matsubara T., Yoneda N., Nomoto K., Tsuneyama K., Sato Y., Nakanuma Y. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 and MUC1 may be related to malignant behavior in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Histopathology* 2013; 62: 446—457.
8. Nakanuma Y., Sato Y. Cystic and papillary neoplasm involving peribiliary glands: a biliary counterpart of branch-type intraductal papillary mucinous [corrected] neoplasm? *Hepatology* 2012; 55: 2040—2041.
9. Cardinale V., Wang Y., Carpino G., Reid L.M., Gaudio E., Alvaro D. Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands. *Hepatology* 2012; 55: 2041—2042.
10. Lee S.S., Kim M.H., Lee S.K., Jang S.J., Song M.H., Kim K.P., Kim H.J., Seo D.W., Song D.E., Yu E., Lee S.G., Min Y.I. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004; 100: 783—793.
11. Kim H.R., Lee C.H., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S., Yim J.J. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 750—754.
12. Inoue H., Isaji S., Takei Y. Intraductal papillary neoplasm of bile duct detected on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography performed for cancer scanning. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: e71.
13. Kim J.E., Lee J.M., Kim S.H., Baek J.H., Moon S.K., Yu I.S., Kim S.H., Lee J.Y., Han J.K., Choi B.I. Differentiation of intraductal growing-type cholangiocarcinomas from nodular-type cholangiocarcinomas at biliary MR imaging with MR cholangiography. *Radiology* 2010; 257: 364—372.
14. Vibert E., Dokmak S., Belghiti J. Surgical strategy of biliary papillomatosis in Western countries. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 241—245.
15. Li T., Ji Y., Zhi X.T., Wang L., Yang X.R., Shi G.M., Zhang W., Tang Z.Y. A comparison of hepatic mucinous cystic neoplasms with biliary intraductal papillary neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 586—593.
16. Brauer B.C., Fukami N., Chen Y.K. Direct cholangioscopy with narrow-band imaging, chromoendoscopy, and argon plasma coagulation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 574—576.
17. Rocha F.G., Lee H., Katabi N., DeMatteo R.P., Fong Y., D'Angelica M.I., Allen P.J., Klimstra D.S., Jarnagin W.R. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology* 2012; 56: 1352—1360.

Пробиотики в практике гастроэнтеролога

К.м.н. А.В. ФАРБЕР

Международный медицинский центр «ОН КЛИНИК», Москва

The application of probiotics in practical gastroenterology

A.V. FARBER

«ON KLINIK» International Medical Centre, Moscow

В работе рассматривается возможность применения пробиотиков при различных заболеваниях органов пищеварения — ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* язвенной болезни и гастрите, панкреатите, неалкогольной жировой болезни печени, синдроме раздраженного кишечника, антибиотико-ассоциированной диарее, воспалительных заболеваниях кишечника. Наилучший эффект достигается при использовании мультивидовых и мультиштаммовых пробиотиков.

Ключевые слова: пробиотики, язвенная болезнь, гастрит, панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, антибиотико-ассоциированная диарея, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром раздраженного кишечника, мультивидовые и мультиштаммовые пробиотики, РиоФлора Баланс Нео.

The possibility of using probiotics for the treatment of various pathology of the digestive organs is considered including ulcer disease and gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection, pancreatitis, non-alcoholic fatty liver disease, irritated bowel syndrome, antibiotic-associated diarrhea, and inflammatory intestinal diseases. The best therapeutic effect has been achieved by the application of multispecies and multistrain probiotics.

Key words: probiotics, ulcer disease, gastritis, pancreatitis, non-alcoholic fatty liver disease, irritated bowel syndrome, antibiotic-associated diarrhea, inflammatory intestinal diseases, multispecies and multistrain probiotics, RioFlora Balance Neo.

Как известно, состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) определяется соотношением количества поступающих извне микроорганизмов ($\approx 10^9$ в сутки), интенсивностью их размножения, гибели и выделения с калом (10^{12} — 10^{14} в сутки). Из всех биотопов организма человека наибольшая численность и видовое разнообразие бактерий отмечается в микробиоме кишечника: на площади в 200 м^2 обитает 10^{12} — 10^{14} бактерий и может встречаться до 450—500 видов различных микроорганизмов, общая масса которых доходит до 5% массы самого кишечника [1, 2]. Максимальное количество бактерий определяют в содержимом толстой кишки — более 10^9 в 1 г фекалий [3, 4].

Основную массу — до 90% всей микрофлоры кишечника — составляют микроорганизмы так называемой главной группы (бифидобактерии и бактероиды), около 10% — сопутствующая микрофлора (лактобактерии, энтерококки, эшерихии), менее 1% — остаточная микрофлора (энтеробактер, протей, цитробактер, дрожжи, клостридии, стафилококки, аэробные бациллы и другие).

Нормальная микрофлора кишечника участвует в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма, в борьбе с внедрением и размножением патогенных микроорганизмов, образовании витаминов B_1 , B_2 , B_6 , C, K, никотиновой, фо-

лиевой кислот и биотина, в сорбции и экскреции многих микроэлементов, утилизации непереваренной пищи, в энтерогепатической циркуляции желчных кислот и детоксикации [5—7].

Целостность кишечного барьера, состоящего из эпителия, муцинов и иммуноглобулинов (Ig) A и имеющего абсолютное значение для здоровья, обеспечивается, в том числе, и состоянием микробиоты кишечника. Нарушение целостности кишечного барьера играет роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, болезни «трансплантат против хозяина», сахарного диабета 1-го типа, целиакии, септических осложнений и полиорганной недостаточности [8, 9].

С конца XIX века ученые изучают состояние микрофлоры кишечника человека и способы ее коррекции. Более ста лет назад великим русским ученым, Нобелевским лауреатом, профессором Пастеровского института И.И. Мечниковым была выдвинута теория, согласно которой молочнокислые бактерии способствуют улучшению здоровья человека и продлению его жизни. Немецким профессором А. Ниссле в 1917 г. во время Первой мировой войны, еще до открытия А. Флемингом пенициллина, был

e-mail: drfarber@rambler.ru

выделен непатогенный штамм кишечной палочки, который не вызывал энтероколит при тяжелой эпидемии шигеллеза [10].

Термин «пробиотики» впервые использовали D. Lilly и R. Stilwell [11] в 1965 г. для обозначения микробных субстратов, стимулирующих рост других микроорганизмов.

По определению Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. В качестве пробиотиков, оказывающих положительное влияние на функции микрофлоры, чаще всего используются штаммы лакто- и бифидобактерий, пивоваренные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) и некоторые штаммы кишечной палочки [12]. Пробиотики рассчитаны на помощь человеческому организму, который в силу своего эволюционного развития имеет кишечную микрофлору [10]. Они оказывают благотворное влияние на физиологические функции и биохимические реакции путем оптимизации микробиологического статуса. Терапия бактериями может повысить эффективность полезных функций нормальной микрофлоры [13].

Традиционно пробиотиками называют все средства, применяемые для коррекции дисбиоза кишечника, но по составу они подразделяются на четыре группы: собственно пробиотики — препараты на основе микроорганизмов или их метаболитов; пребиотики — содержат компоненты, которые являются питательным субстратом для нормальной микрофлоры кишечника и способствуют росту именно этой популяции микроорганизмов (олигосахариды, лактулоза, лизоцим, пантотеновая кислота, препараты инсулина, парааминометилбензойная кислота и другие); синбиотики — комбинация пробиотика и пребиотика; а также симбиотики — комбинация нескольких пробиотиков. Син- и симбиотики считаются наиболее эффективными за счет суммации действия составляющих их компонентов [14].

Согласно принятой в 1996 г. классификации среди препаратов, нормализующих кишечную микрофлору, выделяют четыре поколения:

I поколение — классические монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий;

II поколение — самоэлиминирующиеся антагонисты, не встречающиеся в кишечнике (например, препараты на основе *Bifidobacterium subtilis*, *Bacillus cereus*, мутантных штаммов — *Bacillus* IP 5832);

III поколение — комбинированные препараты син- и симбиотики (например, *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis* + *Enterococcus faecium*; *L. acidophilus* + *Saccharomyces*; комбинация мальтодекстрина и биомассы *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*; комбинация фруктоолигосахаридов из топинамбура и комплекса из бифидобак-

терий и лактобацилл; активные метаболиты *B. subtilis* + гидролизат соевой муки (пребиотик) на сорбенте цеолите);

IV поколение — иммобилизованные на сорбенте живые бактерии или их метаболиты: *B. bifidum* на частицах активированного угля, активные метаболиты *B. subtilis* + гидролизат соевой муки (пребиотик) на сорбенте — цеолите [15, 16].

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать рядом важных свойств, позволяющих оказывать только положительный эффект на макроорганизм: оставаться резистентными к действию желчных кислот, соляной кислоты и панкреатических ферментов; сохранять жизнеспособность при прохождении через ЖКТ; обладать свойствами адгезии к кишечному эпителию; быстро размножаться и колонизировать кишечник; иметь натуральное происхождение и быть безопасными при применении у человека; обладать антагонизмом к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам; оказывать клинически подтвержденное положительное влияние на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [17, 18].

Препараты пробиотиков используют для восстановления микрофлоры кишечника и повышения защитных свойств слизистых оболочек, а также для купирования и предупреждения развития аллергических и других иммунологических реакций [17].

Пробиотики уменьшают проницаемость кишечного барьера, стимулируя выработку защитной слизи и IgA, повышая жизнеспособность эпителиоцитов и увеличивая плотность межклеточных контактов [19].

Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке оказывает положительный эффект на здоровье за счет производства витаминов и пищеварительных ферментов, а также компонентов, подавляющих потенциальные патогены, что снижает уровень аммиака в крови [10] и может иметь определенное значение при лечении пациентов с печеночной энцефалопатией.

В некоторых случаях позитивное действие на барьерную функцию эпителия кишечника оказывает и межклеточная среда пробиотиков. Так, межклеточная среда пробиотика VSL#3 повышает жизнеспособность эпителия *in vitro*. Этот эффект наиболее выражен у *B. infantis* [20, 21].

Имеется клинический опыт успешной профилактики и лечения пробиотиками острого вирусного гастроэнтерита, антибиотико-ассоциированной диареи (ААД), аллергии у детей, некротического энтероколита и болезни Крона (БК) [22, 23]. На Международной научной конференции по изучению про- и пребиотиков (International scientific conference on probiotics and prebiotics) в 2011 г. обсуждались вопросы эффективности применения их для коррекции атеросклероза и гиперхолестеринемии, ожире-

ния, заболеваний ЖКТ, а также роли в профилактике развития онкологических заболеваний, в частности колоректального рака [14]. К настоящему времени получены сведения о влиянии продуктов метаболизма пробиоты на развитие сахарного диабета 2-го типа, неалкогольного стеатогепатита, атеросклероза и предрасположенности к другим системным болезням [13].

В последние годы имеется устойчивая тенденция к увеличению количества исследований по изучению пробиотиков: в 2001—2005 гг. их было проведено в 4 раза больше, чем в 1996—2000 гг. [10, 24].

Применение пробиотиков при заболеваниях органов пищеварения

Наиболее часто пробиотики применяют в гастроэнтерологии, так как нарушения микрофлоры кишечника очень часто сопутствуют заболеваниям органов пищеварения. В настоящее время разработаны рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики и лечения ассоциированной с антибиотиками и инфекционной диареи, при синдроме раздраженного кишечника (СРК), а также его воспалительных заболеваниях [25]. В последние годы появилось достаточное количество работ, подтверждающих положительное влияние пробиотиков на эрадикацию *Helicobacter pylori* [26], на течение язвенного колита [27], а также в профилактике рака толстой кишки и терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Наиболее убедительные доказательства эффективности пробиотиков получены при их использовании для улучшения функционального состояния кишечника и стимуляции иммунной системы [10].

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*

Пробиотики назначают пациентам для уменьшения побочных эффектов антибиотикотерапии при дисбиозе кишечника, ААД и других патологических состояниях для комплексного воздействия на инфекцию *H. pylori*. Было замечено, что при дополнительном назначении пробиотиков не только улучшается состояние кишечной микрофлоры, но и повышается эффективность эрадикации возбудителя [28, 29].

Кроме того, некоторые пациенты с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, имеют аллергические реакции на антибиотики, используемые для эрадикации этого возбудителя, или отказываются от использования стандартных схем антихеликобактерной терапии из-за боязни появления побочных эффектов используемых препаратов. Таким больным можно рекомендовать применение пробиотиков в качестве монотерапии, так как при высокой эффективности препараты данной группы не имеют такого количества побочных эффектов, как средства, входящие в стандартные схемы эрадикации *H. pylori* [30]. В данной ситуации наиболее часто ис-

пользуются пробиотики на основе бифидо- и лактобактерий, энтерококков. Есть данные о положительном влиянии на течение хеликобактериоза сахаромикетов и бацилл.

В ряде исследований продемонстрирована способность лакто- и бифидобактерий угнетать рост *H. pylori*, включая кларитромицин-резистентные штаммы, блокировать их адгезию к эпителиальным клеткам [31]. Кроме того, при хеликобактерной инфекции пробиотики способны стимулировать иммунитет хозяина [32].

Результаты одного из исследований показали, что назначение синбиотика, содержащего *B. subtilis*, совместно с антихеликобактерной терапией препятствует развитию дисбиоза кишечника и ААД, а также достоверно повышает эффективность эрадикации на 11% [33, 34]. В другом исследовании применение *B. subtilis* в качестве монотерапии хеликобактериоза позволило достичь успешной эрадикации в 41% случаев [30]. В исследованиях F. Cremonini и соавт. (2002 г.) [35] и M. Linsalata и соавт. (2004 г.) [36] установлено, что адьювантный курс пробиотиков может уменьшать побочные эффекты тройной терапии, в частности диарею и тошноту, но не влияет на показатели эрадикации.

Было продемонстрировано повышение эффективности эрадикационной терапии под влиянием пробиотических микроорганизмов. В одном из исследований у 138 пациентов с неэффективной тройной эрадикационной терапией 4-недельное применение пробиотического йогурта, содержащего бифидо- и лактобактерии, перед назначением эрадикационной квадротерапии позволило значительно повысить лечебный эффект последней [37]. В другом исследовании при добавлении комбинации пробиотиков и лактоферрина к стандартной тройной антихеликобактерной терапии увеличилась частота эрадикации *H. pylori* и значительно улучшилась переносимость лечения [38].

Результаты других исследований также продемонстрировали уменьшение частоты побочных эффектов стандартных режимов антихеликобактерной терапии при использовании пробиотиков [35, 39]. Отмечено улучшение переносимости эрадикационной антихеликобактерной терапии при добавлении к ней пробиотиков, содержащих *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* и комбинацию *L. acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* [35].

Результаты экспериментов *in vitro* подтверждают, что штаммы лактобактерий, в частности *L. casei Shirota*, *L. brevis* и *L. gasseri* могут подавлять рост *H. pylori* [40—42], а их применение в течение 3—4 нед позволяет уменьшить плотность колонизации *H. pylori* [42].

Метаанализ исследований об использовании штаммов *S. boulardii* в качестве адьювантного лечения при тройной терапии также выявил их положи-

тельное влияние на показатели эрадикации *H. pylori* [43]. Установлено, что увеличение продолжительности тройной антихеликобактерной терапии с 7 до 10 или 14 сут повышает частоту эрадикации на 4 и 5—6% соответственно; при дополнительном использовании пробиотиков на основе лактобацилл или *S. boulardii* частота эрадикации в среднем увеличивается на 10% (от 5 до 15%). В данной ситуации предпочтение отдают назначению энтерола в суточной дозе 1 г на 14 сут или комплексным препаратам на основе бифидобактерий и лактобацилл; при этом эффективными считаются дозы минимум 10^7 КОЕ в сутки (чаще $5-8 \cdot 10^9$) и максимум $1,4 \cdot 10^{10}$ КОЕ в сутки (длительность терапии — от 7 до 14 сут) [44].

Панкреатит

Анализ эффективности пробиотиков в терапии панкреатита показывает противоречивые данные. В комплексном лечении острого панкреатита пробиотики не показали высокой эффективности. У пациентов, получавших пробиотики, имелась тенденция к снижению уровня С-реактивного белка, иммуноглобулинов, однако различия по сравнению с группой плацебо были недостоверны [45]. Более того, в одном из недавних клинических исследований по изучению роли пробиотиков в лечении тяжелого острого панкреатита (the PROPATRIA trial) было обнаружено, что у пациентов, получающих пробиотики, имеет место неожиданное повышение уровня смертности [46].

Данные в отношении хронического панкреатита более оптимистичны. Так, добавление синбиотика на основе *B. subtilis* в комплексную терапию хронического панкреатита повысило эффективность коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, быстрее купировало симптомы кишечной диспепсии, более значительно повышало уровень эластазы-1 в кале по сравнению с группой контроля, корректировало внутриполостную кишечную среду, что сопровождалось изменением уровня короткоцепочечных жирных кислот [47].

Синдром раздраженного кишечника

Пробиотики представляются перспективными средствами для лечения СРК. Воздействуя на различные патофизиологические механизмы СРК, пробиотики способствуют улучшению барьерной, моторной и пищеварительной функций кишечника, уменьшению газообразования в кишечнике и других симптомов [48]. В терапии СРК, в том числе постинфекционной этиологии, направленной на восстановление кишечной микрофлоры, пробиотики также способствуют нормализации моторики пищеварительной трубки за счет коррекции синтеза бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров, отвечающих за моторно-эвакуаторную функцию (например, серотонина), уменьшению болевого синдрома, вздутия живота, т.е. блоки-

руют основные патогенетические механизмы развития СРК. Положительный эффект пробиотиков у больных с СРК, вероятнее всего, связан с нормализацией иммунного ответа при взаимодействии бактериальной клетки с организмом хозяина [49, 50].

В ряде работ сообщается об эффективности молочнокислых бактерий в лечении данной патологии [51]. При анализе 11 исследований, проведенных учеными из США, установлено, что микроорганизм *B. infantis* 35624 показал высокую эффективность в купировании абдоминальной боли и дискомфорта, вздутия живота [52]. В другом плацебо-контролируемом 6-месячном исследовании оценивали влияние смеси пробиотиков на симптомы СРК. Его результаты показали, что назначение пробиотиков способствует уменьшению симптомов заболевания на 42%, что достоверно выше, чем в группе плацебо [53]. Назначение пробиотиков на основе *B. subtilis* достоверно снижает выраженность и частоту возникновения абдоминальной боли по сравнению с плацебо [54], а также способствует уменьшению метеоризма и урчания в животе, нормализации стула [55]. В одном из экспериментальных исследований было показано, что *L. acidophilus* оказывают анальгезирующий эффект при абдоминальной боли сопоставимый с морфином [56]. Установлено, что некоторые кишечные бактерии продуцируют субстанции, способные усиливать перистальтику кишечника и подавлять рост условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в большом количестве в микрофлоре кишечника пациентов с запорами [57].

Результаты проведенных исследований показали эффективность и безопасность *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. termophilus*, *B. animalis* для купирования симптомов СРК (боль в животе, диарея) [58].

Среди прочих, особое место занимают пробиотики, созданные на основе *S. boulardii*, — они преодолевают «кислотный барьер», не разрушаются антибиотиками, обладают прямым и опосредованным антагонистическим действием в отношении многих условно-патогенных микроорганизмов и повышают местный иммунитет [59].

По данным метаанализа 33 рандомизированных контролируемых исследований, включавших около трех тысяч пациентов с СРК, применение пробиотиков способствует уменьшению выраженности таких симптомов заболевания, как абдоминальная боль и метеоризм [60, 61].

К концу 2011 г. было опубликовано более 66 обзоров и метаанализов, посвященных исследованию эффективности пробиотиков в лечении больных, страдающих СРК. В большинстве публикаций сообщалось о высокой эффективности данной группы препаратов. Вместе с тем отмечалась необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения оптимальной комбинации штаммов микроорга-

низмов, входящих в состав конкретного препарата, количества микробных клеток в нем, продолжительности курса лечения и корректной оценки его эффективности [62]. Хотя в большинстве публикаций продемонстрированы благоприятные эффекты пробиотиков, эксперты считают, что для разработки клинических рекомендаций по их применению при СРК необходимо проведение дальнейших исследований, прежде всего, комбинаций пробиотиков, обладающих множественным механизмом действия [63].

Воспалительные заболевания кишечника

В патогенезе хронического воспаления при БК и неспецифическом язвенном колите (НЯК) основное значение придают дисбалансу между патогенными и непатогенными микроорганизмами в просвете кишечника. В восстановлении этого дисбаланса несомненная роль принадлежит пробиотикам [48]. Эффективность пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника (НЯК, БК) обусловлена коррекцией кишечного микробиоза с уменьшением колоний патогенных микроорганизмов, способных потенцировать поражения пищеварительной трубки, восстановлением эпителиальной барьерной функции кишечника, что препятствует проникновению патогенов в эпителиоциты, а также иммуномодулирующим действием пробиотиков [64, 65]. Их применение позволяет улучшить микробную экологию кишечника, предупредить появление условно-патогенных микроорганизмов и стимулировать цитопротективные процессы в слизистой оболочке кишечника [13, 66, 67].

При лечении воспалительных заболеваний кишечника применяются *Bifidobacteria*, *E. coli*, *S. boulardii*, однако наилучшие результаты были получены при использовании пробиотиков на основе *Lactobacillus GG* и *LA1* [68].

Результаты клинических испытаний пробиотиков у пациентов с НЯК более убедительны, чем у пациентов с БК [48] — практически во всех из них показано клиническое или эндоскопическое улучшение, а также уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов [69].

Пробиотики наиболее эффективны в качестве препаратов для профилактики обострений НЯК; их действие сравнимо с действием низких доз месалазина [65, 70].

В нескольких контролируемых исследованиях установлена эффективность пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при НЯК [69, 71—73]. Непатогенные *E. coli* (штамм Nissle 1917) в поддержании ремиссии по эффективности были сопоставимы с месалазином [73, 74]. Комбинированный препарат VSL-3 при назначении в очень высоких дозах в течение 6 нед индуцировал ремиссию у 77% пациентов с активным легким или средней тяжести НЯК [75]. В контролируемом исследовании,

включившем 187 таких пациентов, продемонстрирована эффективность *Lactobacillus GG* в поддержании ремиссии. Установлено, что частота рецидива через 6 и 12 мес не отличалась в группах, получавших *Lactobacillus GG*, 5-аминосалициловую кислоту или их комбинацию [76].

Наиболее высокий уровень доказательности эффективности при НЯК получен для комбинированного пробиотика VSL-3. В двух клинических плацебо-контролируемых исследованиях назначение этого пробиотика через 1 мес после достижения полной ремиссии заболевания позволило поддерживать ее на протяжении 9—12 мес у 85% больных [77, 78]. В группах пациентов, получавших плацебо, ремиссия в течение периода наблюдения сохранялась достоверно реже — у 0 и 6% соответственно. После отмены препарата VSL-3 рецидив заболевания развился у 100% пациентов [78].

Результаты применения пробиотиков при БК менее убедительны, чем при НЯК. При изучении эффективности комбинированного препарата VSL-3 (смесь разных штаммов бифидо-, лактобактерий и *Streptococcus salivarius thermophilus*) для профилактики рецидива БК было установлено, что эндоскопические признаки рецидива заболевания выявлены у 10% пациентов, принимавших данный препарат, по сравнению с 40% пациентов, принимавших 5-аминосалициловую кислоту [77].

Неоднозначные результаты получены и относительно применения пробиотиков с целью профилактики рецидивов у пациентов с БК, перенесших хирургическое лечение [48].

Авторы Кокрановского систематического обзора на основании полученных данных не смогли сделать вывод о значении пробиотиков как средств поддерживающего лечения при БК [79]. Также неоднозначные выводы можно сделать при анализе эффективности пробиотиков у пациентов с активной формой заболевания [80].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестеринном обмене, существует с начала XX века. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзитная микрофлора хозяина синтезируя, трансформируя или разрушая экзо- и эндогенные стеринны активно участвует в стеариновом метаболизме [81].

В 2001 г. Карнейро де Мур [82] предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке в качестве одного из путей реализации нарушений липидного метаболизма. Микроорганизмы, обитающие в кишке, метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку, в копростанол и далее — в копростанон. Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частности, показано, что ацетат стимулирует

его синтез, а пропионат — тормозит. Третий путь влияния микрофлоры на обмен липидов в макроорганизме связан со способностью бактерий метаболизировать желчные кислоты, в частности холевую. Повышение значений pH в толстой кишке вследствие различных причин способствует увеличению активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолевой кислоты, повышению ее растворимости и всасывания, и, как следствие, повышению в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов [81]. Одной из причин повышения pH может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [83, 84].

Эффективность пробиотиков активно изучается при лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Интестинальная флора способна внести свой вклад в развитие ожирения [10].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что терапия НАЖБП должна быть комплексной, направленной на коррекцию дисбиотических изменений толстой кишки как одного из факторов развития дислипидемии. Следует учесть, что пробиотическая терапия не только способствует коррекции собственного дисбиоза, но и оказывает благоприятное действие на физиологические реакции, психоэмоциональное состояние человека, нивелирует побочные эффекты фармакотерапии и, кроме того, отличается высокой степенью безопасности. Установлено, что при дислипидемии (например, при облитерирующем атеросклерозе, жировой инфильтрации печени, метаболическом синдроме) происходят выраженные нарушения микроэкологии кишечника, следствием которых являются эндотоксемия, бактериальная транслокация, нарушение функции и структуры печени. Нарушения функции печени при дислипидемии обусловлены, главным образом, нарушением микробного пейзажа толстой кишки, выражающимся понижением общего уровня летучих жирных кислот и повышением анаэробного индекса, характерными для угнетения резидентной микрофлоры кишечника. Таким образом, создается порочный круг: нарушение микроэкологии кишечника → накопление эндотоксинов → нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот → нарушение функции печени → нарушение обмена липидов → нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) → нарушение обмена липидов → поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [81].

Антибиотико-ассоциированная диарея

Для лечения и профилактики ААД могут быть использованы пробиотики — «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина» (ВОЗ, 2001 г.) [85].

Результаты метаанализов свидетельствуют об общем снижении риска ААД во время лечения пробиотиками (отношение шансов 0,39 по сравнению с 0,37 на фоне плацебо) [86—89].

Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике ААД широко освещена в литературе. Результаты нескольких метаанализов показали выраженную пользу от назначения пробиотиков, причем комбинация пробиотических штаммов бактерий более эффективна [88, 90—96]. Анализ 63 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 11 811 пациентов, показал, что прием пробиотиков значительно снижает риск ААД. К аналогичному выводу пришли авторы и второго метаанализа, опубликованного в 2012 г. На основании изучения 34 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4138 пациентов, установлено, что относительный риск ААД в группе пробиотиков против плацебо составил 0,53, а при эрадикации *H. pylori* — 0,37 [10, 44].

Профилактический эффект в отношении ААД доказан не для всех пробиотиков. В одном из метаанализов показано, что достоверное уменьшение количества случаев диареи ассоциируется только с применением пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus GG*, *S. boulardii* или пробиотических комбинаций; для лечения рецидивирующего псевдомембранозного колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, по данным метаанализа оказался *S. boulardii* [95].

Диарея путешественников

Результаты клинических исследований монопробиотиков противоречивы, хотя при комбинации *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* отмечено снижение частоты диареи путешественников с 71 до 43% [97]. Применение пробиотиков при диарее путешественников рассматривается как перспективное направление и требует дальнейшего клинического изучения [98].

Мультивидовые и мультиштаммовые пробиотики

В 2004 г. Н. Timmerman и соавт. [91] предложили классификацию пробиотических продуктов, выделив одноштаммовые, содержащие один штамм, мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов и мультивидовые, состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам кишечных бактерий. Мультивидовые пробиотики обладают явным преимуществом над одноштаммовыми и даже над мультиштаммовыми, так как способны действовать в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника.

Если в пробиотический препарат входит один бактериальный штамм, то его способность выполнять основные функции, свойственные множеству

нормальных кишечных бактерий, представляется маловероятной [99].

В настоящее время мультиштаммовые и мульти-видовые пробиотики являются одними из наиболее удачных — по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной цены — препаратов из группы пробиотиков. В качестве практической иллюстрации к сказанному можно привести положительный опыт Европы по активному использованию VSL#3 при воспалительных заболеваниях кишечника, а также инновационного ряда пробиотических комплексов, именуемых Ecologic, имеющих полноценное научное досье, обосновывающее дифференцированное управление микробными клетками индигенной микрофлоры [90].

Установлено, что многовидовые пробиотики могут применяться для профилактики ААД, поскольку они позитивно влияют на состав и метаболическую активность фекальной микрофлоры [57].

Научные подходы к созданию новых пробиотических средств и технологии их производства постоянно совершенствуются. Winclove Bio Industries BV с участием ведущих специалистов университетских клиник Нидерландов разработала и внедрила инновационный ряд пробиотиков, именуемых Ecologic, предназначенных для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. В результате было создано шесть специальных пробиотиков Ecologic, которые дифференцированно используются при ААД, диарее путешественников, аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника, запорах и вагинальных инфекциях. Благодаря наличию в составе пробиотиков Ecologic специального матрикса для бактерий, входящих в их состав, характерна их высокая активность, хорошая выживаемость в ЖКТ и способность сохраняться при комнатной температуре без предшествующего замораживания не менее 2 лет. Наличие вышеупомянутого специального матрикса, который имитирует биопленку кишечника, обеспечивает сохранение числа жизнеспособных микроорганизмов при прохождении ЖКТ, и, соответственно, пробиотического потенциала. Немаловажным преимуществом этих пробиотиков является физиологическое состояние микроорганизмов без деструкции клеточной стенки бактерий, происходящей в процессе лиофилизации, и без потери большей части экзогенных метаболитов в ходе приготовления этих препаратов [90].

РиоФлора Баланс Нео

С 2011 г. в России представлены два инновационных пробиотических комплекса для взрослых и детей старше 3 лет, разработанных компанией «Takeda Pharmaceuticals International» (Нидерланды) — РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео [100]. Комбинация пробиотических штаммов в РиоФлоре была подобрана таким образом, чтобы

они оказывали синергетический и симбиотический эффекты с максимальной вероятностью достижения клинического эффекта. Оба пробиотических комплекса РиоФлора нормализуют состав кишечной микробиоты [101].

В составе пробиотика РиоФлора Баланс Нео — сбалансированная комбинация 8 жизнеспособных бактерий следующих производственных штаммов: *B. lactis*, *L. plantarum*, *B. bifidum*, *L. acidophilus W37* и *W55*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. salivarius*. В каждой капсуле содержится не менее $5,0 \cdot 10^8$ КОЕ живых лиофилизированных микроорганизмов, которые характеризуются строгим регламентированием терапевтических эффектов. Содержащиеся в препарате микроорганизмы препятствуют размножению патогенной микрофлоры кишечника, восстанавливают естественный барьер и мешают проникновению патогенных бактерий в организм человека, а также способствуют повышению уровня иммуноглобулинов, необходимых для идентификации и нейтрализации бактерий и вирусов. РиоФлора Баланс Нео назначают по 2 капсулы 2 раза в день перед едой в течение от 10—14 дней до 1 мес. Указаний по максимальной продолжительности приема нет [100].

Являясь мультивидовым, препарат РиоФлора Баланс Нео оказывает влияние на 3 уровнях организма: в просвете кишечника (защита от патогенных микробов), на стенке кишечника (восстановление плотного соединения клеток эпителия), в иммунной системе (активизация выработки секреторного IgA — sIgA — и интерлейкина 10 здоровой микрофлорой) [102].

Препарат снижает риск развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибиотиков; нормализует состав микрофлоры кишечника, способствуя улучшению функционального состояния кишечника при диарее или запорах; обеспечивает нормальное пищеварение, а также естественную защиту организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. В связи с тем что бактерии, входящие в состав РиоФлоры Баланс Нео, устойчивы к действию большинства антибиотиков, данное средство можно использовать одновременно с антибиотикотерапией [90].

РиоФлора Баланс Нео, помимо других эффектов, инициирует восстановление кишечного микробиоценоза и других физиологических процессов после трофического повреждения слизистой оболочки толстой кишки, улучшает полостное пищеварение и тем самым влияет на параметры физического развития [91].

Доказательные исследования показывают не только профилактическое преимущество препарата, но и его возможности пролонгировать действие на ранний и поздний периоды постдиарейной реабилитации [90].

Установлено, что РиоФлора Баланс Нео обладает положительным влиянием на метаболическую активность микрофлоры кишечника. Его применение восстанавливает нормальный метаболизм микрофлоры, перестраивая ее жизнедеятельность на синтез необходимых для функций кишечника короткоцепочечных жирных кислот. Отличительной положительной особенностью этого пробиотика является активизация синтеза бутирата (масляная кислота) — наиболее важного продукта жизнедеятельности микрофлоры кишечника, регулирующего процессы пролиферации слизистой оболочки кишечника и являющегося естественным онкопротектором [59].

Отечественные исследователи С.С. Вялов и соавт. [103] на основании собственных исследований рекомендовали использовать эффективный и безопасный препарат РиоФлора для коррекции запоров у женщин в течение всего периода беременности. С.М. Захаренко [104] представил предварительные результаты собственного опыта наблюдения за больными, которым проводились курсы лечения амоксициллином в течение 5—7 дней по поводу бактериальных тонзиллитов и фарингитов одновременно с препаратом РиоФлора Баланс Нео, назначаемым на 7—10 дней. В результате объем нормальной микрофлоры в кишечнике возрастал, а частота возникновения ААД снижалась. Таким образом, в ряде исследований показана эффективность инновационных мультипробиотических комплексов РиоФлора в профилактике и лечении нарушений микробиотического кишечника различной этиологии [100].

В настоящее время в крупных исследовательских центрах России проводятся клинические исследования для получения собственного опыта по использованию этих препаратов в лечении пациентов с разнообразной патологией для уточнения подходов к лечению, основанных на современных научных фактах [100].

В заключение хотелось бы поделиться собственным небольшим опытом применения пробиотика РиоФлора Баланс Нео у пациентов с заболеваниями органов пищеварения в амбулаторно-поликлинической практике.

В течение периода наблюдения с января 2012 г. по январь 2014 г. препарат РиоФлора Баланс Нео применяли 314 пациентов. Показаниями для его назначения в 247 случаях был СРК с дисбиозом, в 67 случаях — язвенная болезнь и хронический атрофический гастрит, ассоциированные с *H. pylori*, совместно с традиционной тройной антихеликобактерной терапией (ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин в стандартных дозах).

В группе пациентов с СРК препарат РиоФлора Баланс Нео назначали по 2 капсулы 2 раза в день перед едой 14-дневным курсом. Абсолютному большинству пациентов данной группы, а именно 234 (94,7%) больным, — было проведено 3 курса лече-

ния, остальным 13 (5,3%) пациентам — 2 курса лечения с перерывом между ними 10 дней.

В группе из 67 пациентов с ассоциированными с *H. pylori* язвенной болезнью (24 пациента) и атрофическим гастритом (43 пациента) проведен один курс лечения пробиотиком РиоФлора Баланс Нео по 2 капсулы 2 раза в день совместно с курсом традиционной тройной антихеликобактерной терапии в течение 14 дней.

Получены следующие результаты: ни в одном из случаев применения препарата РиоФлора Баланс Нео не было отмечено клинически значимых побочных эффектов, что потребовало бы отмены препарата.

В группе из 247 пациентов с СРК на фоне лечения препаратом РиоФлора Баланс Нео отмечено купирование основных симптомов заболевания (болевой синдром, вздутие живота, метеоризм, неустойчивость стула) в 225 (91,1%) случаях, в остальных 22 (8,9%) случаях потребовалось дополнительное назначение ферментных препаратов, прокинетики или спазмолитиков.

В группе из 67 пациентов с ассоциированными с *H. pylori* язвенной болезнью и атрофическим гастритом на фоне совместного применения традиционной тройной антихеликобактерной терапии и препарата РиоФлора Баланс Нео случаев ААД зафиксировано не было.

Показатель эффективности эрадикации в данной группе пациентов, установленный при помощи уреазного экспресс-теста, уреазного дыхательного теста или определения антигена *H. pylori* в кале, составил 81,8%.

Заключение

Пробиотики являются препаратами, которые широко применяют при различных заболеваниях органов пищеварения. Их наибольшая эффективность и значимость выявлена при состояниях, возникающих на фоне приема антибиотиков, при нарушениях состава микрофлоры кишечника, расстройствах функционального состояния кишечника и пищеварения. Эти средства способствуют усилению естественной защиты организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

В настоящее время предпочтение отдается мультивидовым и мультиштаммовым пробиотикам, способным оказывать свое действие в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника. Данная группа препаратов считается одной из наиболее удачных по соотношению эффективности и хорошей переносимости.

Современный мультивидовой мультиштаммовый пробиотик РиоФлора Баланс Нео, разработанный компанией «Takeda Pharmaceuticals International» (Нидерланды), хорошо переносимый и практически не имеющий побочных эффектов, может рекомендоваться пациентам с широким спектром заболеваний органов пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Круглова Л.С.* Атопический дерматит и нарушения колониальной резистентности кишечника — взаимосвязь и методы коррекции. *PMЖ* 2011; 28: 1786—1789.
2. *Salminen S., Isolauri E., Onela T.* Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995; 41 (Suppl. 1): 5—15.
3. *Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М.* Трофические и регуляторные связи макроорганизма и микрофлоры. *Клин мед* 1991; 7: 24—28.
4. *Мишушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др.* Дисбактериоз кишечника. *Рос мед журн* 1999; 3: 40—45.
5. *Василенко В.В.* Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000; 6: 10—13.
6. *Gibson G.R., Macfarlane G.T.* Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. *CRC* 1995: 1—18.
7. *Gibson P.R., Folino M., Rosella O.* Effects of dietary fibre on colonic mucosal characteristic in rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 405.
8. *Arrieta M.C., Bistritz L., Meddings J.V.* Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512—1520.
9. *Madsen K.L.* Enhancement of Epithelial Barrier Function by Probiotics. *J Epithelial Biol Pharmacol* 2012; 5 (Suppl. 1-M8): 55—59.
10. *Маевская М.В.* Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 6: 65—72.
11. *Lilly D.M., Stilwell R.H.* Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Sciences* 1965; 147: 747—748.
12. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf.
13. *Парфенов А.И., Бондаренко В.М.* Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. *Тер арх* 2012; 2 (83): 5—10.
14. *Успенский Ю.П., Барышникова Н.В.* Мировые тенденции к расширению сферы использования пробиотиков: актуальность применения средств на основе *Vacillus subtilis*. *Consilium medicum. Гастроэнтерология* 2012; 1: 75—79.
15. *Юшук Н.Д., Бродов Л.Е.* В кн.: Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. М 2001.
16. *Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А.* Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. *Детские инфекции* 2004; 1: 18—23.
17. *Яковенко Э.П., Лаврентьева С.А., Яковенко А.В.* Инновационные пробиотики — ключ к управлению функциями нормальной кишечной микрофлоры. *Леч врач* 2012; 7: 30—32.
18. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in food.* Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
19. *Шульпекова Ю.О.* Пробиотики и продукты функционального питания. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 3: 70—79.
20. *Ewaschuk J.B., Diaz H., Meddings L., Diederichs B., Backer J., Looijer-van Langen M., Madsen K.L.* Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: 1025—1034.
21. *Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C., Doyle J., Jewell L., De Simone C.* Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 12: 580—591.
22. *Парфенов А.И.* Энтерология. 2-е изд. М 2009.
23. *Park J., Floch M.N.* Prebiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 47—63.
24. <http://www.cast-science.org>
25. *Floch M.H., Walker W.A., Guandalini S., Hibberd P., Gorbach S., Surawicz C., Sanders M.E., Garcia-Tsao G., Quigley E.M.M., Isolauri E., Fedorak R.N., Dieleman L.A.* Recommendations for Probiotic Use. *J Clin Gastroenterol* 2008; 45 (Suppl. 2): 104—108.
26. *Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Шерегова Е.Н.* Влияние пробиотика бифидформ на эффективность терапии *Helicobacter pylori* инфекции. *Тер арх* 2006; 2 (78): 21—26.
27. *Казарина А.В., Назарбекова Р.С., Яковенко Э.П.* Роль пробиотической терапии в лечении рецидива и поддержания ремиссии язвенного колита. *Кремлевская медицина. Клин вестн* 2009; 2: 54—57.
28. *Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В.* Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб 2011.
29. *Kuipers E.J.* Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *European Gastroenterology & Hepatology Review. Touch briefings* 2008; 1 (1): 68—70.
30. *Барышникова Н.В.* Монотерапия пробиотиками как альтернатива стандартной эрадикационной терапии больных *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями. Сб. научных материалов V конгресса «Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология». Под ред. Г.Н. Белова. СПб 2010.
31. *Gotteland M., Brunser O., Cruchet S.* Systematic Review: Are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (8): 1077—1086.
32. *Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeier J.* Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2): 430S—436S.
33. *Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П., Волков М.Ю., Сказываева Е.В., Барышникова Н.В., Можелус Ю.В., Захарченко М.М.* Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности. *Клин питание* 2005; 1: 14—20.
34. *Барышникова Н.В.* Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. *Экспер клин гастроэнтерол* 2008; 8: 94—101.
35. *Cremonini F., Di Caro S., Covino M., Armuzzi A., Gabrielli M., Santarelli L., Nista E.C., Cammarota G., Gasbarrini G., Gasbarrini A.* Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (11): 2744—2749.
36. *Linsalata M., Russo F., Berloco P., Caruso M.L., Matteo G.D., Cifone M.G., Simone C.D., Ierardi E., Di Leo A.* The influence of *Lactobacillus brevis* on ornithine decarboxylase activity and polyamine proteins in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2004; 9 (2): 165—72.
37. *Sheu B.S., Cheng H.S., Kao A.W., Wang S.T., Yang Y.J., Yang H.B., Wu J.J. et al.* Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Amer J Clin Nutr* 2006; 84 (4): 864—869.
38. *de Bortoli N., Leonardi G., Ciancia E., Merlo A., Bellini M., Costa F., Mumolo M.G., Ricchiuti A., Cristiani F., Santi S., Rossi M., Marchi S.* *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus Lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (5): 951—956.
39. *Myllyluoma E., Veijola L., Ahlroos T., Tynkkyinen S., Kankuri E., Vapaatalo H., Rautelin H., Korpela R.* Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy — a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1263—1272.
40. *Suzuki H., Nomura S., Masaoka T., Goshima H., Kamata N., Kodama Y., Ishii H., Kitajima M., Nomoto K., Hibi T.* Effect of dietary anti-*Helicobacter pylori*-urease immunoglobulin Y on *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 1): 185—192.
41. *Cats A., Kuipers E.J., Bosschaert M.A., Pot R.G., Vandenbroucke-Grauls C.M., Kusters J.G.* Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 429—435.
42. *Ushiyama A., Tanaka K., Aiba Y., Shiba T., Takagi A., Mine T., Koga Y.* *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 986—991.
43. *Szajewska H., Horvath A., Pivowarczyk A.* Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069—1079.
44. *Захаренко С.М.* Антибиотики или пробиотики: конкуренты или синергисты? *PMЖ* 2013; 13: 705—708.
45. *Sharma B., Srivastava S., Singh N., Sachdev V., Kapur S., Saraya A.* Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (5): 442—448.
46. *Morrow L.E., Gogineni V., Malesker M.A.* Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15 (2): 147—150.
47. *Мишушкин О.Н., Ардатская М.Д., Сергеев А.В.* Опыт применения пробиотика «Бактистатин» в терапии хронического панкреатита. *Фармация* 2006; 3: 39—43.

48. Ушкалова Е.А. Комбинированные пробиотики в гастроэнтерологии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2008; 2–3: 25–30.
49. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18 (4): 4–14.
50. Sullivan A., Nord C.E. Probiotics and gastrointestinal diseases. J Intern Med 2005; 257 (1): 78–92.
51. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome — focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35 (4): 403–413.
52. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D., Schoenfeld P.S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Am J Gastroenterol 2009; 104 (4): 1033–1049.
53. Kajander K., Hatakka K., Poussa T., Farkkila M., Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (5): 387–394.
54. Kim Y.G., Moon J.T., Lee K.M., Chon N.R., Park H. The effects of probiotics on symptoms of irritable bowel syndrome. Korean J Gastroenterol 2006; 47 (6): 413–419.
55. Успенский Ю.П., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Сказываева Е.В., Можелис Ю.В., Барышникова Н.В., Волков М.Ю. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента. СПб 2005.
56. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L., Dubuquoy C., Merour E., Gebous K., Chamailard M., Ouwehand A., Leyer G., Carcano D., Colombel J.F., Ardid D., Desreumaux P. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. Nat Med 2007; 13: 35–37.
57. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E., Mulder L., Rombouts F.M., Stockbrugger R.W. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in a healthy volunteers taking antibiotic amoxicillin. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1–12.
58. Graham L. ACG releases recommendations on the management of irritable bowel syndrome. Am Fam Physician 2009; 79 (12): 1108–1117.
59. Ли И.А., Сильвестрова С.Ю., Трейман Е.В., Дроздов В.Н. Влияние пробиотика РиоФлора Баланс Нео на метаболическую активность микробиоты кишечника. Архивъ внутр мед 2013; 4 (12): 61–67.
60. Hoveyda N., Henegham C., Mahtani K.R., Perera R., Roberts N., Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009; 9: 15.
61. Ford A., Talley N., Schoenfeld P., Quigley E., Moayyedi P. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2009; 58 (3): 367–378.
62. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J., Dieleman L.A., Ringel Y., Guandalini S., Kelly C.P., Brandt L.J. Recommendations for probiotic use—2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; 45 (Suppl.): 168–171.
63. Verdu E.F., Collins S.M. Irritable bowel syndrome and probiotics: from rationale to clinical use. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21 (6): 697–701.
64. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases. J Physiol Pharmacol 2006; 57 (Suppl. 9): 23–33.
65. Sartor R.B. Efficacy of probiotics for the Management of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (NY) 2011; 7 (9): 606–608.
66. Бондаренко В.М. Характеристика и терапевтический потенциал пробиотиков по данным клинических испытаний. Биопрепараты 2007; 1: 11–15.
67. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., van Ramshorst B., Witteman B.J., Rosman C., Ploeg R.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong C.H., Wahab P.J., van Laarhoven C.J., van der Harst E., van Eijck C.H., Cuesta M.A., Akkermans L.M., Gooszen H.G. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 371: 651–659.
68. Cary V.A., Boulatta J. What is the evidence for the use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease? J Clin Nurs 2010; 19 (7–8): 904–916.
69. Kruis W., Schutz E., Fric P., Fixa B., Judmaier G., Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 853–858.
70. Sans M. Probiotics for the inflammatory bowel disease: a critical appraisal. Dig Dis (Basel, Switzerland) 2009; 27 (Suppl. 1): 111–114.
71. Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T. Non pathogenic Escherichia coli vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. Lancet 1999; 354: 635–639.
72. Kruis W. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with Escherichia coli Nissle 1917 and with standard mesalazine. Dig Dis Week 2001: abstr. 680.
73. Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J., Lukás M., Fixa B., Kascák M., Kamm M.A., Weismueller J., Beglinger C., Stolte M., Wolff C. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004; 53: 1617–1623.
74. Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T. A double blind trial on non pathogenic E. coli vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. Gut 1997; 41: 3911.
75. Bibiloni R., Fedorak R.N., Tannock G.W., Madsen K.L., Gionchetti P., Campieri M., De Simone C., Sartor R.B. VSL-3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1539–1546.
76. Zocco M.A., Dal Verme L.Z., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C., Candelli M., Novi M., Rigante D., Cazzato I.A., Ojetti V., Armuzzi A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1567–1574.
77. Mimura T., Rizzello F., Helwig U., Poggjoli G., Schreiber S., Talbot I.C., Nicholls R.J., Gionchetti P., Campieri M., Kamm M.A. Once daily high dose probiotic therapy (VSL-3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut 2004; 53: 108–114.
78. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Brigidi P., Matteuzzi D., Bazzocchi G., Poggjoli G., Miglioli M., Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119: 305–309.
79. Rolfe V.E. Probiotics for maintenance of remission in Crohn disease. Cochrane Rev Abstr. 2006.
80. Chermesh I., Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: where are we in 2005? World J Gastroenterol 2006; 12: 853–857.
81. Балуюева Е.В., Успенский Ю.П. Место пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Рус мед журн 2012; 15: 788–791.
82. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2001; 2: 12–15.
83. Ткаченко Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Под ред. Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. СПб 2006.
84. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48: 206–211.
85. Food and Agriculture Organization. 2001, posting date. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Working group report (online).
86. Na X., Kelley C. Probiotics in Clostridium difficile infection. J Clin Gastroenterol 2011; 45 (Suppl.): S154–S158.
87. Goossens D., Jonkers D., Stobberingh E., van den Bogaard A., Russel M., Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. Scand J Gastroenterol 2003; 239: 15–23.
88. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. Br Med J 2002; 324 (7350): 1361–1364.
89. Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiyama A., Kurata S. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by Clostridium butyricum MIYAIRI. Pediatr Int 2003; 45 (1): 86–90.
90. Урсова Н.И. Антибиотико-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах. Трудный пациент 2013; 2–3 (11): 18–23.
91. Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. Int J Food Microbiol 2004; 96: 219–233.
92. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., Bartolozzi F., Capelli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (8): 1461–1467.
93. Shiohara M., Matsumura T., Seki H., Miyagawa N., Tanaka M., Komiyama A., Kurata S. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by Clostridium butyricum MIYAIRI. Pediatr Int 2003; 45: 86–90.

94. *Hawrelar J.A., Whitten D.L., Myers S.P.* Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51–56.
95. *McFarland L.V.* Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (4): 812–822.
96. *Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–372.
97. *Black F.T., Anderson P.L., Orskov J., Orskov F., Gaarslev K., Laulund S.* Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea. *Travel Med* 1989; 7: 333–335.
98. *Gill H.S.* Probiotics to enhance anti-infective defenses in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17 (5): 755–773.
99. *Borivant M., Strober W.* The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23 (6): 679–692.
100. *Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д.* Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция. *Эффект фармакотерапии* 2013; 41: 4–8.
101. *Mulder L.* A multispecies probiotic food supplement (Ecologic 825) for IBD. *NUTRAfoods* 2008; 7: 89–91.
102. *Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея — новая проблема цивилизации. *Cons Med* 2012; 14 (8): 3–7.
103. *Вялов С.С., Бакулин И.Г., Хурасева А.Б., Яковлев А.А.* Эффективность комплексных пробиотиков при запорах у беременных женщин. *Архивь внутр мед* 2013; 1: 14–18.
104. *Захаренко С.М.* Инновационные подходы к лечению кислотозависимых заболеваний. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология* 2013; 17 (2): 32–38.

Случай неспецифического язвенного колита, осложненного развитием рака толстой кишки и опухоли Клацкина

Акад. РАМН, д.м.н., проф. Г.И. СТОРОЖАКОВ¹, к.м.н., доц. И.Г. ФЕДОРОВ^{1,2}, М.А. ЧИЧКИНА², к.м.н., доц. С.Д. КОСЮРА¹, д.м.н., проф. Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО^{1*}

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ²ГБУ ГКБ №12 Департамента здравоохранения Москвы

A case of non-specific ulcerative colitis complicated by the development of colon cancer and Klatskin tumour

G.I. STOROZHAKOV¹, I.G. FEDOROV^{1,2}, M.A. CHICHKINA², S.D. KOSYURA¹, L.YU. IL'CHENKO¹

¹State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Russian Ministry of Health; ²City Clinical Hospital No 12, Moscow

Язвенный колит (ЯК) — тяжелое заболевание кишечника, при котором наряду с местными осложнениями нередко наблюдаются внекишечные проявления. В статье представлен клинический случай ЯК у пациентки Б., 43 лет, осложнившегося развитием колоректального рака и внекишечными проявлениями в виде первичного склерозирующего холангита и последующего формирования редкого варианта холангиокарциномы — опухоли Клацкина.

Ключевые слова: язвенный колит, колоректальный рак, опухоль Клацкина.

Ulcerative colitis (UC) is a severe disease of the gastrointestinal tract characterized not only by local complications but also by frequent extraintestinal manifestations. This paper is designed to report a case of UC affecting a 45 year-old woman (patient B.) complicated by the development of colorectal cancer and extraintestinal clinical symptoms in the form of primary sclerosing cholangitis followed by the formation of a rare variant of cholangiocarcinoma known as Klatskin tumour.

Key words: ulcerative colitis, colorectal cancer, Klatskin tumour

Больная Б., 1966 г.р., с 17 лет периодически отмечала жидкий стул с примесью крови. Не обследовалась, к врачам не обращалась. Спустя 16 лет (1999 г.) после начала заболевания диагностирован язвенный колит (ЯК) с тотальным поражением тяжелого течения. С этого момента пациентка наблюдалась во многих гастроэнтерологических отделениях ведущих клиник Москвы, однако систематически лекарственные препараты не принимала. С 2005 г. при исследовании биохимических показателей выявлен синдром холестаза. Определены антитела к гладкой мускулатуре (SMA), антинуклеарные (ANA), антимитохондриальные (AMA), антитела к микросомам печени и почек I типа (LKM-1) в недиагностическом титре. Биопсия печени и дополнительные инструментальные исследования для визуализации желчных протоков не проводились. Предполагался диагноз первичного склерозирующего холангита (ПСХ). По рекомендации лечащих врачей с 2005 г. принимала глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 5 мг/сут преднизолон в сочетании с препаратами урсодезоксихолиевой кислоты

(УДХК) — 750 мг/сут. В 2007 г. проведена субтотальная резекция толстой кишки по поводу выявленного колоректального рака (КРР). В течение 4 мес послеоперационного периода самостоятельно отказалась от приема УДХК, на фоне чего отметила появление и постепенное нарастание кожного зуда, а затем и желтухи. Перерыва в приеме ГКС не было. Вредные привычки (прием алкоголя, курение) отрицала.

В январе 2009 г. госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение городской клинической больницы №12 Москвы с жалобами на желтушность кожных покровов, склер, выраженную общую слабость, сонливость днем, кожный зуд, кровоточивость десен. При поступлении состояние соответствовало средней степени тяжести. Кожные покровы и склеры интенсивно желтушные, отмечались отеки голеней, следы расчесов на коже верхней половины туловища. Число дыхательных движений — 24 в минуту. Дыхание ослаблено с двух сторон, при-

*e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

тупление перкуторного звука в нижних отделах. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Число сердечных сокращений — 96 уд/мин, артериальное давление — 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, вздут, пальпация безболезненная, асцит не определялся. Печеночная тупость сохранена, размеры печени по Курлову 7×9×14 см. Селезенка не пальпировалась.

В общем анализе крови выявлена гипохромная микроцитарная гиперрегенераторная анемия тяжелой степени (гемоглобин — 65 г/л, эритроциты — $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель — 0,59, средний объем эритроцитов — 72 фл, ретикулоциты — 41%, тромбоциты — $413 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $14 \cdot 10^9$ /л, без сдвига лейкоцитарной формулы влево). Отмечены выраженные изменения биохимических показателей (синдром цитолиза и холестаза), снижение белково-синтетической функции печени: аланинаминотрансфераза — 182 Ед/л, аспарагиновая аминотрансфераза — 154 Ед/л, общий билирубин — 250 мкмоль/л, билирубин прямой — 141 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 2363 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 987 Ед/л, альбумин — 30,5 г/л, общий белок — 61 г/л, протромбиновый индекс — 32,9%, сывороточное железо — 7 мкмоль/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени, размеры не изменены. Желчный пузырь увеличен — 140×71×90 мм, стенки не утолщены, конкременты не визуализируются. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Холедох визуализируется нечетко из-за инфильтрации в области ворот диаметром 25×14 мм. Размеры поджелудочной железы 28×14×8 мм, структура не изменена, Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена.

По данным эзофагогастродуоденоскопии: сдавление двенадцатиперстной кишки объемным образованием извне. Фатеров сосок не изменен. В просвете луковицы двенадцатиперстной кишки желчи нет.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости: печень обычной плотности, размеры ее незначительно увеличены. Желчные протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь значительно увеличен в размерах — 99×74 мм, обычно расположен, стенки утолщены, рентгеноконтрастных конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа — 37×25×22 мм, с волнистым контуром, паренхима обычной плотности, неоднородной структуры из-за наличия гиподенсивных зон с четкими контурами до 10 мм в диаметре. Вирсунгов проток и холедох не расширены. Отмечается некоторое сдавление выходного отдела желудка.

Магнитно-резонансная холепанкреатография (МРХПГ): печень увеличена в размерах 222×141×210 мм. В VII сегменте печени обнаружено объемное образование размером 48×45×36 мм, с неровными нечеткими контурами. Сосуды в структуре образо-



Рис. 1. МРХПГ. ХГК в области конфлюэнса (стрелки).

вания не определяются. Внутривеночные протоки сужены: правый долевым 2—3 мм, левый — 3 мм. Холедох — 4 мм. Сужение холедоха неравномерно. В воротах печени — образование размером 38×34 мм (рис. 1). По ходу внутри и внепеченочных протоков видны патологические структуры. Желчный пузырь размерами 73×93×148 мм. Селезенка увеличена — 150×90×54 мм. Головка поджелудочной железы смещена и деформирована, размеры 38×20×12 мм. В паренхиме железы несколько жидкостных образований до 10 мм в диаметре. Желудок смещен увеличенной долей печени. В брюшной полости жидкости.

На основании проведенного обследования диагностирована холангиокарцинома (ХГК).

С целью уменьшения желчной гипертензии проведено чрескожное дренирование желчного пузыря. Однако при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности пациентка скончалась. При аутопсии клинический диагноз ХГК подтвердился (рис. 2).

Обсуждение клинического наблюдения

Учитывая анамнестические данные — наличие ЯК, осложнившегося развитием ПСХ (2005 г.) и КРР (2007 г.), клинико-лабораторную картину, результаты инструментальных методов исследований, больной был поставлен диагноз ХГК, а именно ее более редкого варианта — опухоли Клацкина.

Анализ данного клинического случая необходимо начать с истории заболевания. ЯК — хроническое рецидивирующее заболевание толстой кишки с преимущественным поражением дистальных отделов, характеризующееся неспецифическим воспа-

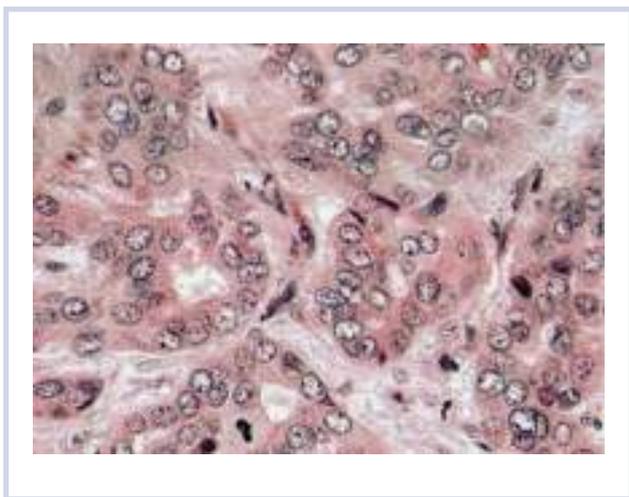


Рис. 2. Гистологическая картина ХГК.

Окраска гематоксилином и эозином (ув. 200).

лением в слизистой оболочке и развитием местных и системных осложнений.

Впервые в 1859 г. английский врач S. Wilks [1] дал описание заболевания, морфология которого соответствовала ЯК. В статье содержался отчет патологоанатомического вскрытия молодой девушки, которая умерла после 3 нед болезни. В направлении на вскрытие было указано, что женщина страдала «дизентерией неинфекционной природы». На аутопсии было установлено, что молодая женщина умерла от воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). До этого описания считалось, что все желудочно-кишечные заболевания вызваны инфекционными агентами, а S. Wilks первым определил ЯК как заболевание неинфекционной этиологии [1].

В настоящее время термин «воспалительные заболевания кишечника» является собирательным и обычно им обозначают ЯК и болезнь Крона (БК), так как они имеют много общего в этиопатогенезе и клинической картине.

Точные данные о распространенности ЯК получить трудно, так как часто остаются неучтенными легкие случаи, особенно в начальном периоде заболевания. ЯК широко распространен в урбанизированных странах, в частности в Европе и Северной Америке. Распространенность ЯК составляет 40–117 больных на 100 тыс. населения. Основное число случаев ЯК приходится на пациентов в возрасте 20–40 лет, второй пик заболеваемости в старшей возрастной группе отмечен после 55 лет. Наибольшие показатели смертности регистрируются в течение 1-го года болезни вследствие случаев крайне тяжелого молниеносного течения заболевания и через 10 лет — после его начала из-за развития у ряда пациентов КРР, рассматриваемого в качестве тяжелого проявления ЯК.

Развитие КРР при ЯК встречается нередко; относительный риск развития рака, в зависимости от локализации очага воспаления, колеблется от 2 до 15 случаев на 100 тыс. населения по отношению к общепопуляционному. Кумулятивный риск КРР (анализ 600 пациентов за 40-летний период) составляет 2,5, 2,5, 7,6 и 10,8% после 10, 20, 30 и 40 лет заболевания ЯК соответственно [2]. Таким образом, ЯК может рассматриваться как факультативное предраковое состояние в 2,5–10,8% случаев.

К независимым факторам риска развития КРР при ЯК относят: молодой возраст в начале заболевания и длительность ЯК, тотальное поражение толстой кишки, семейные случаи КРР, наличие ПСХ и ретроградного илеита. Неадекватная медикаментозная терапия и отсутствие наблюдения за больным могут также повышать риск развития КРР.

Длительное хроническое течение ЯК с выраженными кишечными расстройствами и кровянисто-слизисто-гнойными выделениями может маскировать клинические проявления КРР. При ЯК отмечаются значительные изменения в слизистой толстой кишки на всем протяжении. Наличие множественных язв, псевдополипов (разрастания слизистой вследствие хронического воспалительного процесса), деформаций кишечной стенки рассматривают не только как предраковые, но и как возможные индикаторы синхронного рака в другом отделе пораженной кишки. Активный воспалительный процесс в толстой кишке является дополнительным фактором риска формирования онкопатологии.

КРР, развившийся на фоне ЯК, отличается более выраженной злокачественностью, характеризуется своеобразной клинической картиной и требует иного подхода к выбору оперативного вмешательства.

К сожалению, наша пациентка, длительно страдающая ЯК (с 17 лет), впервые обратилась за медицинской помощью лишь через 16 лет от начала заболевания, уже имея тотальное поражение толстой кишки. Кроме того, спустя 6 лет от установления диагноза ЯК тяжелого течения были отмечены выраженные изменения биохимических показателей, прежде всего свидетельствующие о синдроме холестаза, что позволило заподозрить ПСХ. В данном случае развитие ПСХ следует рассматривать в качестве фактора риска как КРР (кишечное осложнение ЯК), так и ХГК (внекишечное осложнение ЯК). Более того, интенсивная желтуха, кожный зуд, отечно-асцитический синдром, наблюдаемые нами в 2009 г. у пациентки, не исключали возможности формирования вторичного билиарного цирроза вследствие прогрессирования ПСХ, что еще более увеличивало риск развития ХГК.

Системные осложнения при ЯК, которые иначе называют внекишечными проявлениями, наблюда-

ются у 60% больных, могут иметь различные проявления, а именно поражения: суставов (моно- или олигоартрит, болезнь Бехтерева); глаз (иридоциклит, увеит); кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия); полости рта (афтозный стоматит); печени (стеатоз печени, хронический активный гепатит, ПСХ, ХГК). К более редким (менее 1% случаев) системным проявлениям при ЯК относят поражения поджелудочной железы (панкреатит), сосудов (васкулит), сердца (перикардит, миокардит), крови (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромботические заболевания).

Из перечисленных выше внекишечных осложнений ЯК наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным является ПСХ. Заболевание впервые описано в 1924 г. P. Delbet [3]. Термин «первичносклерозирующий холангит» стал использоваться с 60-х годов прошлого века для обозначения хронических заболеваний, характеризующихся утолщением, уплотнением, неравномерным сужением вне- и внутрипеченочных желчных протоков, причина поражения которых оставалась невыясненной. До конца 70-х годов XX века заболевание считалось крайне редким — в литературе было описано всего около 100 случаев.

ПСХ — тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание печени, протекающее с выраженным холестазом вследствие воспаления и фиброза преимущественно желчных протоков. Это заболевание, как правило, молодых мужчин в возрасте 25—40 лет. В настоящее время отсутствуют данные об истинной распространенности ПСХ среди населения, что обусловлено его длительным бессимптомным течением.

Распространенность ПСХ у пациентов с ВЗК, по разным наблюдениям, колеблется от 2,4 до 7,5%. Хотя ПСХ часто ассоциируется с ВЗК, особенно с ЯК, генетические основы такой ассоциации не выявлены, как и не определена связь между системой HLA и ВЗК [4]. При ПСХ в 55—80% случаев диагностируют ВЗК, а при ВЗК выявляют ПСХ только у 3—6% больных [4, 5].

При ПСХ значительно повышен риск ХГК и других злокачественных опухолей (5—20%) [4, 6]. ХГК — злокачественная опухоль, исходящая из мутировавших эпителиальных клеток внутри- или внепеченочных желчных протоков. В литературе встречаются и синонимы, такие как ХГК, холангиогенный рак, в некоторых работах — опухоль Клацкина [7, 8].

В соответствии с анатомическим расположением ХГК делят на рак желчного пузыря, внутрипеченочный, перипортальный и дистальный ХГК [9, 10]. Для характеристики рака, помимо TNM, применяют классификацию расположения опухоли по Bismuth-Corlette [11].

В структуре злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта на долю ХГК приходится

всего 3%, но она является второй по частоте среди первичных опухолей печени после гепатоцеллюлярной карциномы, причем заболеваемость в мире растет. Распространенность ХГК неоднородна и наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Азии, особенно в ее юго-восточном регионе. Однако за последние четыре десятилетия в Западной Европе и США заболеваемость и смертность от ХГК также увеличились.

Нами представлено описание тяжелого течения ЯК с развитием кишечных и внекишечных проявлений ЯК. В данном наблюдении у пациентки Б., помимо развития ПСХ, выявлено поражение внепеченочных желчных протоков (правый и левый доле-вые протоки), расположенных в области ворот печени, т.е. опухоль Клацкина.

Опухоль Клацкина или хиларная ХГК — редко встречающийся вид рака. Опухоль локализуется от уровня сегментарных печеночных протоков первого порядка до слияния общего печеночного и пузырного протоков [12]. Впервые это заболевание было описано американским врачом G. Klatskin (1965 г.). Эта опухоль отличается медленным ростом внутри стенки протока и метастазированием на поздних стадиях немногим более чем в 20% случаев. Распространенность опухоли Клацкина составляет 3—7 случаев на 100 тыс. населения и варьирует в зависимости от региона [13—15]. Наиболее часто раком конглоэнса желчных протоков, по данным литературы, страдают лица старше 65 лет, однако в 10—15% случаев встречается у пациентов молодого и юношеского возраста [16].

К факторам риска развития ХГК (и в частности опухоли Клацкина) относят: ПСХ, холедохолитиаз, врожденную патологию билиарной системы, ЯК, БК, паразитарную инвазию (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), контакт с радиоактивными веществами (например, диоксидом тория), курение и другие [2, 17, 18].

Лечение ХГК на современном этапе развития медицины, к сожалению, малоэффективно. Менее 20% больных с ХГК операбельны [10]. Хирургический метод является единственным радикальным способом лечения, позволяющим улучшить отдаленные результаты выживаемости у данной категории пациентов [18, 19]. Однако большинство пациентов обращается за медицинской помощью на этапе, когда опухоль уже является неоперабельной, так как на ранних стадиях заболевание протекает малосимптомно. Инвазия в паренхиму печени или элементы ее ворот, а также периневральная инвазия встречаются на ранних стадиях развития опухоли, что обуславливает диагностические трудности. Установлено, что опухоль Клацкина резистентна к химиотерапии, лучевой терапии и брахитерапии [16]. При неоперабельной опухоли рассматривается возможность применения рентгенохирургических и

эндоскопических вмешательств (дренирование желчного пузыря, протоков) для устранения желтухи и зуда. Смерть обычно наступает от печеночно-клеточной недостаточности и/или инфекционных осложнений (абсцесс печени, холангит).

У пациентов с ЯК следует помнить о возможном развитии тяжелых кишечных и внекишечных осложнений. При установленном ЯК показано проведение скрининга, направленного на раннее выявление не только КРР, но и ПСХ и ХГК. Определение опухолевого маркера СА 19-9 является дополнительным методом для диагностики ХГК, но не счи-

тается доказательством холангиогенной этиологии рака.

Данные о наличии опухоли Клацкина у больных с ЯК, течение которого осложнилось развитием КРР, немногочисленны, а имеющиеся в настоящее время методы и способы диагностики (КТ, МРХПГ и другие) не всегда информативны, что требует развития современных технологий. Так, появившийся в последние годы новый перспективный метод — конфокальная лазерная эндомикроскопия — позволяет с высокой достоверностью выявить ХГК на ранних стадиях [20, 21].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wilks S.* Morbid appearances in the intestine of Miss Banks. *Medical Times & Gazette* 1859.
2. *Biancone L., Michetti P., Travis S., Escher J.C., Moser G., Forbes A., Hoffmann J.C., Dignass A., Gionchetti P., Jantschek G., Kiesslich R., Kolacek S., Mitchell R., Panes J., Soderholm J., Vucelic B., Stange E.*; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 63—92.
3. *Delbet P.* *Bull Mem. Soc Nat Chir* 1924; 50: 1144.
4. *Leuschner U.* Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlap syndrome Bremen-London-Boston. UNI MED Verlag AG 2001.
5. *Weismuller T.S., Wedemeyer J., Kubicka S.* The challenges in primary sclerosing cholangitis — Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *Hepatology* 2008; 48: 38—57.
6. *Bergquist A., Glaumann H., Persson B., Broome U.* Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998; 27: 311—316.
7. *Choi B.I., Han J.K., Hong S.T., Lee K.H.* Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 540—552.
8. *Welzel T.M., McGlynn K.A., Hsing A.W.* Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on incidence of intra and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *JNCI* 2007; 9: 407—408.
9. *De Groen P.C., Gores G.J., La Russo N.F., Gunderson L.L., Nagorney D.M.* Biliary tract cancers. *N E J Med* 1999; 341: 1368—1378.
10. *Khan S.A., Davidson B.R., Goldin R.* Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51: 1—9.
11. *Bismuth H., Corlette M.B.* Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170—178.
12. *Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A.* Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6—29.
13. *Van Gulik T.M., Dinant S., Busch O.R., Rauws E.A., Obertop H., Gouma D.J.* New surgical approaches to the Klatskin tumour. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 2: 127—132.
14. *Nagino M., Nimura Y., Kamiya J., Kanai M., Uesaka K.* Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1997; 98: 491—494.
15. *Kuang D., Wang G.P.* Hilar cholangiocarcinoma: pathology and tumor biology. *Front Med China* 2010; 4: 371—377.
16. *Childs T., Hart M.* Aggressive surgical therapy for Klatskin tumors. *Am J Surg* 1993; 5: 554—557.
17. *Belina F.* Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) — current treatment options. *Rozhl Chir* 2013; 1: 4—15.
18. *Izbicki J.R., Tsui T.Y., Bohn B.A., Bockhorn M.* Surgical strategies in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 581—585.
19. *Вишневский В.А., Тарасюк Т.И.* Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухолей Клацкина). *Практ онкол* 2004; 2: 126—134.
20. *Giovannini M., Bories E., Monges G., Pesenti C., Caillol F., Delperio J.R.* Results of a phase I—II study on intraductal confocal microscopy (IDCM) in patients with common bile duct (CBD) stenosis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2247—2253.
21. *Сазонов Д.В., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Данилевская О.В., Забозлаев Ф.Г., Лебедев Д.П., Сорокина А.В., Сафронова Т.С.* Клинический случай ранней диагностики холангиокарциномы на фоне хронического псевдотуморозного панкреатита с помощью метода конфокальной лазерной эндомикроскопии. *Клин практ* 2013; 3: 36—43.

Цитолитический синдром в клинической практике

О.Ф. САЛАМАХИНА*, М.А. ЛИВЗАН

Омская государственная медицинская академия

Cytolytic syndrome in the clinical practice

O.F. SALAMAKHINA, M.A. LIVZAN

Omsk State Medical Academy

Цитолитический синдром — важный в клинике лабораторный синдром. Зачастую именно он венчает начало диагностического поиска для уточнения характера и причины поражения печени. Следует помнить, что развитию синдрома цитолиза у пациента одновременно могут способствовать несколько причин.

Ключевые слова: цитолитический синдром, стеатогепатит, хронический вирусный гепатит, описторхоз, гепатопротекторы.

Cytolytic syndrome is a clinically significant laboratory syndrome. Not infrequently, it finalizes the diagnostic study undertaken for the clarification of the character and cause of hepatic pathology. It should be borne in mind that the development of cytolitic syndrome in a patient may be a consequence of a few factors acting simultaneously.

Key words: cytolitic syndrome, seatohepatitis, chronic viral hepatitis, opistorchosis, hepatoprotectors

Хронический гепатит (ХГ) относится к заболеваниям, протекающим со скудной клинической симптоматикой. И только наличие цитолитического синдрома позволяет установить диагноз [1, 2]. ХГ — мультифакториальное заболевание: по-прежнему гепатотропные вирусы, ожирение и алкоголь относятся к наиболее частым причинам этой болезни [3—5]. В Западно-Сибирском регионе одной из причин остается описторхоз [6, 7]. В последние годы часто приходится сталкиваться с тем, что у одного пациента имеет место сочетание нескольких причин одновременно. Оценить вклад каждой причины в развитие болезни иногда достаточно сложно.

Приводим ниже клинический случай, демонстрирующий трудности в этиологической диагностике ХГ.

Пациент А., 37 лет, обратился с жалобами на ноющую боль в правом подреберье, усиливающуюся после приема алкоголя, изжогу, боль в эпигастрии после приема пищи, невыраженную общую слабость.

Из анамнеза известно, что около 10 лет назад при проведении профилактического осмотра были впервые выявлены суммарные антитела к вирусному гепатиту (ВГ) С. Эти же результаты были зафиксированы и во время последующих профилактических осмотров, но, учитывая отсутствие изменений в биохимическом анализе крови, дальнейшего обследования не проводилось. Около 5—6 лет назад пациента стали периодически беспокоить ноющие боли в правом подреберье; наибольшую их интен-

сивность он связывал с приемом алкоголя. В последние 1,5 года боли в правом подреберье стали беспокоить чаще, что и послужило поводом для обращения к гастроэнтерологу. Кроме того, при детальном расспросе выяснилось, что в детском возрасте лечился у педиатра с диагнозом хронический гастрит. Многие годы никаких жалоб не предъявлял, однако в последние 3—4 года стал отмечать неинтенсивные боли в эпигастрии без четкой связи с характером и временем приема пищи.

Из анамнеза жизни: туберкулез, вирусный гепатит отрицает. Имел в прошлом незащищенные половые контакты. Употребление наркотических препаратов отрицает. Алкоголем злоупотребляет периодически в течение последних 10—12 лет, что объясняет своей профессиональной деятельностью. Аллергических реакций не было. Хронические заболевания: хронический гастрит, хронический дуоденит, артериальная гипертензия (АГ) I стадии, остеохондроз распространенный. Лекарственных препаратов в постоянном режиме не принимает. Из других заболеваний отмечает дважды перенесенную пневмонию. Гемотрансфузия проводилась однократно в 1975 г., во время лечения пневмонии в роддоме, без осложнений. Операции: аппендэктомия в 1990 г. Серьезных травм не было. Наследственность: отец страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой, у матери — АГ.

*e-mail: nachodka70@mail.ru

Эпидемиологический анамнез: употребляет в пищу рыбу семейства карповых в вяленом, сушеном виде.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы смуглые, без высыпаний. Видимые слизистые губ, носа, ротовой полости влажные, высыпаний нет. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Астенического телосложения. Питание: ожирение II степени (рост 182 см, масса тела 119 кг, индекс массы тела — 35,9 кг/м²). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа 0 стадии (ВОЗ), пальпируется мягкоэластичный, безболезненный перешеек. При перкуссии легких — ясный, легочный звук. При аускультации выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 15 в мин. Пульс 71 уд/мин, полный, не напряжен. Артериальное давление 140/90 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, толщина жировой складки на уровне пупка — 6 см. При поверхностной пальпации живот мягкий, «чувствительный» в правом подреберье. Отделы толстой кишки при глубокой пальпации без особенностей. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги. Перкуторно размеры печени по Курлову 14×10×6 см. Симптомы желчного пузыря — отрицательные. Селезенка не увеличена и не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный.

При лабораторном обследовании патологических изменений в общих анализах крови и мочи не выявлено. В биохимическом анализе крови выявлены отклонения: повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 74 Ед/л (норма АЛТ для мужчин до 42 Ед/л), повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 49 Ед/л (норма АСТ для мужчин до 37 Ед/л), повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 98 Ед/л (норма ГГТП у мужчин до 55 Ед/л), повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) до 290 Ед/л (норма — до 270 Ед/л). Остальные показатели биохимического анализа крови в пределах нормы. Копрограмма — без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек показало признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, характерных для стеатоза.

Заключение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) следующее: «Эритематозный (экссудативный) гастрит с поражением антрума, патологические изменения умеренные. Хронические эрозии антрального отдела. Дуоденогастральный рефлюкс. Дуоденит проксимальный поверхностный. Дуоденит дистальный поверхностный. Взяты 2 биоптата из тела желудка и антрального отдела».

Получено заключение гистологического исследования биоптатов: «Морфологические признаки воспаления средней степени (тела и антрума), без

атрофии, без кишечной метаплазии. Морфологические признаки хеликобактерной колонизации отсутствуют».

Учитывая наличие цитолитического, невыраженного холестатического синдромов, данных анамнеза (незащищенные половые контакты, гемотрансфузия, отягощенный эпидемиологический анамнез) была предпринята попытка исключить вирусную природу гепатита, описторхозную инвазию и ВИЧ-инфекцию.

Описторхоз — природно-очаговый зооантропоноз. Распространен в виде очагов различной интенсивности. Возбудитель описторхоза обнаружен у кошек, собак, лисиц и других животных, а также у моллюсков и рыб семейства карповых во многих странах Европы: Австрии, Албании, Болгарии, Венгрии, Германии, Греции, Голландии, Испании, Италии, Польше, Румынии, Турции, Финляндии, Франции. Однако подавляющая часть современного мирового ареала возбудителя описторхоза сосредоточена на территории России и Украины, а точнее — в трех основных очагах: Обь-Иртышском, Волго-Камском и Днепровском. Эндемичной по описторхозу территорией является Западная Сибирь и Казахстан по Оби, Иртышу, Тоболу и их притокам, а также очаги по Волге, Каме и их притокам, по Неману, Северной Двине, Припяти, бассейну Дона.

Источником инвазии при описторхозе является окончательный хозяин — человек и домашние животные (кошки, собаки, свиньи и др.). Нельзя недооценивать и роль диких животных (волк, лисица, кабан, ондатра, водяная полевка и другие) в сохранении и поддержании природных очагов, а следовательно, и возбудителя описторхоза. С испражнениями окончательного хозяина яйца описторхов попадают в водоем разными путями: при сбросе сточных вод, смыве нечистот дождевыми и тальными водами с берегов и так далее.

Продолжительность жизни свободноплавающих церкарий *Opisthorchis felinus* не превышает двух суток. Заражение карповых рыб зависит от численности моллюсков, эмиссии церкарий, гидрологических особенностей водоема.

Описторхозом заражаются люди любого возраста, но чаще в возрасте 20—40 лет, особенно рыбаки, члены их семей, рабочие рыболовецких артелей, рыбообрабатывающих предприятий, плавсостав, бакенщики, т.е. люди, профессионально связанные с выловом или обработкой рыбы. Они составляют основную группу риска.

Заражение происходит при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной, а также малосоленой, вяленой, сырой рыбы. Метацеркарии отличаются высокой жизнестойкостью: при температуре 3—12 °С сохраняются до 25 дней, при 30—40 °С — 5—6 ч. Они менее устойчивы к действию высоких температур и крепкого посола.

Острая фаза. Заболевание начинается через 5—42 дня после заражения, однако в среднем инкубационный период составляет 21 день. Чаще наблюдается острое начало болезни, реже — постепенное, с проявлением недомогания, слабости, потливости, субфебрилитета. В дальнейшем описторхоз может протекать субклинически, малосимптомно, сопровождаясь кратковременным подъемом температуры до 38 °С, эозинофилией до 15—20% на фоне умеренного лейкоцитоза. Острый описторхоз средней тяжести (встречается у 40—50% больных) характеризуется высокой лихорадкой с постепенным нарастанием температуры до 39—39,5 °С, катаральными явлениями в верхних дыхательных путях. Эозинофилия достигает 25—60%, нарастает лейкоцитоз, умеренно повышается СОЭ до 20—40 мм/ч.

У больных легкой и средней тяжести течения через 1—2 нед наступает улучшение, а далее — латентный период болезни, который переходит в хроническую форму.

При тяжелом течении острого описторхоза (у 10—20% больных) выделяют тифоподобный, гепатохолангитический, гастро-энтероколитический варианты и вариант с преимущественным поражением дыхательных путей в виде астмоидного бронхита или пневмонии.

В некоторых случаях отмечается затяжное течение острой стадии — лихорадка затягивается до 2 и более месяцев, сохраняются признаки поражения печени, легочный синдром.

По мере стихания проявлений острой стадии состояние больного улучшается, болезнь переходит в хроническую фазу чаще с проявлениями дискинезии желчных путей, хронического холангиохолецистита, хронического панкреатита.

Дискинезия желчных путей и холестаз способствуют присоединению вторичной бактериальной инфекции. В этих случаях возможно развитие тяжелого поражения гепатобилиарной системы по типу холангиогепатита с выраженным болевым синдромом, увеличением печени, желтухой, нарушением функциональных проб. Чаще это персистирующий гепатит с симптомами «малой печеночной недостаточности» и астеновегетативного синдрома. В случаях присоединения поражения поджелудочной железы выявляются симптомы панкреатита.

Превалируют явления астенизации организма за счет угнетения и даже истощения гипофизарно-надпочечниковой системы.

В тяжелых случаях прогноз становится серьезным. К числу осложнений описторхоза относятся цирроз печени, желчный перитонит, первичный рак печени и поджелудочной железы.

В хронической фазе описторхоза также часто отмечаются эозинофилия, но менее выраженная; лейкопения, умеренная гипохромная анемия.

У местных жителей очагов распространения описторхов отмечается субклиническое течение инвазии с умеренными проявлениями астеновегетативного или диспепсического синдрома, случаи острой фазы регистрируются редко. Наиболее частой формой описторхоза является холангиогепатит.

Диагностика описторхоза

Диагностика описторхоза в ранней фазе затруднительна, так как яйца паразитов в желчи и в кале обнаруживаются только через 4—6 нед с момента заражения. Поэтому диагноз острого описторхоза основывается на данных эпидемиологического анамнеза (пребывание в очаге, употребление в пищу сырой, вяленой, малосоленой рыбы) и клинических проявлениях острого аллергического заболевания с лихорадкой, кожными высыпаниями, миалгией, артралгией, катаральными другими явлениями на фоне лейкоцитоза и эозинофилии.

Учитывая высокую концентрацию сывороточных специфических иммуноглобулинов преимущественно класса IgM, можно использовать серологические методы диагностики острого описторхоза. Реакции, к сожалению, могут давать ложноположительные результаты с сывороткой инвазированных фасциолами, дикроцелиями и другими гельминтами.

Для диагностики хронической фазы используют паразитологический метод, основанный на обнаружении яиц описторхов в дуоденальном содержимом или фекалиях через 1—1,5 мес после заражения, а также определении специфических IgG и IgM.

Наиболее эффективными методами копроскопической диагностики являются метод эфир-формалинового осаждения яиц, метод эфир-уксусного осаждения и толстый мазок по Като.

Лечение

Этапность в схеме лечения предусматривает подготовку, назначение антигельминтного препарата (празиквантель) на фоне патогенетической терапии, реабилитацию, диспансеризацию, контроль эффективности лечения [6, 7].

Возвращаясь к рассматриваемому выше клиническому случаю, при исследовании крови пациента на антитела к возможным патогенным агентам были получены следующие результаты.

Антитела суммарные к ВГ С определены методом иммуноферментного анализа (ИФА) — положительно. РНК ВГ С в крови методом амплификации — отрицательно.

Антитела к ВГ В методом ИФА (HBsAg, Анти-HBs, HBeAg, Анти-HBe, Анти-HBcore, IgM и IgG) — отрицательно.

Антитела к ВИЧ методом ИФА — отрицательно.

Антитела к *O. felineus* (IgG и IgM) — отрицательные. Кал на яйца *O. felineus* исследовался эфирно-уксусным методом 2-кратно — отрицательно (от

3-го исследования пациент отказался из-за отъезда в командировку).

На основании полученных результатов было сделано диагностическое заключение: «Хронический гепатит смешанной этиологии (стеатогепатит, алкогольный), клинико-биохимическая активность минимальная. Дискинезия желчного пузыря. Хронический гастрит, неатрофический, НР-негативный, рефлюксный, с эрозиями в антральном отделе, обострение. Хронический дуоденит поверхностный, тотальный, обострение. ГЭРБ, эндоскопически негативная».

Рекомендовано проведение гипокалорийной диеты (энергетическая ценность суточного рациона — 1800 ккал/сут) с исключением жирной, жареной, копченой, острой пищи, алкоголя. Назначена лекарственная терапия: S-аденозил-L-метионин в дозе 800 мг внутривенно медленно ежедневно в количестве 10 инъекций, далее по 1 таблетке (400 мг) внутрь 2 раза в день утром и в обед в течение 20 дней. Назначение аденозил-L-метионина продиктовано высоким уровнем доказательной базы (1, А) в отношении этого препарата (Гептрал) [8]. Кроме того, рабепразол по 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 10 дней, далее по 20 мг за 30 мин до завтрака в течение последующих 10 дней; висмута трикалия дицитрат по 2 таблетки 2 раза в день за 40 мин до еды в течение 3 нед; итоприда гидрохлорид по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 2 нед.

На повторном приеме через 1 мес пациент жалуется на изжогу и боль в эпигастрии не предъявляя, боль в правом подреберье уменьшилась. Диету соблюдал строго, алкоголь не употреблял. Отмечена нормализация АЛТ, АСТ, ЩФ, снижение ГГТП до 56 МЕ/л. По результатам ФГДС — полная эпителизация эрозий. Рекомендован контроль биохимического анализа крови через 3 мес.

Через 3 мес на приеме у гастроэнтеролога пациент отметил снижение массы тела на 7 кг. Он сообщил о сокращении количества принимаемого алкоголя в 2—3 раза. Лабораторные показатели: АСТ в норме, ЩФ на верхней границе нормы, АЛТ — до 47 Ед/л, ГГТП — до 48 МЕ/л. Рекомендован полный отказ от алкоголя. Контроль биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости провести через полгода.

В течение последующего времени пациент самостоятельно проходил санаторно-курортное лечение, где при проведении дуоденального зондирования обнаруживали описторхоз. Проводилась дегельментизация: празиквантель 80 мг/кг массы тела в 3 приема в условиях стационара. В контроле при дуоденальном зондировании через 3 мес паразитов не выявили.

На приеме через 6 мес пациент вновь пожаловался на боль в правом подреберье. Масса тела снизилась еще на 5 кг. Полного отказа от приема алкоголя

нет. В анализах отмечается повышение АЛТ, АСТ, ГГТП, повышение общего холестерина до 6,25 ммоль/л; в динамике на УЗИ уменьшение размеров печени до нормальных в сочетании со снижением выраженности признаков жирового гепатоза.

Выполнялась эластометрия печени на аппарате «Фиброскан». Заключение: стадии F0 — 5,1 кПА (по METAVIR).

Вновь были назначены гепатопротекторы: S-аденозил-L-метионин 800 мг внутривенно медленно ежедневно в количестве 10 инъекций, далее по 1 таблетке (400 мг) внутрь 2 раза в день утром и в обед в течение 20 дней, а также эссенциальные фосфолипиды с альфа-токоферолом по 2 капсулы 3 раза в день до еды в течение 2 мес [8, 9].

Впоследствии пациент самостоятельно обращался на прием через 10 мес с болью и тяжестью в правом подреберье. Сохранялся цитолитический синдром: АСТ — 48 Ед/л, АЛТ — 56 Ед/л, значения ГГТП и ЩФ соответствовали нормальным.

Учитывая тот факт, что клинические проявления и дебют заболевания при аутоиммунном гепатите, по данным большинства авторов [4, 10], в 34—60% случаев бывает «неклассическим» — «хроническим» или бессимптомным — выполнено исследование крови на наличие аутоантител класса IgG печени методом иммуноблота. Получены следующие результаты:

- AMA-M2 (пируватдегидрогеназный комплекс) IgG — слабоположительно;
- LKM-1 (микросомы печени и почек, цитохром P450II D) IgG — отрицательно;
- LC (цитозольный печеночный антиген типа I, форминотрансфераза-циклодезаминаза) IgG — положительно;
- SLA/LP (растворимый печеночный антиген/антиген печени и поджелудочной железы) IgG — положительно.

Для исключения других возможных причин ХГ, оценки индекса гистологической активности и степени фиброза было принято решение о проведении биопсии печени.

Описание. Биоптат представлен фрагментом ткани печени с двумя портальными трактами. Умеренная гидропическая и жировая дистрофия, единичные фокальные некрозы гепатоцитов. Внутридольковая инфильтрация лимфоцитами и единичными полиморфно-ядерными лейкоцитами выражена слабо. Портальные тракты расширены, содержат умеренный лимфоидный инфильтрат с примесью единичных гранулоцитов и распространением в перипортальную зону. Формируются единичные тонкие порто-портальные септы. Заключение. Хронический гепатит, неактивный. Фиброз I—II стадии.

Выполнено исследование РНК ВГ С в ткани печени методом амплификации — отрицательно, ДНК ВГ В — положительно, РНК ВГ D — отрицательно, РНК ВГ G — отрицательно.

Учитывая полученные данные проведено исследование ДНК ВГ В в крови методом амплификации (результат $<10^5$ копий/мл).

Диагноз пересмотрен: «Хронический гепатит смешанной этиологии (вирусный — гепатит В — фаза интеграции, вирусная нагрузка $<10^5$ копий/мл; стеатогепатит; алкогольный), клинко-биохимическая активность минимальная, фиброз I—II стадии (гистологически). Описторхоз, резидуальный период (дегельминтизация, 2012 г.). Дискинезия желчного пузыря. Хронический гастрит, неатрофический, НР-негативный, рефлюксный, ремиссия. Хронический дуоденит поверхностный, тотальный, ремиссия. ГЭРБ, эндоскопически негативная».

Пациенту даны рекомендации:

- 1) полный отказ от алкоголя;
- 2) гипокалорийная диета (1800 ккал/сут) с исключением жирной, жареной, копченой, острой пищи, а также дозированные аэробные физические нагрузки для нормализации массы тела;

3) (фосфолипиды + натрия глицирризинат) по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес в сочетании с S-аденозил-L-метионином по 1 капсуле 2 раз в день в течение 1 мес;

4) наблюдение гастроэнтеролога 2 раза в год.

Выводы

1. Поиск причины ХГ при наличии цитолитического синдрома требует всестороннего обследования пациента и нередко сопряжен с определенными трудностями.

2. Одной из частых причин цитолитического синдрома в Западно-Сибирском регионе является описторхоз.

3. Лечение гепатитов смешанной этиологии включает модификацию образа жизни, устранение причины и назначение гепатопротекторов, выбор которых определяется особенностями клинической ситуации. Их назначают курсами по 1—2 мес не менее 2 раз в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В.Т.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. М 2007.
2. *Хазанов А.И., Плюснин С.В.* Алкогольная болезнь печени. М 2012.
3. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н.* Клинические варианты метаболического синдрома. М 2012.
4. *Goldman L., Ausiello D.* Chronic viral and autoimmune hepatitis. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier 2011.
5. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcoholic liver disease. Hepatology 2010; 51 (1): 307—328.
6. *Карбышева Н.В., Шойхет Я.Н., Трунов А.Н.* Описторхоз. Патогенез. Диагностика. Лечение: монография. Барнаул 2007.
7. *Филимонова Л.А.* Описторхоз: клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации. Л.А. Филимонова, Н.А. Борисенко. Красноярск 2006.
8. *Rambaldi A., Gluud C.* S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD002231.
9. *Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2008; 1: 17—22.
10. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М 2011.



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

Тел.: 8-800-1001-786

www.1med.tv



**Издательство
Медиа Сфера**

ИНВИТРО®

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

Приложения

для iPad от издательства

Медиа Сфера



Указатель статей, опубликованных в журнале «Доказательная гастроэнтерология» в 2013 г.

Оригинальные статьи

Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А., Чжао А.В. Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение 2, 18

Вьючнова Е.С., Дорофеева А.Н. Механизмы нарушения сократительной активности кишечника при запорах и пути их коррекции 3, 9

Громова Н.И. Применение аналогов нуклеотидов для лечения больных с хроническим гепатитом В 2, 26

Иваников И.О., Грачева Е.А., Емельянова Е.А., Петухова С.В., Зайцева М.А., Шапина М.В., Ильянова А.А. Анемия как осложнение противовирусной терапии хронического гепатита С: клиническое значение и факторы риска 2, 10

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 4, 20

Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Коноплянников А.Г., Щербаков П.Л. Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 4, 12

Кубышкин В.А., Хлебников Е.П., Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Ефанов М.Г., Гаврилов Я.Я., Чжао А.В. Изучение микробной транслокации при операциях по поводу рака ободочной кишки 4, 3

Кузавев Р.О., Кашин С.В., Капранов В.А., Эдельс-бруннер Х., Мячин М.Л., Дунаева О.А., Русаков А.И. Новые компьютерные технологии эндоскопической диагностики в гастроэнтерологии и онкологии 1, 3

Одинцов С.В., Иваников И.О., Виноградова Н.Н., Крючкова О.В., Матякин Г.Г., Нешитов С.П. Активная диагностика колоректального рака при диспансеризации 4, 25

Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ковтун В.В., Ивашкин В.Т. Неинвазивная диагностика фиброза: результаты национальных программ скрининга фиброза печени у больных с заболеваниями печени на территории Российской Федерации 2, 3

Северцев А.Н. Дистальная резекция en bloc поджелудочной железы и общей печеночной артерии: «модифицированная операция Appleby» (новое в хирургии) 3, 3

Научные обзоры

Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Чжао А.В. Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение 2, 38

Кучерявый Ю.А. Хирургическое и эндоскопическое лечение хронического панкреатита с позиций гастроэнтеролога: кому, когда, как? 1, 13

Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени — к контролю над лечением 2, 31

Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении 1, 22

Румянцев В.Г. Кишечные газы и связанные с ними клинические проблемы 4, 34

Халиф И.Л., Шапина М.В. Биологическая (анти-цитокиновая) терапия при болезни Крона: эффективность и потеря ответа 3, 17

Лекции

Гришин А.В. Неотложные состояния и клинические маски острого панкреатита: основные принципы диагностики и лечения 1, 28

Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. Особенности диагностики болезней тонкой кишки 4, 39

Клинические руководства и рекомендации

Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E., MaeDeiehl A., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. Диагностика и лечение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов 3, 24

Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Нечинай А.М., Артемьев А.И., Елисеев С.В. Методика выполнения внутрипротоковой эндосонографии органов панкреатобилиарной зоны 1, 52

Маев И.В., Войновский Е.А., Луцевич О.Э., Вьючнова Е.С., Урбанович А.С., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Андреев Д.Н., Морозова А.В., Суркова О.А., Верюгина Н.И. Острая кишечная непроходимость (методические рекомендации) 1, 36

Образовательный практикум

Маев И.В., Вьючнова Е.С., Кучерявый Ю.А. Принципы заместительной ферментной терапии при экзокринной недостаточности поджелудочной железы 1, 68

Седова Г.А., Федоров И.Г., Косюра С.Д., Шустова Н.С., Ильченко Л.Ю., Сторожак Г.И. Современные представления о классификации хронического панкреатита 1, 62

В помощь гастроэнтерологу

Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Побочное действие лекарственных средств на печень 2, 48

Левченко С.В. Терапевтические аспекты дивертикулярной болезни толстой кишки 4, 44

Маев И.В., Вьючнова Е.С. Эффективность гепатотропного препарата Прогепар в лечении хронических заболеваний печени 2, 55

Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи 4, 51

Полунина Т.Е. Билиарный сладж: алгоритмы диагностики, схемы терапии 3, 58

Фарбер А.В., Никонов Е.Л. Тактика ведения пациентов с пептической язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* 3, 45

Клинический случай

Зиновьев А.В., Крючкова О.В., Маркина Н.Ю. Образование в области левого подреберья — спленоз 4, 58

Шевченко Т.В., Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Жаворонкова О.И., Мелехина О.В., Ветшева Н.Н., Шуракова А.Б., Чжао А.В. Псевдовоспалительная опухоль печени 2, 63

Хроника

Власов В.В. Продвижение доказательной медицины в XXI веке 2, 70

Ереванская декларация о последовательном продвижении принципов доказательной медицины 2, 72

Указатель статей, опубликованных в журнале «Доказательная гастроэнтерология» в 2012 г. 1, 75

Правила для авторов 1, 76; 3, 68; 4, 63

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 присылать 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.

Упоминаемые 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, подвергаются рецензированию.

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 Rooyen 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