

содержание

Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова

Мелоксикам — препарат выбора при лечении остеоартроза5

Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев

Гепаторенальный синдром8

О.Я. Бабак

Асцит — современное понимание вопроса14

Е.Ю. Фролова-Романюк

Позастравохідні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби21

О.Г. Гапонова

Аутоиммунный гастрит: спорные вопросы патогенеза, проблемы диагностики и терапии25

Т.В. Ермолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов, В.В. Олейник

Изучение эффективности L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени30

И.Э. Кушнир

Микроскопический и ишемический колит: трудности диагностики и терапии34

Защитные свойства альфа-липоевой кислоты против окислительных повреждений при колитах, вызванных тринитробензолсульфоновой кислотой40

А.Л. Красновский

Первичная профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени47

Т.А. Соломенцева

Синдром короткой кишки: тактика врача-гастроэнтеролога50

Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, Д.А. Птушкина

Эозинофильный эзофагит — новое заболевание?56

Т.Л. Можина

Рациональное питание и пробиотические продукты60

ДАЙДЖЕСТ

Липоевая кислота против ожирения и атеросклероза46

Журнал «Практична ангіологія» — междисциплинарный подход к проблемам сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



**По вопросам приобретения
дисков обращайтесь:
телефон: (044) 585-61-21
e-mail: pm@health-ua.com**

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич

Д. м. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Викторов Алексей Павлович

Д. м. н., профессор, заведующий отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины, заведующий курсом клинической фармакологии с лабораторной диагностикой НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

Д. м. н., профессор, Институт терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, г. Москва

Вершигора А.В.

Главный врач Киевской городской станции скорой медицинской помощи и медицины катастроф, главный внештатный специалист МЗ Украины, г. Киев

Глумчер Ф.С.

Д. м. н., профессор, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

Денисюк В.И.

Д. м. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Дзюк Г.В.

Д. м. н., профессор, академик АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Заболотный Д.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт отоларингологии имени А.И. Колосовича АМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

Иванов Д.Д.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

Евтушенко С.К.

Д. м. н., профессор, Донецкий медицинский университет

Калюжная Л.Д.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.

Д. м. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рощин Г.Г.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

Тронько Н.Д.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Цымбалюк В.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Шлапак И.П.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шуба Н.М.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

Шунык Е.Е.

Д. м. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

Яворская В.А.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Учредитель
Иванченко И.Д.

Генеральный директор
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Директор
Владимир Савченко
savchenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Валентина Пригожая
prigozhaya@id-zu.com

Медицинский редактор
Евгений Нагорный

Литературный редактор/корректор
Леся Трохимец

Дизайн/верстка
Вера Длужевская

Менеджер по рекламе
Галина Соломенная
Solomyanaya@id-zu.com

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел распространения
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 11.11.2009
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

Тираж 12 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой *** публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются. Защищено авторским правом.

Адрес редакции:
04208, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35А, этаж 2
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25



Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова,
ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва

Мелоксикам — препарат выбора при лечении остеоартроза

Высокая распространенность и прогрессирующее течение остеоартроза (ОА) ставят его в ряд наиболее значимых хронических заболеваний. Накопление таких больных в обществе отрицательно влияет на трудовой, экономический потенциал, существенно повышая общественные и индивидуальные расходы на их лечение [1].

Согласно эпидемиологическим данным в РФ насчитывается более 14 млн больных ОА крупных суставов нижних конечностей. При этом риск утраты трудоспособности при ОА практически так же велик, как при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно у лиц старшей возрастной группы.

В патологический процесс при ОА вовлечены гиалиновый хрящ, субхондральная кость, синовия, связочный аппарат, мышцы, сухожилия. Имеются данные о том, что воспалительный процесс начинается в параартикулярных тканях — области энтезов, что наводит на мысль о «реактивном» начале болезни, и лишь при ее хронизации вовлекаются внутрисуставные ткани с деструкцией хряща, субхондральной кости и последующим образованием остеофитов, нарушением конгруэнтности суставов.

Основным клиническим проявлением ОА является боль поликомпонентного характера, что обусловлено воспалением, биомеханическими и психоэмоциональными нарушениями.

По данным артроскопии признаки синовита при ОА присутствуют в 58–78% случаев в различных отделах коленного сустава. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляют признаки воспаления в мягких тканях, хряще и костных структурах у 81% больных [2].

В патогенезе ОА помимо биомеханических и возрастных изменений, влияющих на деградацию хряща, важная роль отводится воспалению и дисрегуляции цитокинового каскада, которая способствует нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена роль провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 и ФНО- α — в патологии хряща, а также оксида азота и деградирующих матрикс хряща энзимов — металлопротеиназ [3–6].

При старении происходят изменения в структуре и функционировании жизненно важных органов и тканей: уменьшается масса печени, замедляется кровообращение, снижается фильтрационная и экскреторная функции почек, повышается масса тела за счет подкожно-жировой клетчатки при снижении мышечной массы. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости выбора препаратов не только

эффективных для лечения ОА, но и совместимых с другими лекарственными средствами. Особое внимание следует уделять их безопасности.

Европейской антиревматической лигой разработаны рекомендации по лечению ОА различной локализации — коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, основанные на принципах доказательной медицины [7–9].

В последних руководствах (2008) по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов 93% членов экспертной комиссии высказались в поддержку необходимости использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в комплексной терапии этого заболевания.

НПВП — препараты первого ряда симптоматического лечения ОА. Основной механизм действия НПВП связан с их способностью ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ), особенно ЦОГ-2, участвующую в образовании провоспалительных аллоенов — простагландинов [10, 11].

Следует учитывать, что у больных, принимающих НПВП, достаточно часто развиваются различные побочные эффекты, что связано с ингибированием ЦОГ-1. Эта проблема стала особенно актуальной в последние годы в связи с увеличением продолжительности жизни населения нашей планеты. Лица старших возрастных групп с диагнозом ОА, у которых риск НПВП-индуцированных побочных эффектов особенно высок, принимают эти препараты примерно в 4 раза чаще, чем молодые. Высокая токсичность НПВП у лиц пожилого возраста связана с сопутствующими заболеваниями и приемом лекарственных средств, увеличивающих риск побочных эффектов НПВП. Согласно существующим рекомендациям больным с риском развития таких явлений со стороны пищевого канала необходимо назначать неселективные НПВП совместно с гастропротекторами (блокаторами протонной помпы) или селективные НПВП. Пациентам с высоким риском развития кардиоваскулярных побочных эффектов рекомендуется параллельно назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Необходимо также учитывать, что больные пожилого возраста нередко принимают и другие лекарственные средства для коррекции сопутствующих заболеваний, которые далеко не всегда совместимы с НПВП. Все это требует вдумчивого подхода врача к назначению больному ОА того или иного препарата данной группы. Важно учитывать, что некоторые НПВП способны оказывать отрицательное влияние на метаболизм хряща (например, индометацин), возможно, способствуя дальнейшему прогрессированию ОА, особенно в пожилом возрасте.

Таким образом, применение классических НПВП, подавляющих выработку как провоспалительных, так и физиологических простагландинов, сопряжено с повышенным риском возникновения НПВП-гастропатий, появлением и нарастанием артериальной гипертензии и ряда других неблагоприятных реакций, которые необходимо учитывать при назначении этих препаратов пациентам пожилого возраста [12].

Для более безопасной терапии больным ОА, особенно пожилого возраста, рекомендуется использовать специфические ингибиторы ЦОГ-2. Все большую популярность завоевывает первый представитель новых селективных НПВП — мелоксикам [13]. Мелоксикам, как и пероксикам, относится к группе производных эноликовой кислоты, но отличается от последнего небольшим изменением структуры. Мелоксикам преимущественно (избирательно) подавляет ЦОГ-2 и лишь в больших дозах — физиологическую ЦОГ-1, с ингибированием которой связаны НПВП-гастропатия, ухудшение почечного кровотока и т.д. Мелоксикам в организме не вступает во взаимодействие с другими медикаментами, включая цитостатики, сердечные гликозиды, диуретики и прочие, что имеет большое значение для рациональной терапии больных с сопутствующими заболеваниями, особенно в пожилом возрасте [14].

Одна из первых работ по изучению эффективности и переносимости мелоксикама в дозе 7,5 мг в сутки в сравнении с «золотым стандартом» НПВП — диклофенаком (100 мг в сутки) проведена в двойном слепом четырехнедельном исследовании MELISSA, в котором приняли участие 423 больных ОА из 27 стран, в том числе из России [15].

Результаты исследования показали, что новый селективный в отношении ЦОГ-2 препарат по анальгетическому эффекту, улучшению состояния пациентов не уступал диклофенаку, но превосходил его по переносимости. В группе больных из России, получавших мелоксикам, побочных реакций было в 3 раза меньше, чем при приеме диклофенака (таблица) [16].

К настоящему времени получен большой экспериментальный и клинический материал, показавший, что мелоксикам в дозе 7,5 мг в сутки (однократно принимаемая таблетка) высокоэффективен при ОА.

Сравнительное рандомизированное исследование эффективности мелоксикама в дозе 7,5 мг и 15 мг и таких неселективных НПВП, как диклофенак натрия (100 мг) и пироксикам (20 мг), показали сопоставимый терапевтический эффект и существенно меньшую частоту побочных реакций. Отмена препарата из-за низкой эффективности во всех трех группах не превышала 1,7% [16].

Большое внимание уделяется эффективности и переносимости лечения больными ОА, поскольку именно эти пациенты страдают также различными внутренними болезнями,

Таблица. Частота побочных реакций у больных ОА, получавших мелоксикам и диклофенак

Общая частота	Мелоксикам (n = 44)	Диклофенак (n = 45)
Побочные реакции	6,82	22,22
Пищевой канал	4,55	13,33
Повышение артериального давления	0	2,22
Нарушение вкуса	2,27	0
Головная боль	0	2,22
Повышение АСТ/АЛТ	0	4,44
Повышение уровня креатинина и мочевины	0	2,22

что отягощает прием НПВП. Сравнительное шестимесячное исследование мелоксикама (7,5 мг) и диклофенака-ретард (100 мг) проведено у 335 пациентов с ОА с болью и припухлостью коленных суставов и болью в тазобедренных суставах. Сравнимое клиническое улучшение наблюдалось в обеих группах, а побочные эффекты — у 11,6 и 14% соответственно [17].

Важные исследования переносимости мелоксикама были проведены у больных ревматическими заболеваниями старших возрастных групп с сопутствующим поражением почек. Так, четырехнедельное исследование больных с ревматическими заболеваниями (средний возраст 70 лет) и умеренными почечными нарушениями (клиренс креатинина 25–60 мл/мин) показало, что прием мелоксикама в дозе 15 мг не сопровождается значительными изменениями клиренса креатинина и повышением содержания креатинина, мочевины и калия в сыворотке крови. При этом побочные эффекты в виде нарушений со стороны органов пищеварения отмечены у 5% больных. В этой группе пациентов также не отмечено аккумуляции мелоксикама [18].

Обращают на себя внимание данные длительного (18 месяцев) лечения мелоксикамом в дозе 15 мг 357 больных ревматическим артритом (РА). Положительный эффект в виде уменьшения боли в суставах при движении, ночной суставной боли, утренней скованности отмечен у подавляющего числа больных. Отменить препарат из-за отсутствия эффекта пришлось у 10,9% больных и у 13,2% — из-за побочных желудочно-кишечных реакций, однако пептическая язва развилась только у 1% больных [19]. Аналогичные результаты были получены при сравнительной оценке пироксикама и мелоксикама [20].

Представленные данные, а также результаты других многочисленных исследований свидетельствуют о том, что мелоксикам является препаратом первого ряда у пациентов ОА, особенно старшей возрастной группы, благодаря особенностям его фармакокинетики, удобству применения (однократный прием), хорошей переносимости и совместимости с другими лекарственными средствами.

Эффективность НПВП в симптоматическом лечении ОА доказана во многочисленных исследованиях. Что же касается влияния на развитие ОА, то их роль недостаточно изучена, и данные по влиянию на хрящ нередко указывают на отрицательное воздействие (в частности, это касается индометацина) [21].

Особый интерес вызывает вопрос о влиянии мелоксикама на прогрессирование ОА.

Действие НПВП, в том числе целекоксиба, мелоксикама и диклофенака, на функцию простагландина E₂, экспрессию ЦОГ-2, уровень нитритов, наличие ММП-1 и ММП-13, активацию ядерного фактора каппа-В изучали на стимулированных синовиоцитах и хондроцитах больных ОА. Исследование показало, что НПВП значительно снижают уровень ММП-1 в клетках обоих типов, а ММП-13 — в хондроцитах, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на течение ОА. Эти препараты позитивно влияли на уровень простагландина E₂ и снижали экспрессию ЦОГ-2 [22]. Сходные результаты в отношении простагландина E₂ отмечены в культуре человеческих хондроцитов [10], что предотвращало хондролитиз и нарушение синтеза протеогликанов и коллагена II типа.

Позитивный эффект мелоксикама в отношении супрессии деструктивных энзимов ММП-2 и ММП-9 на ранних стадиях ОА отмечали и другие исследователи [23],



которые изучали культуру ткани суставного хряща, мениска и синовию, взятых при артроскопии. Оказалось, что мелоксикам, как и метилпреднизолон, способен подавлять секрецию ММП-2 во всех тканевых культурах и ММП-9 — в синовию, а также снижать секрецию плазминогена (ПА) урокиназного типа.

Мелоксикам повышает синтез матричных компонентов хряща, предупреждает апоптоз хондроцитов [24].

В процессах дегенерации хряща при ОА ведущая роль отводится ИЛ-1, который способен снижать активность тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП). Мелоксикам ингибировал активность коллагеназы, индуцированной ИЛ-1, но не влиял на активность ТИМП и его биосинтез [25].

Мелоксикам в терапевтических дозах не увеличивает синтез ИЛ-1 в культуре хондроцитов и не оказывает ингибирующего действия на образование протеогликанов [26–29].

Хондропротективное действие мелоксикама подтверждено и в клинических исследованиях [30]. С помощью инструментальных методов (артроскопии, сонографии, МРТ) авторы изучали состояние хряща у 80 больных гонартрозом, леченных мелоксикамом, хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом в течение 18 месяцев. К окончанию исследования сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм в медиальном отделе исследуемого сустава отмечено у 5% больных, получавших глюкозамина сульфат, и у 20% пациентов, леченных мелоксикамом или хондроитина сульфатом. У 80% больных, получавших мелоксикам, не отмечено сужение суставной щели. У них же не получено достоверных различий в толщине суставного хряща. На начальной стадии ОА мелоксикам обладал способностью тормозить выраженность хондропатии (по данным МРТ). Авторы делают заключение, что мелоксикам, как и глюкозамина и хондроитина сульфат, не только обладает симптоматическим действием, но также способен замедлять прогрессирование ОА коленного сустава.

Представленные литературные данные свидетельствуют о том, что мелоксикам можно считать препаратом выбора среди НПВП для лечения ОА.

Литература

1. Фолomeева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США// *Науч.-практ. ревматол.* — 2008. — № 4. — С. 4–13.
2. Song I.H., Burmester G.R., Backhaus M. et al. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging// *Ann. rheum. dis.* — 2008. — Vol. 1 (67). — P. 19–25.
3. Goldring M.B., Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide// *Clin. Orthop.* — 2004. — P. 37–46.
4. Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K. et al. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism// *Ann. rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, suppl. III. — P. 75–82.
5. Kobayashi M., Sjorei G.R., Mousa A. et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritis cartilage// *Arth. Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 128–135.
6. Bondeson J., Wainwright S.D., Lauder S. et al. The role of synovial macrophages and macrophage produced cytokines in driving aggrecanases matrix metalloproteinase's and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis// *Arthritis. Res. Ther.* — 2006. — Vol. 8. — P. 187.
7. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a fast force of ESCISIT// *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 1145–1155.
8. Zhand W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a fast force of the ESCISIT// *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 669–681.
9. Zhand W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence-based recommendations of hand osteoarthritis: a report a task force of the ESCISIT// *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 8. — P. 8–17.
10. Biaco F., Guitian R., Moreno I. et al. NSAIDs effect on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocyte// *Arth. Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 88.
11. Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pellecher J., Henrotin Y. Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. — 1999. — P. 370–387.
12. Wolfe M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity on non-steroidal anti-inflammatory drugs// *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 24. — P. 1888–1899.
13. Boutsens Y., Esselinckx W. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs// *Acta Gastroenterol. Belg.* — 1999. — Vol. 62 (4). — P. 421–424.
14. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалис)// *Науч.-практ. ревматол.* — 2001. — № 1. — С. 58–62.
15. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment// *Br. J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 37. — P. 937–945.
16. Цветкова Е.С. Мовалис в терапии остеоартроза// *Науч.-практ. ревматол.* — 2001. — № 1. — С. 67–71.
17. Hosie J., Distel M., Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium// *Br. J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 35 (1). — P. 39–43.
18. Bevis P.J., Bird H.A., Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment// *Br. J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 35 (1). — P. 56–60.
19. Girawan D., Abdurachman S.A., Djumhana A. et al. Comparison of endoscopic gastric mucosa features after administration of piroxicam to meloxicam and their correlation with dyspepsia symptoms in elderly patient with knee osteoarthritis// *Acta. Med. Indones.* — 2004. — Vol. 36 (4). — P. 202–206.
20. Singh G., Gagnier P., Hwang E. et al. Osteoarthritis patients treated with meloxicam have a higher treatment satisfaction compared with other NSAIDs: results from the IMPROVE trial, a multi-center, randomized parallel-group, open label study of 1309 patients in a managed care setting// *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61, suppl. 1. — P. 421.
21. Books P.M., Potter S.R., Buchaman W. NSAID and osteoarthritis — help or hindrance?// *J. Rheumatol.* — 1982. — Vol. 9. — P. 3–5.
22. Alvarez-Soria M.A., Herrero-Beaumont G., Sanchez-Pernaute O. et al. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast-comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes// *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47 (5). — P. 627–633.
23. Chu S.C., Yang S.F., Lue K.H. et al. Naproxen, meloxicam and methylprednisolone inhibit urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases expression during the early stage of osteoarthritis// *Clin. Chim. Acta.* — 2008. — Vol. 387 (1–2). — P. 90–96.
24. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis?// *Inflammation.* — 2002. — Vol. 26 (3). — P. 139–142.
25. Sadowski T., Steinmeyer J. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and dexamethasone on the activity and expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by bovine articular chondrocytes// *Osteoarthritis Cartilage.* — 2001. — Vol. 9 (5). — P. 407–415.
26. Rainsford K.D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)// *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107 (6A). — P. 27S–35S.
27. Rainsford K.D., Jing C., Smith F.C. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of interleukin 1, 6, 8 in human and porcine explants in organ culture// *J. Pharm. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 991–998.
28. Rainsford K.D., Skerry T.M., Chindemi P. et al. Effects of the NSAIDs meloxicam and indometacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs// *Veterin. Research Com.* — 1999. — Vol. 23. — P. 101–113.
29. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage// *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 131 (7). — P. 1413–1421.
30. Иониченко Н.Г., Цветкова Е.С., Карусинов П.С. и др. Влияние современной терапии на прогрессирование остеоартроза коленных суставов// *Науч.-практ. ревматол.* — 2005. — № 3. — С. 31.

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром (ГРС) — это тяжелая функциональная обратимая острая почечная недостаточность (ОПН) у больных, имеющих выраженную печеночную недостаточность и портальную гипертензию в результате острого или хронического заболевания печени, когда исключены другие причины, способствующие поражению почек (прием нефротоксических препаратов, обструкция мочевыводящих путей, хронические заболевания почек и др.). При этом морфологически почки при ГРС почти не изменены, за исключением уменьшения количества мезангиальных клеток [3, 4, 23].

ГРС преобладает у мужчин и лиц старше 40 лет. Его выявляют в среднем до 15% госпитализированных больных циррозом печени с асцитом. При естественном течении цирроза печени ГРС развивается у 40% больных. При острой печеночной недостаточности без предшествующей патологии печени — почти у половины больных [3, 15, 29].

Наиболее часто гепаторенальный синдром осложняет цирроз печени, сопровождающийся асцитом (в первую очередь — алкогольный), достаточно часто развивается при тяжелом течении острых гепатитов, операциях на печени или желчевыводящих путях, обтурационной желтухе (так называемый «хирургический» гепаторенальный синдром), опухолях печени, а также при уменьшении объема циркулирующей крови (ОЦК) (передозировка диуретиков, длительная диарея, неукротимая рвота, удаление большого объема жидкости при парацентезе без заместительной терапии раствором альбумина), в случаях применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), нефротоксических препаратов (аминогликозиды, циклоспорин), при кровопотере (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или прямой кишки), инфекции, алкогольном эксцессе. К генетическим аспектам, сопряженным с риском возникновения ГРС, относят детский аутосомно-рецессивный поликистоз почек, дефицит α_1 -антитрипсина, болезнь Уилсона—Коновалова [1, 2, 13, 15].

Как видно из вышесказанного, гепаторенальный синдром при циррозах печени часто относится к ятрогенной патологии (применение нефротоксических препаратов, неправильная тактика ведения больного и т.д.).

В основе механизма развития ГРС лежат снижение почечного клубочкового кровотока и соответственно скорости клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции сосудов почек при вазодилатации сосудов органов брюшной полости, что приводит к азотемии и повышению уровня сывороточного креатинина. При этом морфологические

изменения в почечной ткани, как правило, отсутствуют. Однако могут обнаруживаться дистрофия эпителия извитых канальцев почек, очаговое отложение фибрина в почечных клубочках и перитубулярных капиллярах [1–4, 15, 19, 29].

Системная вазодилатация при поражении печени с портальной гипертензией является давно установленным фактом. Сосудистый тонус понижается вследствие повышения уровня вазодилаторов (NO, простациклина, глюкагона) и снижения активации K^+ -каналов. Так, глюкагон, уровень которого повышен при циррозе печени, уменьшает чувствительность мезентериальных артериол к катехоламинам и ангиотензину-II, что вызывает вазодилатацию. Это приводит к снижению системного артериального давления (АД), компенсаторно увеличивается сердечный выброс, а в почках происходит выброс вазоконстрикторов (ангиотензин-II), так как гипотензия через барорецепторы приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что имеет системное действие и поддерживает АД на нормальном уровне за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов (почек, мышц, кожи и т.д.) [2–4, 13, 26]. При этом только на ранних стадиях заболевания почки обеспечивают адекватную органную регуляцию гемодинамики за счет выработки собственных вазодилаторов. При дальнейшем течении или при наличии тяжелых осложнений (например, при спонтанном бактериальном перитоните, выраженной печеночной недостаточности) развивается стойкая вазоконстрикция в почках (спазм эфферентных артериол клубочков), так как включается механизм порочного круга — когда дефицит кровоснабжения вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов и вазоконстрикция становится необратимой. Так, ишемия почек приводит к увеличению синтеза эндотелина-1, лейкотриенов C_4 и D_4 , тромбксана A_2 , которые являются мощными почечными вазоконстрикторами и приводят к уменьшению объема мезангиальных клеток [1, 13, 15, 19].

Вторым вазоконстрикторным механизмом является неосмолярно обусловленный подъем уровня антидиуретического гормона, или вазопрессина. Наличие гипонатриемии оказывает действие также через осмолярно-зависимый механизм активации. Вазопрессин вызывает вазоконстрикцию через V_1 -рецепторы сосудов, а увеличение канальцевой реабсорбции воды — через V_2 -рецепторы [1, 15, 26].

Кроме того, через барорецепторы активируется симпатическая нервная система, что вызывает вазоконстрикцию афферентных артериол и приводит к снижению клубочковой фильтрации, увеличению реабсорбции в канальцах натрия и воды. Однако, несмотря на возникающую при ГРС



задержку натрия, его концентрация в плазме крови снижается из-за имеющейся задержки воды [1, 2, 13, 19, 26].

На ранних стадиях ГРС компенсация кортикального кровотока поддерживается за счет продукции ренальных вазодилаторов — простагландинов [15]. Так, при циррозе печени экскреция с мочой простагландина E_2 и метаболитов простагличина (6-охо-PGF1a) обычно увеличена. Простагландины играют защитную регуляторную роль для почек в самых разных ситуациях: при дегидратации, снижении фракции выброса с развитием недостаточности кровообращения, шоке и печеночной недостаточности, когда в плазме крови повышается уровень ренина, ангиотензина, норадреналина и/или вазопрессина. Однако у пациентов с ГРС их синтез значительно снижается [14, 15].

Учитывая это, следует помнить, что назначение ингибиторов циклооксигеназы (НПВС) пациентам, страдающим циррозом печени с асцитом, приводит к угнетению синтеза простагландинов, уменьшению почечного кровотока и развитию почечной недостаточности, которая, как правило, исчезает после отмены препарата [15].

Предполагается также, что немаловажное значение в патогенезе ГРС имеет надпочечниковая недостаточность, которая может вносить весомый вклад в формирование дисциркуляторных нарушений. Имеются данные, что это может происходить как вследствие регионарной вазоконстрикции, так и в результате прямого угнетения цитокинами синтеза кортизола надпочечниками [3].

Обобщая данные о патогенезе, можно сказать, что при ГРС развивается полиорганная патология, характеризующаяся острым нарушением функции жизненно важных органов и систем (печени, почек, головного мозга, сердечно-сосудистой системы).

Клиника гепаторенального синдрома складывается из симптомов цирроза печени, осложненного асцитом, и симптомов острой почечной недостаточности (ОПН). Специфических клинических симптомов ГРС нет.

К типичным «печеночным» признакам гепаторенального синдрома относятся жалобы пациента на отсутствие аппетита, сильную слабость, тошноту и рвоту (вследствие атонии желудка и толстой кишки), жажду. При объективном осмотре отмечается выраженная желтуха, тремор, прогрессирование асцита, больной заторможен, апатичен, проявления печеночной энцефалопатии, артериальная гипотензия (< 80 мм рт.ст.) с парадоксальной гиперениемией, гипонатриемия, резкое снижение экскреции натрия с мочой. Следует особо отметить, что признаки клеточной дегидратации (жажда, гипотензия глазных яблок, снижение тургора кожи) наблюдаются наряду с интерстициальной гипергидратацией (отеки, асцит).

К типичным «почечным» признакам гепаторенального синдрома относятся олигурия (диурез менее 1 л в сутки), снижение фильтрационной функции почек с умеренно выраженной гиперкреатинемией и высоким уровнем азота мочевины крови без резкого нарушения концентрационной способности почек. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при гепаторенальном синдроме минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии гепаторенального синдрома может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремический алкалоз.

Следует помнить, что существуют так называемые предикторы гепаторенального синдрома, т.е. те факторы, наличие которых часто ассоциируется с его развитием. Предикторами развития ГРС являются: концентрация натрия в сыворотке менее 133 ммоль/л, активность ренина плазмы более

3,5 нг/мл, быстрый рецидив асцита после парацентеза, низкий уровень АД, снижение содержания натрия в моче при ее малом объеме, повышение уровня сывороточного креатинина (более 88 мкмоль/л), азота и мочевины при осмолярности крови ниже, чем мочи; уровень сывороточного билирубина более 68 мкмоль/л, прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации, высокий уровень норадреналина в плазме крови, а также проведение интенсивной диуретической терапии, развитие спонтанного бактериального перитонита, кровотечение из варикозных вен пищевода [2, 3, 29].

Согласительная конференция Международного Асцит-клуба разработала критерии *диагностики* гепаторенального синдрома [10].

Главные критерии.

1. Хроническая или острая патология печени с явной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией.
2. Низкая клубочковая фильтрация: креатинин сыворотки крови более 1,5 мг/дл или 24-часовой клиренс креатинина менее 40 мл/мин.
3. Отсутствие избыточной потери жидкости (ренальной или гастроинтестинальной), шока, бактериальной инфекции или недавнего использования нефротоксических лекарственных средств.
4. Отсутствие стойкого улучшения почечной функции (снижение сывороточного креатинина до 0,125 ммоль/л и менее или возрастание клубочковой фильтрации до 40 мл/мин или более) вслед за прекращением диуретической терапии и внутривенным введением 1,5 л жидкости.
5. Протеинурия меньше 500 мг в сутки и отсутствие ультразвуковых доказательств обструктивной уropатии или паренхиматозного заболевания почек.

Дополнительные критерии.

1. Суточный диурез менее 500 мл в сутки.
2. Содержание натрия в моче более 10 ммоль/л.
3. Осмолярность мочи больше осмолярности плазмы (коэффициент выше 1,3).
4. При микроскопии мочи количество эритроцитов менее 50 в поле зрения.
5. Содержание натрия в сыворотке крови менее 130 ммоль/л.

Поставить диагноз ГРС можно только при наличии главных критериев, отсутствие которых даже при наличии дополнительных критериев не позволяет думать о гепаторенальном синдроме. Хотя дополнительные критерии обычно присутствуют, они только подтверждают диагноз.

В 2005 году в Сан-Франциско (США) с учетом опыта десятилетней работы критерии были пересмотрены [24]. Во-первых, из главных критериев был исключен показатель клиренса креатинина, поскольку ошибки при сборе мочи приводили к постановке ложноположительных диагнозов ГРС. Также был изменен главный критерий № 4: в новой редакции это снижение сывороточного креатинина до 0,133 ммоль/л и менее после как минимум двухдневного прекращения диуретической терапии и внутривенного введения альбумина (1 г на 1 кг массы тела в сутки). Кроме того, были исключены дополнительные критерии, так как было продемонстрировано наличие олигурии, гипонатриемии и повышение осмолярности мочи у пациентов с циррозом печени и асцитом при развитии острого тубулонекроза.

При оценке результатов лабораторных исследований при подозрении на ГРС для предотвращения ложноотрицательных диагнозов необходимо помнить следующие особенности:

- в общем анализе мочи осадок не изменен;

- при оценке лабораторных данных необходимо учитывать, что в связи со снижением синтеза мочевины в печени при оценке азотовыделительной функции почек следует ориентироваться именно на уровень креатинина, концентрация которого в сыворотке крови должна быть повышена (более 1,5 мг/дл). Однако поскольку у больных вследствие снижения массы мышечной ткани может быть снижен и синтез креатинина, его повышение в сыворотке крови может быть не очень значительным даже при резком падении скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- при ГРС всегда имеется гипонатриемия (менее 120 ммоль/л). Если уровень креатинина в крови повышен, а уровень натрия нормальный, диагноз ГРС сомнительный [15, 26];
- при разграничении ГРС и острого канальцевого некроза следует учитывать, что осмолярность мочи и содержание в ней натрия не являются надежными дифференциально-диагностическими признаками [15];
- своевременное проведение ультразвуковой доплерографии почек позволит исключить грубую органическую патологию почек и оценить сопротивление артерий почек.

Как правило, диагноз гепаторенального синдрома ставят после исключения других причин сочетанного поражения печени и почек — заболеваний, требующих принципиально иной терапии и часто отличающихся более благоприятным прогнозом [1–3, 23, 24, 29].

В первую очередь, гепаторенальный синдром разграничивают с сочетающимися с поражением печени самостоятельными или вторичными заболеваниями почек (таблица): острым канальцевым некрозом при токсических нефропатиях, апостематозом, различными нефритами, пре- и постренальной почечной недостаточностью, а также с анурией при декомпенсированной недостаточности кровообращения с низким сердечным выбросом и острой жировой дистрофией печени у беременных (синдром Шихена).

Следующим шагом в дифференциальной диагностике является разграничение ГРС и «псевдогепаторенального синдрома», возникающего на фоне заболеваний, протекающих с одновременным поражением печени и почек: поликистоз печени и почек, гемохроматоз, сахарный диабет (неалкогольный стеатогепатит с диабетической нефропатией), острая интермиттирующая порфирия, амилоидоз, синдром Рея, болезнь Вильсона, саркоидоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, лептоспироз, малярия, вирусные гепатиты, сепсис, шок, сердечная недостаточность, интоксикации (микотоксины, хром, свинец, метанол, сульфаниламиды, парацетамол, тетрациклины, ипрониазид и др.).

Следует помнить, что при циррозе печени достаточно часто бывают эпизоды обратимой преренальной азотемии с метаболическим алкалозом, которые могут повторяться

в течение нескольких лет из-за снижения объема крови при рвоте, диарее, полиурии и т.д. Алкогольная болезнь печени у 60–85% больных алкогольным циррозом печени обуславливает развитие нефропатии вследствие отложения в мезангии почечных клубочков IgA в сочетании с C₃-компонентом комплемента. И хотя это осложнение обычно протекает клинически латентно, у четверти больных отмечаются изменения мочи, соответствующие изменениям при гломерулонефрите или при нефротическом синдроме, в единичных случаях наблюдается массивная гематурия.

Таким образом, ГРС диагностируют, если все другие причины почечной недостаточности исключены.

При циррозе печени различают два типа ГРС [3, 4, 15, 24].

I *mun* ГРС (быстро прогрессирующий) — почечная недостаточность развивается быстро (менее чем за 2 нед). Характеризуется быстрым нарастанием креатинина в 2 раза и более, превышая 2,5 мг/дл, клубочковая фильтрация уменьшается на 50% от исходной до суточного уровня менее 20 мл/мин. Чаще встречается при циррозе печени алкогольной этиологии, остром алкогольном гепатите, фульминантной печеночной недостаточности.

II *mun* ГРС характеризуется менее тяжелым и постепенно развивающимся ГРС в течение нескольких месяцев — отмечается медленное снижение СКФ и повышение уровня сывороточного креатинина от 1,5 до 2,5 мг/дл. Основным клиническим симптомом является рефрактерный асцит. Однако, несмотря на то, что второй тип ГРС развивается медленнее, продолжительность жизни таких больных немногим отличается от таковой при первом типе.

Переходя к вопросам *терапии пациентов с ГРС*, следует отметить, что лекарственная терапия достаточно малоэффективна.

Радикальным методом лечения гепаторенального синдрома является проведение больному альбуминового диализа на аппарате «искусственная печень» (MARS-терапия) с последующей аллотрансплантацией печени [9, 12, 16, 21, 26]. Однако данный метод терапии не является широко распространенным в Украине, наиболее часто применяется лекарственная симптоматическая терапия.

В первую очередь, лечение должно быть направлено на предотвращение прогрессирования ГРС — как только распознан или заподозрен ГРС, необходимо отменить нефротоксичные препараты, начать терапию интеркуррентных инфекций (применение антибиотиков с минимальной гепато- и нефротоксичностью), провести коррекцию гипоальбуминемии (в/в инфузия раствора альбумина в зависимости от степени выраженности гипоальбуминемии), ограничить прием жидкости, натрия, калия и белка, питаться легкоусвояемой пищей с применением ферментативных препаратов. По возможности следует избегать парацетезов [2, 8, 16].

Таблица. Дифференциальная диагностика ГРС и других причин почечной недостаточности при заболеваниях печени

Показатель	ГРС	Преренальная ОПН	Острый канальцевый некроз	Первичная хроническая патология почек
Натрий в моче, ммоль/л	< 10	< 10	> 20	> 30
Креатинин в плазме/моче, ммоль/л	> 30	> 20	< 15	< 20
Протеинурия, мг в день	< 500	–	< 500	> 500
Мочевой осадок	Норма (или небольшое количество белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров)	Норма (или нет мочи)	Канальцевый эпителий, клетки с пигментом, зернистые цилиндры, возможно незначительное увеличение количества эритроцитов и лейкоцитов	Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов



Ключевое значение при лечении ГРС имеет нормализация гемодинамики. Задача лечения — расширить почечные и сузить системные сосуды. Для этого используется какой-либо препарат из группы вазоконстрикторов (вазопрессин, терлипрессин, норадреналин, допамин, октреотид и др.). Введение проводится на протяжении 1–3 недель [1, 3, 16, 29].

Следует отметить, что наибольший опыт применения вазоконстрикторов имеется для терлипрессина. Терлипрессин является синтетическим аналогом вазопрессина. Препарат образует активные метаболиты и оказывает сосудосуживающий эффект. Противопоказан при эпилепсии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, аритмиях, бронхиальной астме, на ранних сроках беременности.

В последние годы получены хорошие результаты при сочетанном применении альбумина и терлипрессина (0,5–2 мг в/в за 4–6 ч 2 раза в сутки в течение 2 нед) [18, 27]. Терлипрессин начинают вводить с дозы 0,5 мг каждые 4 ч. При отсутствии эффекта, т.е. снижения уровня креатинина, увеличение дозы осуществляют ступенчато: через 2–3 дня до 1 мг/4 ч. Затем при необходимости через 2–3 дня дозу терлипрессина повышают до 2 мг/4 ч [13]. Вероятность выживания возрастает при суточной дозе терлипрессина более 3 мг. Обычно введение терлипрессина продолжают при сывороточном креатинине выше 1,5 мг/100 мл (0,125 ммоль/л), но только у тех пациентов, у которых отмечается положительная динамика на фоне лечения, продолжительность введения препарата не более 15 дней [16, 28]. Введение терлипрессина уменьшает исходную вазодилатацию артериол мезентериальной системы, в результате чего улучшается почечная перфузия артериальной кровью и в конечном итоге — клубочковая фильтрация. Побочные эффекты (головная боль, бледность, затруднение дыхания, повышение АД, ишемия миокарда, усиление перистальтики кишечника, сокращение матки) обычно наблюдаются при дозе более 2 мг/4 ч. При обычной дозировке побочные ишемические реакции после введения терлипрессина наблюдаются менее чем в 5% случаев [13].

При эффективном лечении альбумином и вазоконстрикторами уровень АД повышается на 10 мм рт.ст. и выше, также наблюдается снижение уровня сывороточного креатинина до 0,125 ммоль/л и ниже. Если в течение первых 2 дней лечения сывороточный креатинин не снижается, следует увеличить дозу вазоконстрикторов, даже если наблюдалось некоторое повышение АД.

Обычно консервативное лечение продолжают 1–2 недели.

Положительный эффект, особенно при сочетании с артериальной гипотензией, может оказать инфузия «почечных» доз допамина (2–4 мкг/мин на 1 кг массы тела), лучше в сочетании с альбумином. Однако эффективность допамина существенно уступает терлипрессину, так как сам по себе допамин восстанавливает почечную функцию только у 5% больных. Если под действием допамина диурез не увеличивается в течение 12 часов, дальнейшее введение препарата бесперспективно [1].

Имеются сообщения об успешном лечении больных ГРС I типа путем внутривенного введения норадреналина (0,5–3 мг/ч, титрование до подъема среднего АД на 10 мм рт.ст., введение непрерывное) в комбинации с альбумином и фуросемидом в различных дозах, обеспечивающих поддержание центрального венозного давления на уровне 4–10 мм рт.ст. и диуреза 100 мл/ч. Продолжительность лечения — до 15 дней. Следует учитывать возможность «ишемического» побочного действия норадреналина [7, 16].

Считается перспективным, но пока не изученным лечение больных с ГРС антагонистами эндотелина и NO-ингибиторами, а в качестве ренальных вазодилататоров исследователи пытаются использовать простагландины A₁ и E [2].

При лечении больных с ГРС следует помнить несколько важных нюансов терапии:

- нельзя применять внутривенное введение гипертонического раствора хлорида натрия, поскольку это может привести к развитию отека легких и гибели больного;
- введение маннитола может привести к ацидозу;
- калийсберегающие диуретики могут вызывать гиперкалиемию;
- вазоконстрикторы нужно вводить с осторожностью больным с ишемической болезнью сердца, тяжелым атеросклерозом мозговых и периферических артерий;
- при отсутствии перспектив пересадки печени у больных декомпенсированным циррозом традиционный диализ обычно не проводится из-за коагулопатии, гемодинамической нестабильности и риска развития сепсиса;
- при отсутствии ответа на лечение альбумином и вазоконстрикторами в течение 4–5 дней не будет эффекта и от трансъюгулярного портосистемного шунтирования;
- в связи с гипонатриемией разведения обычно ограничиваются введением (внутрь и парентерально в сумме) 1000 мл жидкости в сутки;
- для исключения субклинической гиповолемии сразу при выявлении заболевания следует ввести 1,5 л жидкости (лучше всего — раствор альбумина);
- следует проанализировать, не вызвана ли почечная недостаточность ятрогенной гиповолемией, развивающейся при избыточном введении диуретиков, слабительных средств (лактолоза, назначенная в связи с печеночной энцефалопатией).

Самым эффективным методом лечения ГРС I типа является трансплантация печени. Положительный эффект, заключающийся в увеличении продолжительности жизни, дает трансъюгулярное портосистемное шунтирование или экстракорпоральный альбуминовый диализ молекулярной абсорбентной рециркулирующей системой (MARS) [8, 11]. В качестве консервативной терапии обязательным является применение вазоконстрикторов (терлипрессина) и альбумина [7, 8, 20, 22, 25].

При лечении пациентов с ГРС II типа эффективность консервативной терапии вазоконстрикторами и альбумином доказана пока только в пилотных исследованиях. Основной проблемой у данной категории больных является рефрактерный асцит. Таким пациентам также может быть проведена трансплантация печени. А имеющиеся данные, которые касаются эффективности трансъюгулярного портосистемного шунтирования у пациентов с ГРС II типа, не отвечают в полной мере на вопросы об осложнениях терапии и выживаемости больных на фоне положительной динамики асцита и снижения уровня сывороточного креатинина [5, 11].

Эффективность консервативного лечения ГРС без использования вазоконстрикторов и альбумина очень низкая — летальность близка к 100% [2, 3, 8, 25, 28, 29]. Удовлетворительный эффект терапии альбумином с терлипрессинном имеет место у 60–75% больных ГРС I типа при классе тяжести A и B по Чайлд-Пью на 7–14-й день лечения [9, 20, 25]. Аналогичное лечение при заболевании II типа в большинстве случаев обеспечивает выживаемость.

Следует помнить, что усугубление сочетания азотемии, гипонатриемии и гипотензии следует расценивать как предвестник летального исхода. А наиболее частая причина

смерти при гепаторенальном синдроме — не почечная недостаточность, а печеночная кома.

В целом прогноз ГРС во многом зависит от течения печеночного процесса. Полное обратное развитие ГРС наблюдается при спонтанном восстановлении функции печени или трансплантации донорской печени, при этом выживаемость после пересадки печени у пациентов с предшествующим ГРС хуже, чем без него. Прогноз гепаторенального синдрома на фоне острого гепатита достаточно благоприятен. При циррозах печени летальность при данной патологии достигает 90%. Особенно серьезен прогноз при содержании креатинина в сыворотке крови выше 221 мкмоль/л и уровне натрия сыворотки менее 120 ммоль/л [1, 2, 15, 26].

Учитывая высокую летальность и сложность коррекции ГРС, профилактика его развития является жизнесохраняющей для пациента.

Профилактика ГРС предусматривает строгий контроль применения диуретических препаратов, эвакуацию больших количеств асцитической жидкости при парацентезах, профилактику и экстренные мероприятия для остановки кровотечений, предупреждение развития инфекционных осложнений и своевременную адекватную борьбу с ними, избегание назначений нефротоксичных препаратов больным с тяжелой патологией печени (аминогликозидов, рентгеноконтрастных препаратов, НПВС). Следует учитывать также, что аргинин как составляющий компонент цитрагинина является донатором оксида азота, его применение может усугубить почечную недостаточность при ГРС.

Как было сказано выше, причины развития ГРС нередко носят ятрогенный характер. Поэтому особо следует остановиться на правильности лечения асцита — как профилактике развития ГРС. Как правило, стереотип назначений врача пациенту с асцитом предполагает парентеральное введение массивных доз фуросемида. В данном случае это недопустимо — при лечении асцита у больных циррозом печени предпочтителен пероральный путь введения и предпочтительно спиронолактон. Применение фуросемида возможно, но в умеренных дозах и с жестким контролем диуреза. Если диурез под действием мочегонных у больного, не имеющего периферических отеков, увеличивается более чем на 700–1000 мл, идет потеря внутрисосудистой жидкости, это может спровоцировать ГРС. Кроме того, не следует забывать, что сами по себе диуретики могут вызывать повреждение почек у больных с циррозом печени и асцитом.

В случае коррекции асцита врач при удалении большого количества жидкости при парацентезе на каждый литр удаленной асцитической жидкости всегда должен вводить внутривенно 6–8 г альбумина.

Следует помнить о необходимости проведения профилактики возникновения инфекционных осложнений (бактериального перитонита, пневмоний и т.д.) [2, 3, 9, 29]. В одном исследовании было показано, что проведение первичной профилактики бактериального перитонита путем длительного перорального приема норфлоксацина привело к снижению вероятности возникновения перитонита до 7% (против 61% при приеме плацебо) и соответственно ГРС I типа — до 28% (против 41%). В этом же исследовании в качестве профилактики развития ГРС при появлении инфекционных осложнений у больных печеночной недостаточностью изучали внутривенное введение больших доз альбумина (1,5 г/кг при диагностике инфекции и затем в течение 48 ч 1 г/кг) вместе с введением антибиотиков. Было показано, что введение

альбумина позволило в 3,3 раза уменьшить частоту развития ГРС [17].

В другом исследовании были представлены результаты терапии пентоксифиллином (400 мг в сутки) пациентов с тяжелым острым алкогольным гепатитом. При этом было показано, что частота ГРС снижается до 8% (против 35% в группе плацебо), примерно в 2 раза [6].

Таким образом, ГРС является серьезным осложнением, в большинстве случаев предопределяющим неблагоприятный прогноз у больных печеночной недостаточностью. Поэтому, учитывая достаточно небольшую эффективность консервативного и недостаточно широкую доступность хирургического лечения наряду с высокой летальностью, профилактика развития ГРС у пациентов с патологией печени может значительно снизить частоту его возникновения.

Литература

1. Мамаев С.Н. Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечения// Клинический персп. гастроэнтерол. и гепатол. — 2002. — № 1. — С. 2–8.
2. Пиманов С.И. Гепаторенальный синдром// Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 24–27.
3. Мамаев С.Н., Каримова А.М. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2008. — Т. XVIII, № 6. — С. 4–13.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999.
5. Alessandria C., Venon W.D., Marzano A. et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 14. — P. 1363–1368.
6. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial// Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.
7. Alessandria C., Octobrelli A., Debernardi-Venon W. et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study// J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47. — P. 499–505.
8. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practice?// Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20 (Suppl. 3). — P. 44–46.
9. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome — how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy// Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20 (Suppl. 3). — P. 49–54.
10. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and HRS in cirrhosis// Hepatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 164–176.
11. Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study// Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 166–167.
12. Catalina M., Barrio J., Anaya F. et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute or chronic liver failure// Liver Int. — 2003. — Vol. 23. — P. 39–43.
13. Curdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease// Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 460–467.
14. Guarner F., Guarner C., Prieto J. et al. Increased synthesis of systemic prostacyclin in cirrhotic patients// Gastroenterology. — 1996. — Vol. 90. — P. 687–694.
15. Gines P., Guevara M., Arroyo V. et al. Hepatorenal syndrome// Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1819–1827.
16. Gines P., Torre A., Terra C. et al. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome// Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20 (Suppl. 3). — P. 57–62.

Полный список литературы, включающий 29 пунктов, находится в редакции.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST

Ш В И Д К І Т Е С Т И

CITO TEST H.Pylori Ag

СТУЛ-ТЕСТ



- Якісне визначення антигену H.Pylori у зразках фекалій
- Неінвазивний метод
- Результат вже через **10 хвилин**
- Контроль ерадикаційної терапії через **4-6 тижнів**
- Точність та специфічність до **100%**
- Вбудований контроль якості
- Не потребує лабораторного обладнання

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України
№5281/2006 від 18.07.2006

ТОВ "ФАРМАСКО"
тел.: (+38 044) 537 08 04
www.pharmasco.com
e-mail: contact@pharmasco.com

Асцит — современное понимание вопроса

Асцит («askos», греч. — мешок, сумка) — патологическое скопление свободной жидкости в брюшной полости, которое относится к наиболее частому осложнению цирроза печени (ЦП) и приводит к значительному снижению качества жизни, повышению риска развития инфекционного процесса, почечной недостаточности и высокому уровню смертности. Развитие асцита строго ассоциировано с формированием портальной гипертензии.

У 60% пациентов с компенсированным ЦП асцит развивается в течение 10 лет от начала заболевания. Асцит при ЦП является неблагоприятным прогностическим признаком. Подтверждением этому являются данные, свидетельствующие о том, что без трансплантации печени около 50% пациентов с асцитом умирают в течение 3 лет, а выживаемость в течение 5 лет составляет 30–40% [2].

У большинства пациентов (75%) асцит обусловлен ЦП, в 10% случаев — злокачественным новообразованием, реже — сердечной недостаточностью (3%), туберкулезом (2%), панкреатитом (1%) и другими причинами.

Основные этиологические факторы развития асцита [3].

1. Патология печени, в том числе цирроз различной этиологии.
2. Патология брюшины:
 - перитонит (бактериальный, туберкулезный, микотический, паразитарный);
 - метастатическое поражение.
3. Портальная гипертензия различной этиологии.
4. Синдром и болезнь Бадда—Киари.
5. Патология почек, в том числе почечная недостаточность различного генеза.
6. Застойная сердечная недостаточность.
7. Другая патология желудочно-кишечного тракта:
 - кишечная лимфангиэктазия;
 - болезнь Уиппла;
 - острый панкреатит или обострение хронического панкреатита.
8. Эндокринологическая патология:
 - гипотиреоз.
9. Онкогинекологическая патология.

Патофизиология асцита

Патогенез асцитического синдрома при ЦП остается предметом пристального изучения в течение многих десятилетий. С точки зрения современных представлений развитие асцита при ЦП представляет собой многокомпонентный процесс, состоящий из регионарных (синусоидальная гипертензия, портосистемное шунтирование, нарушение печеночной лимфодинамики) и системных (задержка натрия и воды) механизмов формирования [4].

Синусоидальная гипертензия является ключевым фактором в развитии асцита. Повышение синусоидного давления способствует проникновению элементов плазмы через стенку синусоида в перисинусоидальное пространство Диссе, а затем в лимфатические сосуды. В условиях прогрессирования фиброза печени с трансформацией печеночной паренхимы и формированием цирроза происходит перисинусоидальное отложением коллагена, утрата проницаемости синусоидального эндотелия, капилляризация синусоидов, что приводит к снижению проницаемости эндотелия для альбумина и возникновению благоприятных условий для развития асцита [2, 11].

Существенную роль в развитии асцита при ЦП играют *портосистемные коллатерали*. Особенности портосистемного шунтирования при данной патологии определяют характер гипертензии. Развивающаяся узловая регенерация нарушает дренажную функцию ветвей печеночных вен и приводит к развитию постсинусоидальной блокады портального кровотока. В результате замещения паренхимы печени соединительной тканью происходит редукция внутрипеченочных разветвлений воротной вены. Вследствие повышения давления в системе воротной вены начинают функционировать естественные портокавальные анастомозы. Кавальная гипертензия с образованием надпеченочного постсинусоидального блока создает дополнительные препятствия оттоку крови из печени, усугубляя нарушения портального кровообращения. Возникает порочный круг, приводящий к декомпенсации не только регионарной висцеральной, но и общей венозной гемодинамики, что предопределяет развитие асцита. Вследствие сформировавшегося внутрипеченочного постсинусоидального блока образуются четыре группы портокавальных анастомозов: гастроэзофагеальные (варикозно-расширенные



вены пищевода), коллатерали между левой ветвью воротной вены и передней брюшной стенкой (caput medusae), анастомоз между прямокишечным венозным сплетением и нижней полой веной (варикозно-расширенные вены прямой кишки), забрюшинные портокавальные анастомозы (эктазия вен кардиального отдела желудка) [10].

Во многокомпонентном процессе формирования асцита при ЦП не последнюю роль играет повышение давления в лимфатических сосудах. В нормальных условиях существует равновесие между образованием лимфы в печени и ее адекватным оттоком. Формирование постсинусоидального блока оттока лимфы при ЦП приводит к увеличению продукции лимфы и угнетению ее адекватного оттока из печени. При циррозе количество лимфы, оттекающей из печени, может увеличиваться до 2000–9000 мл в сутки. Это приводит к расширению лимфатических сосудов по основным и дополнительным путям оттока лимфы. Богатая белком лимфа проникает в брюшную полость через тонкостенные лимфатические сосуды, а также через глассонову капсулу из находящихся под ней расширенных лимфатических коллекторов. Повышенная продукция лимфы ассоциируется с усиленным сбросом ее в грудной лимфатический проток, собирающий лимфу от органов брюшной и грудной полостей, шеи, головы, конечностей. На начальных стадиях фиброза и ЦП повышение давления лимфы в грудном лимфатическом протоке обуславливает его увеличение в диаметре без существенного нарушения дренажной функции. Когда количество формирующейся лимфы превосходит дренажную способность грудного протока, создаются условия для асцитобразования [2, 11].

Нарушение лимфодинамики происходит не только в лимфатической системе печени, но и во всех органах брюшной полости и париетальной брюшине. Роль гиперпродукции висцеральной лимфы возрастает при выраженной гипоальбуминемии и снижении онкотического градиента, что наблюдается на поздних стадиях ЦП с развитием печеночной недостаточности.

Затруднение реабсорбции асцитической жидкости париетальной и висцеральной брюшины приводит к прогрессированию асцита. Уменьшение реабсорбируемой поверхности париетальной брюшины обусловлено ее фиброзированием на фоне ЦП. Степень реабсорбции асцитической жидкости определяется соотношением гидростатического и коллоидно-осмотического градиентов давления в капиллярах, а также внутрибрюшным давлением. Давление в капиллярной системе брюшной полости составляет 110 мм рт.ст., в синусоидальном русле печени — не превышает 10 мм рт.ст. Гидромеханическое сопротивление сосудов портальной системы определяется суммарным сопротивлением в капиллярах брюшной полости и синусоидах печени. Увеличение сопротивления на любом уровне приводит к изменению суммарного сопротивления, повышению портального кровотока и прогрессированию портальной гипертензии [3]. Развитие вазодилатации и возникновение рефрактерного асцита в некоторой мере носит компенсаторный характер, предотвращая дальнейший подъем портального давления (рис. 1).

Гиперпродукция лимфы, изменение лимфодинамики способствуют снижению центрального внутрисосудистого

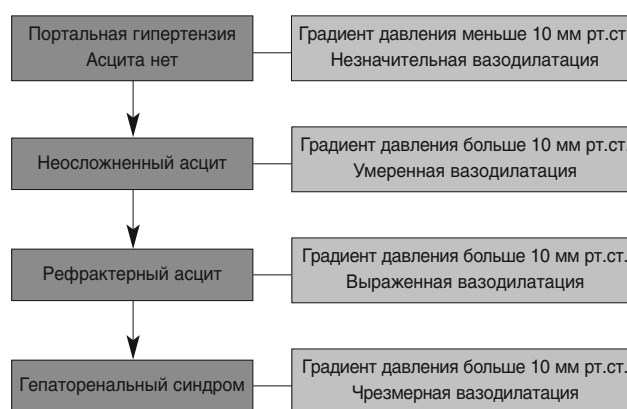


Рис. 1. Этапы формирования асцита в зависимости от градиента гепатопортального давления, выраженности вазодилатации

давления и перераспределению объема циркулирующей жидкости, что приводит к депонированию плазмы крови в сосудах брюшной полости и уменьшению эффективного объема плазмы крови. Понижение эффективного объема плазмы приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одной из функций которой является регуляция эффективного объема плазмы крови, водно-электролитного, кислотно-основного состояния и артериального давления.

Активация РААС осуществляется под влиянием нарушения внутрипеченочной гемодинамики. Повышенная секреция ренина в юктагломерулярном аппарате почек приводит к нарастанию синтеза ангиотензина I из синтезируемого печенью ангиотензиногена; ангиотензин I превращается в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим эффектом и уменьшающий гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток. Ангиотензин II стимулирует секрецию антидиуретического гормона гипоталамуса (АДГ) и минералокортикоидного гормона — альдостерона, который вырабатывается в клетках клубочковой зоны коры надпочечников и метаболизируется печенью (рис. 2) [7].

Альдостерон вызывает повышение реабсорбции натрия и воды в обмен на экскрецию ионов калия и водорода в дистальных отделах нефрона (восходящей части петли Генле, дистальных канальцах).

Чрезмерная потеря калия и водорода в условиях повышенной продукции альдостерона сопровождается гипокалиемией (калий сыворотки крови < 3,5 ммоль/л), гипомagneмией (< 1,4 ммоль/л) и метаболическим алкалозом. Экскреция натрия с мочой значительно снижается (< 150 ммоль/сут). Несмотря на задержку натрия, у большинства больных развивается гипонатриемия (натрий сыворотки < 135 ммоль/л) в результате перехода большей части натрия в интерстициальную и асцитическую жидкость. *Повышенная реабсорбция почками натрия и воды* ведет к накоплению асцитической жидкости.

Предметом дискуссий остаются несколько теорий развития гипернатриемии, способствующей формированию асцита. Согласно теории «переполнения» предполагается существование фактора печеночного происхождения, который увеличивает объем плазмы крови вследствие задержки натрия почками. В соответствии же с теорией «недостаточного наполнения» накопление асцитической жидкости может начаться с уменьшения внутрисосудистого объема, повышения онкотического давления, что

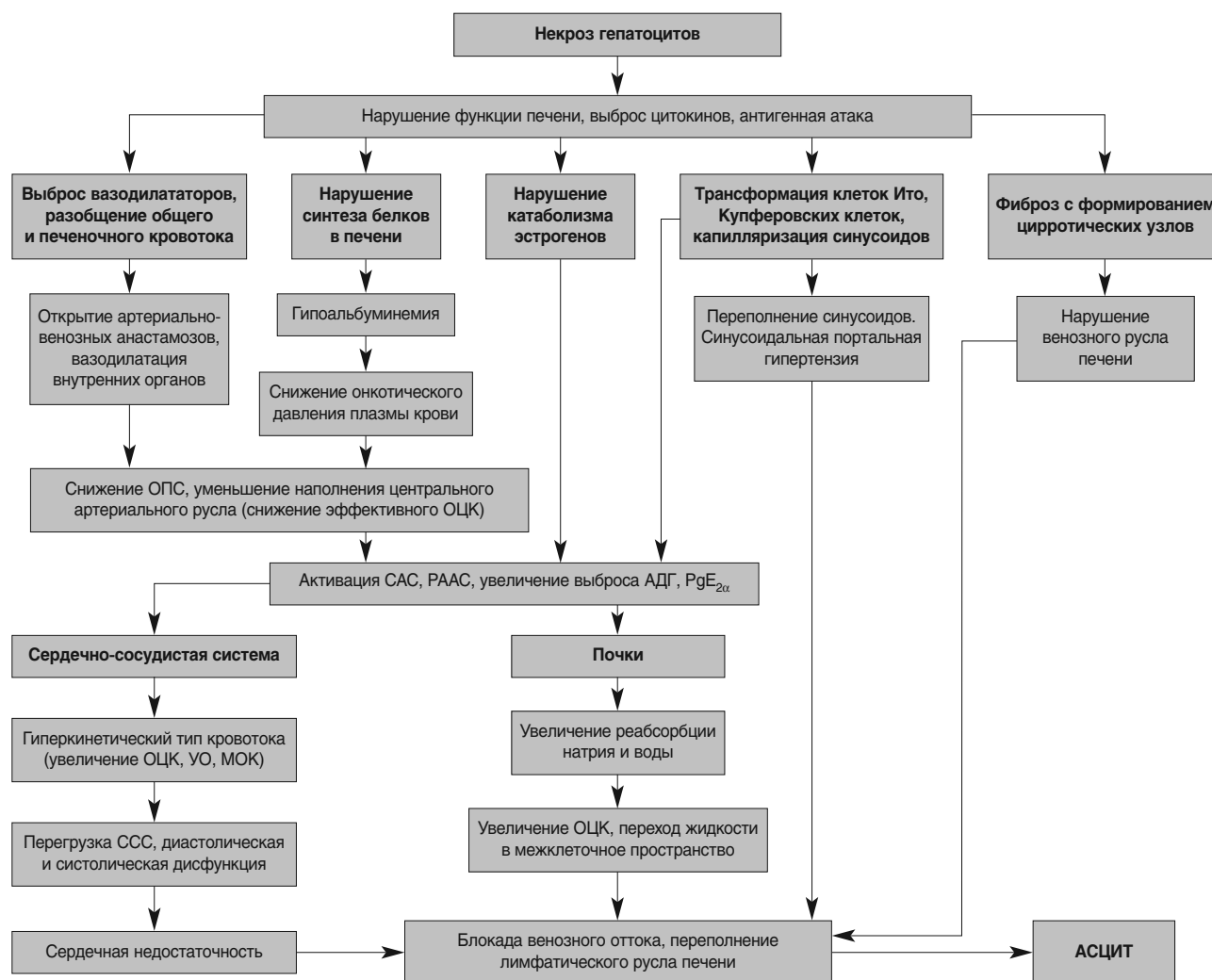


Рис. 2. Основные механизмы развития асцита у больных с ЦП

Примечание: ОПС — общее периферическое сопротивление; ОЦК — объем циркулирующей крови; САС — симпатико-адреналовая система; УО — ударный объем; МОК — минутный объем крови; ССС — сердечно-сосудистая система.

приводит ко вторичной компенсаторной задержке натрия почками. Модификацией этой теории является теория «периферической артериальной вазодилатации», приверженцами которой является большинство ученых-гепатологов. Предполагается, что у пациентов с ЦП расширение периферических артериол ведет к увеличению емкости сосудов и уменьшению эффективного объема плазмы, что впоследствии способствует вторичной ретенции натрия [3, 11, 13].

Роль натрийуретического пептида, простагландина E_2 в формировании асцитического синдрома окончательно не изучена. Имеются сообщения о том, что увеличение задержки натрия обусловлено повышением концентрации натрийуретического пептида и снижением уровня простагландина E_2 [1].

Диагностика асцита

Для раннего выявления и адекватной курации пациентов с асцитом еще в 1996 г. International Ascites Club предложил выделять следующие степени асцита, которые были модифицированы в 2003 г.:

1-я степень (легкая) — асцит определяется только при ультразвуковом обследовании;

2-я степень (средняя) — асцит вызывает умеренное симметричное растяжение живота;

3-я степень (тяжелая) — асцит вызывает выраженное растяжение живота.

Помимо степени выделяют также *осложненный* и *неосложненный* асцит. Неосложненный асцит — не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома. Осложненный асцит — патология, на фоне которой отмечаются признаки спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома и др. [4].

Клинический интерес и сложность при курации представляет *рефрактерный асцит*, то есть асцит, который не может быть устранен при использовании медикаментозных методов лечения, или ранний рецидив данного синдрома, который не может быть адекватно предотвращен лекарственными препаратами [6].

Европейское общество по изучению печени в 2008 г. сформулировало *диагностические критерии* рефрактерного асцита при циррозе печени [2].

1. *Длительность терапии*: пациенты получают максимальные дозы диуретиков (спиронолактон 400 мг в сутки и фуросемид 160 мг в сутки) в течение как минимум недели на фоне ограничения приема натрия менее 90 ммоль в сутки.
2. *Недостаточный ответ на диуретики*: среднее снижение массы тела менее 0,8 кг в течение 4 дней + количество выделяемого натрия почками меньше поступающего.



3. *Ранний рецидив асцита*: рецидив асцита 2-й или 3-й степени в течение 4 недель после начала лечения.
4. *Осложнения, индуцированные приемом диуретической терапии* (несмотря на профилактические мероприятия):
 - печеночная энцефалопатия вследствие приема диуретиков: развитие печеночной энцефалопатии при отсутствии других пусковых факторов;
 - почечная недостаточность вследствие диуретической терапии: повышение уровня сывороточного креатинина на 100% со значением > 2 мг/дл у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками;
 - гипонатриемия на фоне приема диуретиков: снижение концентрации сывороточного натрия не более 10 мЭкв/л с финальным значением меньше 125 мЭкв/л, несмотря на профилактические мероприятия;
 - нарушения концентрации калия в сыворотке крови вследствие приема диуретиков: гипокалиемия (концентрация сывороточного калия менее 3 ммоль/л) или гиперкалиемия (концентрация сывороточного калия более 6 мЭкв/л).

Выделяют два типа рефрактерного асцита:

- *асцит, резистентный к лечению диуретиками*: асцит, который не может быть устранен, или его ранний рецидив на фоне диеты с ограничением натрия и интенсивной терапии диуретиками (спиронолактон 400 мг в сутки, фуросемид 160 мг в сутки в течение не менее 1 недели; диета с ограничением поваренной соли менее 5,2 г в сутки);
- *асцит, не контролируемый диуретиками*: асцит, который не может быть устранен, или его ранний рецидив не может быть предотвращен вследствие развития осложнений, ассоциированных с приемом мочегонных средств.

Согласно последним рекомендациям (Европейское общество по изучению печени, 2008) [2] план обследования пациента со впервые выявленным асцитом при ЦП включает такой перечень диагностических мероприятий.

1. Анализ жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, данных объективного осмотра.
2. Измерение артериального давления, частоты сокращений сердца.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и доплерография.
4. Видеоэзофагогастродуоденоскопия.
5. Биопсия печени (только в случае, если заболевание печени — не выясненной этиологии).
6. Оценка функции почек: уровень креатинина и электролитов в сыворотке крови; клиренс креатинина; клинический анализ мочи; 24-часовая экскреция натрия почками; 24-часовая экскреция белка.
7. Диагностический парацентез с определением в асцитической жидкости: числа полиморфно-ядерных лейкоцитов; концентрации общего белка, альбумина, глюкозы, лактатдегидрогеназы, амилазы, липазы; выявление атипичных клеток в асцитической жидкости.
8. Посев асцитической жидкости на специальные гемокультуральные среды.
9. Необходимые исследования для исключения других состояний, которые могут приводить к развитию перитонита: панкреонекроз, аппендицит, канцероматоз, туберкулез, сальмонеллез, сальпингоофорит.

Американское и Европейское общества по изучению печени рекомендуют проводить диагностический парацентез: всем пациентам с циррозом печени и асцитом при поступлении в стационар; всем пациентам с признаками спонтанного бактериального перитонита — лихорадка, боль в животе и др.; пациентам с ЦП и ухудшением печеночной и почечной функций. Также диагностический парацентез целесообразно проводить пациентам со впервые возникшим асцитом и в случае ухудшения состояния пациента с ЦП и асцитом без видимой причины. Обязательный анализ асцитической жидкости должен включать определение концентрации альбумина или общего белка, количества нейтрофилов, активности амилазы, бактериологическое исследование. При подозрении на злокачественное новообразование необходимо проводить цитологическое исследование асцитической жидкости. Противопоказаниями к проведению диагностического парацентеза являются клинически выраженный фибринолиз и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывание [2, 4].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества по изучению печени (2008) [2] оценка асцитической жидкости должна включать подсчет количества нейтрофилов и культуральное исследование, определение белка и активности амилазы, а также цитологическое исследование.

Всем пациентам проводят скрининг на развитие микробного обсеменения, при котором повышенным может быть количество полиморфно-ядерных клеток. Содержание эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/мм³. При обнаружении в асцитической жидкости > 50 тыс. клеток/мм³ речь идет о геморрагическом асците, который встречается у 2% пациентов с ЦП, из которых треть имеют гепатоцеллюлярный рак. У половины пациентов с геморрагическим асцитом причину его установить не удастся.

Следует обратить внимание на то, что если количество полиморфноядерных лейкоцитов превышает 250 клеток/мм³, то вторую порцию асцитической жидкости вносят во флаконы с питательной средой (кровью) прямо у постели больного (немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72–90% случаев развития спонтанного бактериального перитонита).

В диагностике асцита наиболее часто используют подсчет сывороточно-асцитического альбуминового градиента (SA-AG), представляющего собой разницу между концентрацией альбумина в сыворотке и асцитической жидкости. В случае, если градиент больше либо равен 11 г/л, диагностируют наличие у больного портальной гипертензии; если значение градиента не превышает 11 г/л, диагноз портальной гипертензии не правомочен с вероятностью 97%. Высокие значения градиента SA-AG регистрируются при

Таблица 1. Дифференциальные значения сывороточно-асцитического альбуминового градиента

SA-AG ≥ 11 г/л	SA-AG < 11 г/л
Цирроз печени Сердечная недостаточность Нефротический синдром Гипотиреоз Метастазы в печень	Злокачественное новообразование Панкреатит Туберкулез

диффузном поражении печени, окклюзии портальной вены и вен печени, при нефротическом синдроме, метастазах в печень и гипотиреозе (табл. 1). Больные с небольшими значениями альбуминового градиента плохо реагируют на ограничение приема натрия и недостаточно адекватно отвечают на введение диуретических препаратов.

Точность цитологического исследования при диагностике асцита, обусловленного злокачественным новообразованием, составляет 60–90% и возрастает при анализе большого количества асцитической жидкости с применением техники концентрации (центрифугат большого объема асцитической жидкости).

В то же время, цитологическое исследование асцитической жидкости не является исследованием выбора для диагностики первичного гепатоцеллюлярного рака.

Определение дополнительных показателей позволяет уточнить генез асцита, диагностировать осложненное течение заболевания. Повышение уровня лактатдегидрогеназы более 25 мЕ/л и общего белка более 1 г/дл, снижение концентрации глюкозы менее 50 мг/дл, обнаружение микроорганизмов позволяют предположить развитие вторичного бактериального перитонита. Повышение содержания амилазы в асцитической жидкости свидетельствует о наличии воспалительного процесса в поджелудочной железе или перфорации стенки кишечника; высокий уровень билирубина указывает на перфорацию желчного пузыря или кишечника.

Лечение пациентов с асцитом на фоне цирроза печени

Лечение пациентов с ЦП и асцитом должно быть комплексным и включать как соблюдение режимных мероприятий, так и медикаментозную терапию.

Несмотря на симптоматический характер терапии асцита, этиотропное и патогенетическое лечение основного заболевания позволяет уменьшить выраженность портальной гипертензии, а значит — выраженность асцита.

Режим. Существует мнение о том, что при переходе в вертикальное положение развивается активация РААС и симпатической нервной системы, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и экскреции натрия. Логично думать, что лечение диуретиками следует проводить при постельном режиме. Тем не менее, доказательная база в пользу повышения эффективности диуреза при постельном режиме и сокращения сроков госпитализации при данном режиме отсутствуют. В то же время, строгий постельный режим может приводить к развитию мышечной атрофии и других осложнений, поэтому его не следует рекомендовать данной группе пациентов.

Ограничение потребления соли. Ограничение употребления натрия в пищу сопровождается снижением потребности в диуретиках, более быстрым разрешением асцита и уменьшением сроков госпитализации. Соль в рационе следует ограничивать до 88 ммоль (5,2 г) в сутки. Считается, что для успешной терапии асцитического синдрома необходимо добиться увеличения выделения натрия с мочой более чем 78 ммоль в сутки (расчет осуществляется исходя из нормы приема натрия за сутки минус 10 ммоль в день внепочечной экскреции натрия). Данное

ограничение достигается, если недосаливать пищу и не употреблять готовые продукты. Существуют специально разработанные диетологические бюллетени и рекомендации для данной группы больных. Некоторые лекарственные препараты, особенно в форме шипучих таблеток, могут иметь высокое содержание натрия. В антибиотиках для внутривенного введения, как правило, содержится 2,1–3,6 ммоль натрия на 1 г, за исключением ципрофлоксацина (30 ммоль натрия в 200 мл раствора для внутривенного введения). Хотя в целом у пациентов с асцитом лучше избегать введения жидкостей, содержащих натрий [14].

Предикторами быстрого и успешного разрешения асцита при ограничении употребления поваренной соли являются: асцит, развившийся на фоне употребления большого количества натрия (минеральные воды, медикаменты); компенсированный ЦП; неизменная скорость клубочковой фильтрации; суточная экскреция натрия > 10 мЭкв/л.

Ограничение воды. Данные относительно роли ограничения воды в рационе пациентов с асцитом противоречивы. В соответствии с практическим руководством Всемирной организации гастроэнтерологов по лечению асцита у пациентов с ЦП ограничение приема жидкости не показано до тех пор, пока содержание натрия в сыворотке не превышает 120 ммоль/л.

Однако если учитывать патогенез гипонатриемии, подобное ограничение может усугубить тяжесть эффективной центральной гиповолемии, которая запускает неосмотическую секрецию АДГ. Еще большее повышение концентрации циркулирующего АДГ ведет к дальнейшему снижению почечной функции. Нарушенный клиренс свободной воды имеют 25–60% пациентов с ЦП и асцитом, у них часто развивается спонтанная гипонатриемия. Имеются данные в поддержку применения селективных антагонистов вазопрессиновых рецепторов 2-го типа для лечения дилуциональной гипонатриемии. Однако влияние такого подхода на общую выживаемость и смертность не установлено [15].

Диуретики. Диуретики играют основную роль в лечении асцита при ЦП. К основным препаратам данной группы относятся спиронолактон, фуросемид, трифас и буметанид. Назначение диуретиков следует сопровождать контролем уровня электролитов в крови (табл. 2).

Таблица 2. Контроль диуретической терапии по показателям электролитов в крови

Содержание в сыворотке		Стратегия лечения
Na ⁺ , ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	
126–135	Не изменен	Продолжать лечение диуретиками под контролем электролитов. Не ограничивать употребление жидкости
121–125	Не изменен	Продолжать диуретическую терапию; возможна отмена диуретиков или продолжение лечения с более тщательным наблюдением пациента
121–125	120–150	Отменить диуретики и восполнить объем жидкости
≤ 120		Отменить диуретики. Замещение объема жидкости коллоидами (гемасель, гелофузин, волювен) или физиологическим раствором, избегая при этом повышения натрия сыворотки > 12 ммоль/л за 24 ч



Основные принципы диуретической терапии

В соответствии с практическим руководством Всемирной организации гастроэнтерологов по лечению асцита диуретическая терапия на начальном этапе лечения заключается в ежедневном утреннем приеме 100 мг спиронолактона или сочетания 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Если снижение массы тела и выделения натрия с мочой остаются неадекватными, дневная доза спиронолактона при монотерапии должна быть увеличена до 200 мг, при необходимости — до 400 мг; при приеме двух препаратов — фуросемида и спиронолактона — их дозы увеличивают одновременно в пропорции 2:5 между двумя дозами для сохранения нормокалиемии, т.е. 80 и 200 мг, 160 и 400 мг. Максимальной дозой для фуросемида является 160 мг в сутки, для спиронолактона — 400 мг в сутки [1, 7].

Монотерапия спиронолактоном может оказаться эффективной в случаях, если задержка жидкости в организме минимальна, она более эффективна, чем одиночное назначение фуросемида. Однако монотерапия спиронолактоном может осложниться гиперкалиемией и развитием гинекомастии. Толерантность к спиронолактону может уменьшиться при наличии патологии почек и сопутствующей гиперкалиемии.

Контроль эффективности мочегонной терапии осуществляется с помощью измерения водного баланса, массы тела и окружности живота. При наличии выраженного асцита в сочетании с массивными периферическими отеками суточная потеря массы тела вследствие диуреза должна составлять до 1 кг в сутки (но не более). При наличии изолированного асцита оптимальным считается уменьшение массы тела больного на 0,3–0,5 кг в сутки, так как лимит реабсорбции асцитической жидкости составляет 700–900 мл в сутки. У пациентов с тяжелыми отеками нецелесообразно замедлять скорость ежедневной потери массы. Как только отеки исчезают, но асцит остается, — с целью предупреждения развития азотемии (вследствие уменьшения внутрисосудистого объема) интенсивность диуретической терапии несколько уменьшают до поддержания ежедневного снижения массы тела не более 0,5 кг. Развитие форсированного диуреза приводит к снижению объема циркулирующей крови, ухудшению почечной перфузии и азотемии, развитию электролитных нарушений с проявлением и нарастанием мышечной слабости, судорог, к усугублению печеночной энцефалопатии вплоть до развития печеночной комы. При недостаточном темпе снижения массы тела на фоне применения больших доз диуретиков проводится исследование суточной экскреции натрия: если она превышает 78 ммоль в сутки — вероятнее всего, больной не соблюдает бессолевую диету; если не достигает 78 ммоль в сутки — дозу мочегонных препаратов следует увеличить [2, 7].

Показаниями к прекращению диуретической терапии является развитие энцефалопатии, содержание натрия в сыворотке крови меньше 120 ммоль/л, креатинин сыворотки более 2,0 мг/дл, гиперкалиемия и метаболический ацидоз (на фоне приема спиронолактона), появление клинически значимых побочных эффектов диуретиков.

На стадии клинических испытаний находятся препараты ликсиваптан, толваптан, сатаваптан — селективные агонисты V₂-рецепторов вазопрессина, увеличивающие диурез не за счет увеличения экскреции натрия, а посредством осмотического выделения воды.

Рефрактерный асцит

Рефрактерность к диуретической терапии развивается в 10% всех случаев асцита на фоне ЦП. При отсутствии ответа на проводимую терапию необходимо исключить формирование так называемого «ложного» рефрактерного асцита.

Избыточный прием поваренной соли, погрешности в диете, гипокалиемия, применение медикаментозных препаратов с высоким содержанием натрия или фармакологических средств, ингибирующих экскрецию натрия и воды (нестероидные противовоспалительные препараты) может привести к неадекватной диуретической терапии и развитию неистинного рефрактерного асцита [6, 7].

Истинный рефрактерный асцит наблюдается при прогрессирующем поражении паренхимы печени и развитии осложнений (спонтанный бактериальный перитонит).

В случае истинного рефрактерного асцита назначение диуретиков прекращается, пациенту проводят тотальный парацентез с введением альбумина, а при отсутствии в дальнейшем положительной динамики рассматривают возможность применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, установки перитонеовенозного шунта или трансплантации печени.

Перитонеовенозное шунтирование является хирургическим методом коррекции рефрактерного асцита. Используемые в настоящее время перитонеовенозные шунты LeVeen или Denver имеют весьма короткий срок проходимости, их установка часто сопровождается достаточно серьезными осложнениями, включая перитонеальный фиброз.

Данный метод лечения не имеет преимуществ в плане увеличения длительности жизни пациента, качества жизни больных по сравнению со стандартной терапией [14].

Перитонеовенозное шунтирование может быть методом выбора для больных, резистентных к проведению диуретической терапии, которым нельзя выполнить трансплантацию печени и нежелательно проведение повторных объемных парацентезов (вследствие наличия множественных хирургических рубцов, проживания в удаленной местности, где нет возможности произвести парацентез).

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) представляет собой нехирургический метод портальной декомпрессии, который работает как портокавальный шунт «бок в бок», снижает синусоидальное и портальное давление, уменьшает асцит и потребность в диуретиках у этих пациентов. Имплантация TIPS приводит к подавлению антинатрийуретической системы, улучшению почечной функции и почечной реакции в ответ на прием диуретиков [12].

После TIPS риск развития рецидива асцита считается минимальным. У 60–70% пациентов с ЦП TIPS приводит к разрешению печеночного гидроторакса. Главным недостатком TIPS является частый тромбоз протеза, который провоцирует быстрое повторное развитие асцита у этих пациентов. К числу возможных побочных эффектов TIPS относят печеночную энцефалопатию у лиц старше 60 лет, нарушение функции печени и увеличение сердечной преднагрузки, которая приводит к прогрессированию сердечной недостаточности.

Вопрос о выполнении TIPS должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае и, вероятно, метод необходимо зарезервировать для пациентов с сохраненной

функцией печени, без печеночной энцефалопатии, без жидкости в полостях или для пациентов, не склонных к прохождению повторных парацентезов [13].

Попытки использования предсердного натрийуретического пептида, простагландинов с вазодилатирующими свойствами остаются безуспешными в терапии рефрактерного асцита.

Назначение тромбксана A_2 позволяет повысить экскрецию воды, но увеличивает риск развития кровотечения портального генеза. Применение хирургических методов лечения показало не только возможность нивелировать проявления рефрактерного асцита, но и улучшить качество и продолжительность жизни у этой группы пациентов [9].

Напряженный асцит

Только в том случае, если у пациента с ЦП и асцитом отмечается выраженное увеличение живота в размерах, развитие дыхательной недостаточности по рестриктивному типу, ограничение подвижности больного, — лечение следует начинать с терапевтического парацентеза и возмещения удаленного объема альбумином из расчета 8 г на 1 литр удаленной жидкости. После проведения терапевтического парацентеза пациенту назначается диуретическая терапия с использованием комбинации спиронолактона и фуросемида в минимальных дозах под строгим контролем массы тела пациента и экскреции натрия с мочой [5].

Во многочисленных контролируемых клинических исследованиях было подтверждено, что проведение терапевтического парацентеза является безопасным и эффективным методом купирования асцита. Тем не менее, показано, что после парацентеза асцит рецидивирует у большинства пациентов (93%), если не была возобновлена диуретическая терапия (при назначении спиронолактона — только у 18%). Продолжение лечения диуретиками после парацентеза (обычно в пределах 1–2 дней) не повышает риск циркуляторной дисфункции [8].

Тотальный парацентез сопровождается значительными гемодинамическими эффектами. Мнение о том, что объемный тотальный парацентез (> 10 л) приводит к циркуляторному коллапсу, ошибочно. Выведение больших объемов асцитической жидкости (в среднем более 10 л за 2–4 ч) вызывает выраженное снижение внутрибрюшного давления и давления в нижней полой вене, а в итоге — снижение давления в правом предсердии и увеличении сердечного выброса. Описанные гемодинамические изменения наблюдаются в течение 3 часов. Давление заклинивания в легочных капиллярах снижается на протяжении 6 часов и продолжает снижаться, если не применять замещение коллоидами [15].

С целью коррекции белкового и электролитного дисбаланса после проведения парацентеза показана коррекция гипоальбуминемии. Наиболее целесообразно использование нативных белковых препаратов (альбумин в виде 20% или 25% раствора). Применение плазмозаместителей (декстран 70, гемацель, гелофузин) эффективно предупреждает развитие гипонатриемии и почечной недостаточности. Однако использование искусственных плазмозамещающих препаратов ассоциируется со значительной активацией РААС [5].

В целом, наличие асцита у пациента с ЦП является доказательством не только декомпенсации функции

печени, но и неблагоприятного прогноза. Половина пациентов погибают в течение 2–5 лет после постановки диагноза. Как только асцит становится рефрактерным к лекарственной терапии — 50% пациентов умирают в течение 6 месяцев, по истечению 12 месяцев выживает только 25% больных. Несмотря на уменьшение асцита и улучшение качества жизни пациентов после терапевтического парацентеза и TIPS, показатели отдаленной выживаемости большинства пациентов не изменяются. Поэтому при развитии у больного циррозом печени асцита необходимо решать вопрос о проведении ортотопической трансплантации печени.

Литература

1. Angeli P., Mazza E., Fasolato S. Sequential versus ab initio combined diuretic treatment of moderate ascites in cirrhotic patients: definitive results of a controlled multicenter clinical study// *Hepatology*. — 2007. — Vol. 42. — P. 43.
2. Angeli P. Management of ascites in patients with cirrhosis// *Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course)*. — 2008. — P. 76–85.
3. Bureau C. Refractory ascites// *Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course)*. — 2008. — P. 88–93.
4. Bruce A., Runyon A. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD): Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis// *Hepatology*. — 2004. — Vol. 23. — P. 841–856.
5. Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis// *J. Hepatology*. — 2004. — Vol. 41. — P. 384–390.
6. Gines A., Cardenas A., Arroyo V. et al. Management of Cirrhosis and Ascites// *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1646–1654.
7. Moore K.P., Aithal G.P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis// *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1–12.
8. Moreau R., Valla D.C., Durand-Zaleski I. et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomized controlled pilot trial// *Liver Int.* — 2006. — Vol. 26. — P. 46–54.
9. Riggio O., Masini A., Efrati C. et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study// *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 674–679.
10. Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G. et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis// *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — P. 481–488.
11. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the Internal Ascites Club// *Gut*. — 2007. — Vol. 45. — P. 223–229.
12. Salerno F., Camma C., Enea M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patients data// *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — P. 825–834.
13. Tesdal I.K. The use of TIPS in chronic liver disease// *An. of Hepatology*. — 2006. — Vol. 1. — P. 234–237.
14. WGO Practice Guideline: Condition: Management of Ascites Complicating Cirrhosis in Adults, 2007// <http://www.worldgastroenterology.org/graded-evidence-access.html>.
15. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Esophageal varices, 2008// <http://www.worldgastroenterology.org/graded-evidence-access.html>.



Е.Ю. Фролова-Романюк,
ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

Позастравохідні прояви гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Проблема гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) останнім часом привертає до себе увагу вчених і практикуючих лікарів багатьох країн світу. Це пов'язано, насамперед, з ростом поширеності ГЕРХ, широким спектром пропонованих пацієнтами скарг, у тому числі «позастравохідного» характеру, розвитком таких серйозних ускладнень, як стравохід Баррета й аденокарцинома стравоходу, а також тривалістю консервативної терапії й у ряді випадків — неминучістю хірургічного втручання. В останні роки спостерігається тенденція до зменшення захворюваності на виразкову хворобу шлунка й дванадцятипалої кишки та збільшення захворюваності на ГЕРХ.

Відповідно до класифікації ВООЗ *гастроезофагеальна рефлюксна хвороба* — це хронічне рецидивуюче захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони, що характеризується спонтанними або регулярно повторюваними закидами у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу з розвитком у ньому ерозивно-виразкових, катаральних і/або функціональних порушень [4, 8].

Необхідно розрізняти й адекватно застосовувати поняття «ендоскопічно позитивна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба» та «ендоскопічно негативна гастроезофагеальна рефлюксна хвороба». У першому випадку має місце рефлюкс-езофагіт, у другому — ендоскопічні прояви езофагіту відсутні. При «ендоскопічно негативній гастроезофагеальній рефлюксій хворобі» діагноз встановлюється на підставі типової клінічної картини з урахуванням даних, отриманих за допомогою інших методів дослідження (рентгенологічного, рН-метричного та манометричного) [4].

ГЕРХ надзвичайно поширена й становить близько 40% загальної захворюваності серед дорослого населення розвинених країн. У країнах Східної Європи цей показник сягає 40–60%, причому у 45–80% пацієнтів із ГЕРХ виявляється езофагіт.

Серед осіб, яким було проведено ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного каналу, у 12–16% випадків виявляється езофагіт різного ступеня вираженості. Розвиток стриктур стравоходу відзначається у 7–23%, кровотечі — у 2% випадків ерозивно-виразкового езофагіту. Серед осіб старше 80 років зі шлунково-кишковими

кровотечами ерозії та виразки стравоходу були їхньою причиною у 21% випадків. Стравохід Баррета спостерігається у 15–20% хворих з езофагітом. Аденокарцинома розвивається у 0,5% хворих зі стравоходом Баррета на рік при дисплазії епітелію низького ступеня, у 6% пацієнтів на рік — при дисплазії високого ступеня. ГЕРХ розвивається внаслідок зниження функції антирефлюксного бар'єру, що може відбуватися трьома шляхами:

- первинне зниження тиску в нижньому стравохідному сфінктері;
- збільшення числа епізодів його спонтанного розслаблення;
- повна або часткова його деструктуризація, наприклад при грижі стравохідного отвору діафрагми, а також зниження кліренсу стравоходу:
 - хімічного — внаслідок зменшення нейтралізуючої дії слини й бікарбонатів стравохідного слизу;
 - об'ємного — внаслідок пригнічення вторинної перистальтики та зниження тону стінки грудного відділу стравоходу.

Іншими причинами недостатності нижнього стравохідного сфінктера є склеродермія, вагітність, паління, застосування препаратів, що знижують тонус гладеньких м'язів (нітрати, блокатори кальцієвих каналів та ін.), хірургічне втручання тощо.

Таким чином, з патофізіологічного погляду ГЕРХ є кислотозалежним захворюванням, що розвивається на фоні первинного порушення рухової функції верхніх відділів травного каналу.

Найбільш характерним симптомом ГЕРХ є *печія*, що зустрічається у 83% хворих. Печія з'являється внаслідок тривалого контакту кислого ($\text{pH} < 4$) шлункового вмісту зі слизовою оболонкою стравоходу. Характерною ознакою даного симптому є його посилення при порушенні дієти, прийомі алкогольних та газованих напоїв, фізичному навантаженні, нахилах і в горизонтальному положенні. Печія часто супроводжується кислою відрижкою та зригуванням. Такі характерні для захворювань стравоходу симптоми, як одиофагія (біль при ковтанні й проходженні їжі по стравоходу), дисфагія (утруднення проходження їжі по стравоходу), спостерігаються значно рідше — при ускладнених формах хвороби (виразках і стриктурах стравоходу). Зазначені прояви розцінюють як «стравохідну» симптоматику, що дозволяє з високою

часткою ймовірності запідозрити ГЕРХ. Відповідно до існуючого положення (Генвальська конференція, 1998), якщо печія є головним або єдиним симптомом — у 75% осіб причиною її виступає ГЕРХ. Наявність даної патології можна припустити, якщо печія виникає з частотою два або більше днів на тиждень. Клінічна картина ГЕРХ представлена також позастравохідною симптоматикою, або так званими «масками» ГЕРХ, що нерідко призводить до несвоечасної постановки діагнозу і стає причиною невірної вибору тактики лікування[7].

Клінічні позастравохідні прояви ГЕРХ — різноманітні: стоматологічні, ЛОР, респіраторні, кардіальні (псевдокардіальні), абдомінальні синдроми.

Стоматологічні прояви ГЕРХ

Найбільш характерними ураженнями порожнини рота при ГЕРХ є:

- ураження м'яких тканин (афти слизової оболонки порожнини рота, зміни сосочків язика, печіння язика);
- запальні захворювання тканин пародонту (гінгівіти, пародонтити);
- некаріозні ураження твердих тканин зубів (ерозії емалі);
- галітоз.

Механізм стоматологічних ушкоджень при ГЕРХ зумовлений ступенем ацидифікації слинної рідини ($\text{pH} < 7,0$) і зміною фізико-хімічних властивостей слини (мінерального складу, в'язкості).

Ефективне лікування пацієнтів з ГЕРХ сприяє зменшенню даних порушень.

Отоларингологічні прояви ГЕРХ

До важливих позастравохідних проявів ГЕРХ належить рефлюкс-індукована патологія лор-органів — носової порожнини, гортані, глотки. За даними різних авторів, частота таких порушень — досить висока.

Отоларингологічні прояви ГЕРХ:

- дисфонія,
- оталгія,
- хворобливість при ковтанні,
- охриплість голосу (71% випадків),
- globus pharyngeus (47–78%),
- ларингоспазм,
- підвишене слизоутворення (42%),
- латеральний біль у шії,
- хронічне покахування (51%),
- афонія.

Ушкодження гортані й глотки при ГЕРХ:

- хронічний ларингіт,
- контактні виразки та гранульоми голосових складок,
- хронічний фарингіт,
- стеноз гортані,
- «цервікальні симптоми» — неприємні відчуття у ділянці шії та глотки нечіткої локалізації,
- рак гортані,
- стридор.

При високому дуоденогастроезофагеальному рефлюксі простежується прямий зв'язок між ступенем ушкодження тканин лор-органів і тривалістю впливу на неї рефлюксату (пепсину, кислоти шлункового соку, жовчі, трипсину), що може призводити до ерозивно-виразкових уражень слизових оболонок і набряку.

Поширеність і серйозність уражень лор-органів при ГЕРХ не викликають сумнівів щодо необхідності включення

в діагностичний алгоритм ведення пацієнтів консультації отоларинголога. А при патології лор-органів, що погано піддається медикаментозній корекції, оториноларингологам не слід зневажати консультацією й обстеженням таких пацієнтів у гастроентерологів.

Респіраторні прояви ГЕРХ

До респіраторних проявів ГЕРХ належать:

- бронхіальна астма,
- рецидивуючі пневмонії,
- хронічний кашель.

«Легенева маска» характеризується розвитком на фоні ГЕРХ бронхообструкції, хронічного кашлю (особливо в нічний час), іноді — нічного апное, пневмонії, що рецидивують, легеневого фіброзу. Відомо, що Osler у 1892 р. вперше зв'язав напад ядухи з аспірацією шлункового вмісту у повітряноні шляхи.

На сьогодні ГЕРХ розглядається як тригер бронхіальної астми (БА). Механізм ураження верхніх дихальних шляхів і бронхообструкції пов'язаний з мікроаспірацією вмісту стравоходу та його рефлекторним (через *n. vagus*) впливом на бронхи.

Наявністю ГЕРХ пояснюють також нічні напади БА, коли хворі перебувають у горизонтальному положенні, що сприяє регургітації шлункового вмісту в стравохід.

Про зв'язок БА та ГЕРХ свідчать результати численних досліджень. Показано, що у хворих із БА печія зустрічається в 70% випадків, у тому числі у денний час — у 20%, у денний і нічний час — у 50%. У 60% хворих на БА виявляється грижа стравохідного отвору діафрагми, що є морфологічним субстратом для появи ГЕРХ. За даними багатогодинної рН-метрії стравоходу встановлено, що більшість нападів ядухи при БА збігається з гастро-езофагеальними рефлюксами. Наявність ГЕРХ відзначають у 33–90% хворих на БА, при цьому в 25–30% випадків патологічні гастроезофагеальні рефлюкси не мають «стравохідних» проявів.

У ряді випадків «невмотивований» хронічний кашель може бути зумовлений ГЕРХ. Механізм виникнення хронічного кашлю при ГЕРХ полягає в подразненні рецепторів ларингіальних і трахеобронхіальних шляхів, стравоходу по аферентних шляхах (вагусним, глоссофарингіальним, френікусним), які досягають кашльового центру, де збудження з'єднується із центром, що контролює дихання. По еферентних шляхах (*n. frenicus*, спинномозкові нерви та нерви бронхіального дерева) збудження досягає м'язів: скелетних, дихальних, діафрагми, бронхів, глотки.

Алгоритм діагностики бронхолегеневих проявів ГЕРХ. Після ретельного вивчення скарг і анамнезу (виключення паління, прийому інгібіторів АПФ) доцільно провести рентгенологічне дослідження органів дихання з метою виключення можливої патології. Потім проводять дослідження функції зовнішнього дихання. За наявності змін — дослідження бронхіальної прохідності (лікарські тести тощо). Останній етап — це дослідження стравоходу: езофагогастроскопія й моніторинг рН.

Кардіологічний симптом, або «кардіальна маска» ГЕРХ, характеризується появою ангінального болю, приступів серцебиття, задишки в момент гастроезофагеального рефлюксу. За даними коронарографії майже у третини хворих патологія судин серця не виявляється, водночас у значної частини таких пацієнтів спостерігається патологія стравоходу.



Ретростернальний біль завжди викликає підвищену настороженість і зазвичай розцінюється як стенокардитичний. Однак за даними численних досліджень цей біль майже у третини пацієнтів має не кардіальне походження, а пов'язаний із патологією стравоходу, у переважній більшості хворих — з ГЕРХ. У понад 50% випадків у пацієнтів із некоронарогенним болем виявляють характерні ознаки ГЕРХ (за даними моніторингу рН і ендоскопії стравоходу).

Диференціювати істинно кардіальний й псевдокардіальний (зумовлений ГЕРХ) біль за грудниною можна за клінічними критеріями (таблиця).

Остаточо довести або спростувати припущення щодо стравохідного характеру загруднинного болю можна шляхом проведення інструментального обстеження. Ендоскопічне обстеження може виявити запально-деструктивні порушення у слизовій оболонці стравоходу, які можуть бути причиною загруднинного болю. Однак слід пам'ятати, що у 60% хворих на ГЕРХ зміни стравоходу не спостерігаються. Тому виявити одну із причин шлунково-стравохідного рефлюксу — грижу стравохідного отвору діафрагми — можна шляхом проведення рентгенографії органів грудної клітки з контрастуванням стравоходу. При моніторингу рН стравоходу можна зафіксувати збіг епізодів рефлюксу з виникненням болю, що буде свідчити на користь ГЕРХ. Найбільш достовірним вважається метод одночасного моніторингу рН стравоходу та ЕКГ. Збіг епізодів рефлюксу з епізодами порушень на ЕКГ так само свідчить на користь ГЕРХ.

Взаємозв'язок між гастроєзофагеальним рефлюксом і порушенням діяльності серцево-судинної системи може бути опосередкований *n. vagus*.

Кардіалгії у хворих на ГЕРХ часто поєднуються з проявами вегетативної дисфункції на фоні регургітації шлункового вмісту в стравохід — тахіаритмією, порушенням провідності, задишкою, пітливістю, відчуттям гарячки або тіпани, емоційною лабільністю, запамороченням, головним болем. Наявність ангінального болю при ГЕРХ іноді призводить до помилок у діагностиці захворювання. При цьому у літніх хворих досить часто ГЕРХ поєднується з ішемічною хворобою серця (ІХС), загруднинний біль у таких пацієнтів може мати як коронарний, так і псевдокоронарний характер, тому дуже важливо вміти його розрізнати.

Таблиця. Основні диференційні показники болю стравохідного та кардіального характеру

Ознака	Стравохідний біль	Кардіальний біль
Характер їжі	Залежить	Не залежить
Нахили тулуба вперед, горизонтальне положення	Залежить	Не залежить
Фізичні, емоційні навантаження	Можуть провокувати	Як правило, провокують
Супроводжується відрижкою, нудотою	Рідко	Можливо за рахунок вісцеро-вісцеральних рефлексів
Супроводжується страхом смерті, задишкою, слабкістю	Не характерно	Характерно
Шлях зниження інтенсивності болю	Нітрогліцерин, зміна положення тіла, ковток води, прийом харчової соди та інших антацидів	Найчастіше — нітрогліцерин

Як при ГЕРХ, так і при стенокардії біль може локалізуватися за грудниною або в ділянці серця, віддавати у шию, шелепу, спину, ліву руку. Характер болю при цих захворюваннях має певну подібність: при стенокардії — стискаючий, пекучий біль, пацієнти відмічають відчуття важкості за грудниною; при ГЕРХ біль також може бути пекучим, іноді — стискаючим, надричним, іноді — монотонним, може віддавати у спину.

Тривалість загруднинного болю при стенокардії зазвичай становить від 1–3 до 20 хвилин; при ГЕРХ біль може бути як нетривалим, так і досить тривалим, іноді турбує пацієнта протягом доби. Провокуючими факторами коронарогенного болю, як правило, є фізичне або емоційне навантаження, холод. Рефлюкс-асоційований біль найчастіше виникає внаслідок переїдання, вживання кислої або гострої їжі, зміни положення тіла хворого; часто супроводжується печією, відрижкою, дисфагією та зникає, на відміну від коронарогенного, після зміни положення тіла, прийому антацидних, антисекреторних препаратів.

Однак кардіальний синдром при ГЕРХ може зустрічатися не тільки у так званому «чистому» вигляді, коли коронарна патологія відсутня й загруднинний біль з ознаками порушень на ЕКГ має винятково рефлексорний характер. Досить часто у хворого з ГЕРХ водночас спостерігається ІХС, перебіг якої внаслідок додаткового індукування рефлюксами коронароспазму й порушеннями ритму може істотно обтяжуватися. У таких випадках вищелювати провідні механізми генезу кардіальних порушень досить складно, й тільки спеціальна фармакологічна проба для діагностики ГЕРХ може внести остаточну ясність.

У діагностиці ендоскопічно негативної форми ГЕРХ і диференційній діагностиці езофагіту крім оцінки результатів опитування використовують метод добового моніторингу інтрастравохідного рН: рефлюкси тривалістю понад 5 хвилин, більше 50 рефлюксів на добу, сумарний час реєстрації рН у дистальному відділі стравоходу менше 4,0 — понад 1 годину. Проводиться ІПП тест (рабіпроазол 20 мг) з оцінкою клінічного ефекту.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба має бути включена в коло діагностичного пошуку за наявності болювого синдрому в грудній клітці, дисфагії, шлунково-кишкової кровотечі, бронхообструктивного синдрому.

Лікування хворих на ГЕРХ має бути спрямоване на зменшення рефлюксу, зниження негативних властивостей рефлюктату, поліпшення стравохідного кліренсу й захист слизової оболонки стравоходу.

Запорукою успішного лікування є зміна стилю життя пацієнтів. Необхідно виключити паління, оскільки воно знижує тонус нижнього стравохідного сфінктера, сповільнює стравохідний кліренс і тим самим збільшує тривалість контакту слизової оболонки нижньої частини стравоходу з кислотою. У випадку ожиріння зусилля повинні бути спрямовані на зниження маси тіла. Не можна переїдати, адже збільшення шлункового об'єму значно збільшує частоту спонтанного розслаблення нижнього стравохідного сфінктера й відповідно призводить до рефлюксу. З тієї самої причини пацієнтам не слід їсти безпосередньо перед сном. Після прийому їжі не можна протягом 1 години лежати, нахилитися.

Для зменшення вираженості рефлюксу слід піднімати головний кінець ліжка, причому піднятою повинна виявитися вся верхня частина тіла. Необхідно пам'ятати, що

піднімати лише голову недоцільно, тому що це призведе до підвищення внутрішньочеревного тиску й збільшенню рефлюксу.

За наявності у хворого ГЕРХ необхідно уникати тісного одягу, тугих поясів. Таким пацієнтам слід уникати прийому лікарських засобів, що зумовлюють негативний вплив на моторику стравоходу й тонус нижнього стравохідного сфінктера (продлонговані нітрати, антагоністи кальцію, теофілін, прогестерон, антидепресанти), а також є причиною запалення слизової оболонки (нестероїдні протизапальні препарати, доксициклін та ін.).

Дієтичні рекомендації пацієнтам необхідно ретельно продумати, адже багато продуктів сприяють формуванню ГЕРХ. Бажано уникати вживання кислих фруктових соків, оскільки вони самі по собі можуть викликати печію, а також продуктів, що провокують газоутворення, знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера, сповільнюють спорожнення шлунка (часник, цибуля, перець, страви з високим вмістом жирів, шоколад, кава).

Медикаментозне лікування передбачає застосування різних груп препаратів. Антациди (фосфалюгель, маалокс, гастал, алмагель, алмагель-нео та ін.) і альгірати (гавіскон) за швидкістю досягнення терапевтичного ефекту (зникнення болю та печії) мають перевагу над іншими лікарськими засобами. Частота їхнього прийому визначається вираженістю клінічних симптомів. Дія антацидів спрямована на хімічну нейтралізацію соляної кислоти, виділеної обкладковими клітинами слизової оболонки шлунка. Істотне достоїнство антацидів — швидкість дії, тому ці препарати слід розглядати як засіб невідкладної допомоги, насамперед — для усунення або зниження інтенсивності печії, меншою мірою — для усунення болю за грудниною або в епігастральній ділянці. Недолік антацидів — короткочасність дії (1,5–2,5 години) і складність застосування (4–5 разів на день через 30–40 хвилин після прийому їжі або за 30 хвилин до прийому).

Найефективнішими антисекреторними препаратами є блокатори протонної помпи. Створено 5 класів хімічних препаратів цієї групи: омепразол (20 мг), ланзопразол (30 мг), пантопразол (20, 40 мг), рабепразол (10, 20 мг).

З урахуванням важливої ролі порушень моторики стравоходу й шлунка в патогенезі ГЕРХ істотне місце в лікуванні таких пацієнтів посідають прокінетики — препарати, що нормалізують моторику шлунково-кишкового тракту. Прокінетики підвищують тиск нижнього стравохідного сфінктера, поліпшують стравохідний кліренс і спорожнення шлунка. Домперидон (використовується у дозі 10 мг 4 рази на добу) є периферичним блокатором допамінергічних рецепторів, що позбавлений центральних побічних ефектів. Мосаприд (у дозі 5 мг 3 рази на добу) стимулює звільнення ацетилхоліну в міжм'язових нейронних сплетіннях травного каналу за рахунок активації серотонінових 5-HT₄-рецепторів [6].

Метод лікування та його тривалість залежать від виявленої патології. У випадку діагностування ГЕРХ пацієнтам рекомендують ІПП у стандартній дозі разом з ад'ювантною терапією або без неї [1, 4]. Тривалість терапії залежить від вираженості ушкодження слизової оболонки стравоходу: при неерозивній рефлюксній хворобі (НЕРХ) і ГЕРХ з езофагітом ступеня А, В тривалість медикаментозного лікування становить 4–8 тижнів,

за наявності рефлюкс-езофагіту ступеня С, Д — не менше 8 тижнів. У випадку позитивної відповіді на терапію пацієнтам із НЕРХ/ГЕРХ з езофагітом ступеня А, В призначається підтримуюча терапія з використанням ІПП у стандартній дозі протягом 3–6 місяців, хворим із ГЕРХ з езофагітом ступеня С, Д — тривала підтримуюча терапія із застосуванням ІПП у стандартній дозі разом із ад'ювантною терапією або без неї (тривалість не регламентується).

Для лікування пацієнтів зі стравоходом Баррета використовують ендоскопічні методи з проведенням лазерної деструкції, коагуляції аргонною плазмою, мультиполярної електрокоагуляції, термодеструкції, локальної резекції та фотодинамічної деструкції зміненої слизової оболонки стравоходу. При цьому обов'язково проводиться тривала медикаментозна терапія ІПП у високих дозах із прокінетиками.

Показаннями до оперативної корекції ГЕРХ є: відсутність результатів від консервативного лікування протягом 6 місяців незалежно від наявності або відсутності хітальної кили, ускладнення ГЕРХ (стриктури, повторні кровотечі), стравохід Баррета, часті аспіраційні пневмонії, поєднання ГЕРХ з бронхіальною астмою, рефрактерною до адекватної антирефлюксної терапії, необхідність довгострокової антирефлюксної терапії у молодих пацієнтів з ГЕРХ [2, 5]. Мета оперативного лікування полягає у відновленні нормальної функції кардії.

Таким чином, ГЕРХ на сьогодні є одним із найпоширеніших у гастроентерологічній практиці патологічних станів. Широке використання сучасних інструментальних методів діагностики та можливість застосування високоефективних лікарських препаратів на сьогоднішній день дозволяють клініцистам досягти значних успіхів у лікуванні таких пацієнтів, профілактиці й корекції ускладнень захворювання.

Література

1. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью// Здоров'я України. — 2008. — № 3. — С. 11–15.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. — М., 2001.
3. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепция// Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 1. — С. 18–23.
4. Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний// Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 1. — С. 21–26.
5. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease// JAMA. — 2006. — Vol. 276. — P. 983–988.
6. Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J. et al. Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 8. — P. 603–611.
7. Schindibeck N.E., Klausner A.G., Voderholzer W.A. et al. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease// E. Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 155. — P. 1808–1812.
8. Freston J., Malagelada J., Petersen H. et al. Critical issues in the management of gastroesophageal reflux disease// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 7. — P. 557–586.



О.Г. Гапонова,
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Аутоиммунный гастрит: спорные вопросы патогенеза, проблемы диагностики и терапии

Аутоиммунный гастрит (АИГ) является редкой и малоизученной патологией. Его относят к «другим» видам гастритов, о его наличии чаще судят по наличию осложнений, таких как пернициозная анемия, возникающих уже на поздней стадии развития заболевания. Диагностику существенно затрудняет отсутствие выраженных клинических симптомов, которые могут маскироваться проявлениями других аутоиммунных заболеваний, часто сочетающихся с АИГ.

Впервые о случае аутоиммунного атрофического гастрита сообщил Томас Аддисон. В 1849 г. он описал «выдающуюся форму анемии», позднее названную пернициозной. В 1860 г. Флинт связал ее развитие с атрофией слизистой оболочки желудка. Успешное лечение сырой печенью позволило предположить, что мегалобластная анемия была вызвана недостаточностью внешнего (витамина B_{12}) и внутреннего фактора Кастла в желудочном соке. Открытие антител ко внутреннему фактору Шварцем в 1960 г. и антител к париетальным клеткам Ирвином и соавторами в 1962 г. обосновало иммунологическую природу атрофического гастрита, приводящего к пернициозной анемии [14]. McIntyre и соавторы в 1965 г. подтвердили наличие АИГ у пациентов с пернициозной анемией, у которых наблюдались гистаминустойчивая ахлоргидрия, атрофия слизистой оболочки желудка и антитела ко внутреннему фактору [2]. В 1973 г. австралийские исследователи R.G. Strickland и J.R. Maskau в своей гистологической классификации выделили два основных типа хронического гастрита (ХГ) — гастрит А и В, из которых гастрит А является аутоиммунным [9].

АИГ — это хронический атрофический гастрит, затрагивающий кислотопродуцирующую зону слизистой оболочки желудка. Он ассоциирован с наличием циркулирующих в крови антител к париетальным клеткам (АПК), внутреннему фактору Кастла и дефицитом самого фактора. АИГ развивается много лет, характерными его симптомами являются гипо-, а затем и ахлоргидрия — результат атрофии париетальных клеток и пернициозная анемия как следствие продукции антител ко внутреннему фактору [2].

АИГ встречается значительно реже других гастритов. По данным одних исследователей, его доля среди всех ХГ составляет не более 1%; другие авторы утверждают, что частота аутоиммунных ХГ колеблется от 5 до 15% [7, 8, 10]. Установлено, что у больных АИГ риск развития рака желудка в 2,9 раза выше по сравнению со здоровыми лицами того же возраста и пола [7]. По данным De Block

и соавторов, у 10% больных АИГ может предрасполагать к развитию желудочных карциноидов или аденокарциномы [14]. В исходе АИГ часто развивается пернициозная анемия, или болезнь Аддисона—Бирмера, обусловленная дефицитом витамина B_{12} , распространенность которой среди лиц в возрасте от 60 лет и старше составляет 2,7% у женщин и 1,4% у мужчин. В 50% случаев у таких больных определяются АПК слизистой оболочки желудка [6]. Время прогрессии от атрофического гастрита к выраженной пернициозной анемии может охватить несколько лет [10, 25].

Риск развития АИГ повышается с возрастом. В общей популяции серопозитивность по АПК увеличивается с 2,5% на третьем десятилетии жизни до 12% — на восьмом. Антитела к обкладочным клеткам находят у 20% лиц старше 60 лет. Некоторые авторы указывают на преобладание серопозитивности по АПК у женщин, что требует дальнейших подтверждений [14].

Генетическая предрасположенность к АИГ/пернициозной анемии обосновывается семейными случаями заболевания, серопозитивностью по АПК и наличием АИГ у 20–30% родственников больных пернициозной анемией. Вероятна связь АИГ с определенными гаплотипами HLA (HLA-B8 и HLA-DR3), однако подобная связь для пернициозной анемии представляется сомнительной. Существуют единичные сообщения о связи пернициозной анемии с гаплотипами HLA-DR4, -DR2 и -DR5 [14].

АИГ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Частота АИГ увеличивается в 3–5 раз у больных сахарным диабетом 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [14]. АИГ и пернициозная анемия встречаются у 10% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. АПК выявляют у 22% больных диффузным токсическим зобом, у 32–40% пациентов с гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита. Пернициозная анемия регистрируется у 4% больных сахарным диабетом 1-го типа, у 2–12% больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (у 2% — диффузным токсическим зобом и 4–12% — аутоиммунным тиреоидитом), 6–25% пациентов с болезнью Аддисона, 9% с первичным гипопаратиреозом и 3–8% больных витилиго. Кроме того, более чем у 50% больных АИГ/пернициозной анемией выявляют антитела к тиреопероксидазе, что предполагает наличие перекрестной иммунологической реактивности. В подтверждение этого был найден гомологичный 11-аминокислотный пептидный остаток в составе тиреопероксидазы и антигена париетальных клеток, H^+-K^+-ATP азы [5, 12, 14].

АИГ также может являться одним из компонентов аутоиммунных полиглангулярных синдромов (АПГС).

АПГС типа 1 предполагает следующие основные компоненты: хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых оболочек), гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность. Диагноз устанавливают при наличии любых двух заболеваний. К другим компонентам относятся: первичный гипотиреоз, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, первичный гипогонадизм (первичная надпочечниковая недостаточность), витилиго, алопеция [1]. Распространенность АПГС-1 составляет 1 случай на 10–20 тыс. населения в Финляндии, Иране и Сардинии, очень редко — в других регионах [27]; заболеваемость составляет 1:100 000 в год [18]. АПГС-1 обычно возникает уже в грудном возрасте. Наиболее частое первое его проявление — кандидоз. Аллели HLA не детерминируют предрасположенность к АПГС данного типа. При АПГС типа 1 АИГ встречается в 13–27% случаев, пернициозная анемия — в 0–15% [12, 13, 23].

Более изучен АПГС типа 2 (синдром Шмидта), к обязательным компонентам которого относятся: первичная надпочечниковая недостаточность (у всех больных), поражения щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит (у 95–97% больных) или диффузный токсический зоб (3–5%); к частым — сахарный диабет 1-го типа (40–50%), первичный гипогонадизм (20–30%), миастения (20–30%), витилиго (15–25%), а также целиакия, алопеция, синдром мышечной скованности, серозиты, тимомы [1]. Распространенность и заболеваемость АПГС-2 составляют 1 случай на 20 000 населения и 1–2:10 000 в год соответственно [18, 27].

АПГС-2 обычно поражает людей в возрасте 20–40 лет. Генетическим маркером предрасположенности к аутоиммунному полиглангулярному синдрому 2-го типа является гаплотип HLA-DR3, HLA-DQB1*0201. При АПГС-2 неэндокринные аутоиммунные заболевания встречаются реже, чем при АПГС типа 1. Они чаще всего ассоциированы с наличием соответствующих серологических маркеров, однако иногда наличие аутоантител предшествует появлению клиники заболевания. При данном типе АПГС АИГ с пернициозной анемией или без нее встречаются у 4,5–11% пациентов (по данным Betterle и соавторов, заболеваемость АИГ у больных АПГС-2 составила 11%, пернициозной анемии — 1%) [12, 23].

Многие авторы считают выявление доклинических стадий гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и АИГ одной из главных задач ведения больных АПГС 1-го и 2-го типов и их родственников [1].

Также выделяют АПГС типов 3 и 4. АПГС-3 по оригинальной классификации Neufeld и Blizzard определяется как ассоциация клинических проявлений аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и одного или более других аутоиммунных заболеваний. Сочетание аутоиммунного заболевания щитовидной железы с АИГ и/или пернициозной анемией расценивают как АПГС типа 3b. АПГС-4 считается редким синдромом, включающим комбинации аутоиммунных заболеваний, не соответствующие критериям вышеуказанных трех типов, т.е. исключающие основные диагностические критерии АПГС типов 1 и 2 (хронический кандидоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет 1-го типа) [12].

Патогенез АИГ до конца не изучен. Считается, что в основе этого заболевания лежит воспаление фундального отдела желудка в результате поражения аутоантителами к париетальным клеткам, что приводит к их атрофии.

При АИГ антитела к париетальным клеткам и продукту их секреции — внутреннему фактору Кастла определяются в плазме и желудочном соке [15].

Аутоантитела против микросомальных антигенов париетальных клеток встречаются при таких заболеваниях, как сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит, болезнь Аддисона. В то же время, цитотоксические аутоантитела против париетальных клеток специфичны для АИГ. Аутоантитела к микросомальным элементам париетальных клеток являются органо- и клеточноспецифичными. Они связываются с микроворсинками внутриклеточной системы канальцев париетальных клеток. Среди АПК желудка есть антитела к гастринсвязывающим белкам, блокирующие рецепторы гастрина. У 30% больных АИГ выявляются антитела к H^+-K^+-ATP азе, обеспечивающей функцию протонного насоса при секреции кислоты, способные блокировать его функцию. Установлена связь между уровнем АПК и степенью ингибиции данного фермента, что свидетельствует о ведущей патогенетической роли аутоантител к H^+-K^+-ATP азе в развитии гипо- и ахлоргидрии при АИГ [11]. Титры АПК прямо коррелируют с тяжестью атрофии тела желудка и обратно пропорциональны концентрации париетальных клеток [14].

Желудочная H^+-K^+-ATP аза — органспецифический фермент, главный белок мембран секреторных канальцев париетальных клеток, участвующий в продукции соляной кислоты. Желудочная H^+-K^+-ATP аза ответственна за секрецию водородных ионов обкладочными клетками в обмен на ионы калия. Этот фермент является основным белком мембраны выстилки секреторных канальцев обкладочных клеток. Изменения, характерные для АИГ, индуцируются CD4 Т-клетками, которые распознают субъединицу желудочной H^+-K^+-ATP азы. Иммунопатология АИГ обусловлена нарушением нормальных метаболических путей регенерации слизистой оболочки в большей степени, чем истощением париетальных и зимогенных клеток на конечных стадиях развития. CD4+CD25+—регуляторные Т-клетки были впервые описаны при экспериментальном АИГ [16]. Аутоантитела и CD8 Т-клетки, по-видимому, не имеют роли в происхождении гастрита. Продукция аутоантител служит для формирования специфического гастритогенного клона Т-клеток, так как Т-клетки, реагирующие на желудочный антиген, были обнаружены только в лимфатических узлах в непосредственной близости от желудка. Более того, при активной передаче клеток гастритогенного CD4 Т-клеточного клона сингенным мышам линии *nude* у них развивался АИГ без производства аутоантител к обкладочным клеткам [6].

Известно также, что гастрин содержит ряд потенциально активных центров, имеющих структуры, свойственные тимусным гормонам. После тимэктомии у трехдневных BALB/c мышей развивается АИГ, связанный с CD4 Т-клетками и характеризующийся инфильтрацией слизистой оболочки аутоантителами и потерей обкладочных клеток. У этих мышей вырабатываются аутоантитела к протонным помпам париетальных клеток желудка, H^+-K^+-ATP азе, а aberrантная экспрессия H^+-K^+-ATP азы в тимусе новорожденных мышей предотвращает индукцию заболевания после тимэктомии. Кроме того, в эксперименте была показана роль молекул адгезии, в частности мукоза-ассоциированных молекул клеточной адгезии-1 (MAdCAM-1), и интегринов в развитии АИГ [15]. Дальнейшее изучение H^+-K^+-ATP аза-реактивных и аутореактивных популяций Т-клеток может выявить



факторы, которые нарушают толерантность периферических Т-клеток и приводят к развитию органоспецифических аутоиммунных заболеваний [24].

Одна из гипотез предполагает, что постнеонатальная тимэктомия у мышей лишает лимфоидную ткань возможности влиять на регуляцию уровня кальция в крови с помощью тимусных гормонов, а развитие АИГ можно определить как действие лимфоидной ткани, направленное на восстановление такой возможности. Развитие АИГ с продукцией аутоантител к $H^+-K^+-ATPase$ и потерей обкладочных клеток приводит к гипергастринемии и направлено, в конечном итоге, на снижение уровня кальция в крови, также как и при аутоиммунном гипопаратиреоидизме [6].

АИГ в результате постнеонатальной тимэктомии также связывают с отсутствием регуляторных Т-клеток. Присутствие специфических гастритогенных клонов Т-клеток определяет чувствительность к данному заболеванию. Экспансия клонов подобных клеток в условиях лимфопении приводит к уменьшению соотношения Т-регуляторов/Т-эффекторов, что недостаточно для контроля развития гастрита. Наличие гастритогенных клонов определяется количеством желудочных антигенов, экспрессируемых в неонатальном тимусе [20]. В эксперименте АИГ был индуцирован у мышей в неонатальный период путем введения циклоспорина А, который вызывает селективный дефицит Т-регуляторов; его развитие на фоне приема циклоспорина удавалось предотвратить с помощью введения инокулята Т-клеток селезенки от сингенных мышей [12].

Остаются неясными отношения между инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и АГ. Инфицированность *H. pylori* среди пациентов с АИГ составляет не более 20%, однако даже у этих больных инфекция *H. pylori* может рассматриваться в качестве триггерного фактора для запуска аутоиммунного воспаления [7].

В оболочке бактерии *H. pylori* предполагается наличие антигена, откладывающегося на эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка. Остается неясным механизм привлечения его к образованию АПК. В некоторых случаях антитела к *H. pylori* могут действовать как антижелудочные антитела и вести к атрофическому аутоиммунному гастриту. АПК у *H. pylori*-инфицированных взрослых пациентов обнаруживаются, по данным разных авторов, в 20–50% случаев. Однако корреляция между *H. pylori* и АПК не была доказана. Более того, не было выявлено корреляционной связи, или она была отрицательной, между инфицированностью *H. pylori* и степенью атрофии тела желудка. В эксперименте на мышях инфекция *H. pylori*, напротив, ингибировала развитие АИГ [11, 14]. Th2-иммунный ответ и трансформирующий фактор роста- β в желудочном микроокружении могут участвовать в ингибиторном эффекте инфекции *H. pylori* на развитие АИГ, в котором Th1-клеточный ответ играет важную роль [17].

С другой стороны, эрадикация *H. pylori* у больных с наличием антижелудочных антител приводила к элиминации этих антител у части пациентов [11, 14].

Инфекция *H. pylori* может индуцировать появление антител, которые перекрестно реагируют на антигены париетальных клеток и могут представлять возможный этиологический фактор в патогенезе АИГ. Однако эта взаимосвязь остается гипотетической и требует серьезных доказательств [14].

Кроме возможности ассоциации инфекции *H. pylori* с АИГ имеются указания на персистенцию вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) как возможного этиологического фактора развития АИГ у детей. При хронической ВЭБ-инфекции АИГ

встречается статистически достоверно чаще (48,6%), чем без нее (12,1%). Среди пациентов с АИГ 93,1% — имеют хроническую ВЭБ-инфекцию. При этом важно не само наличие хронической ВЭБ-инфекции, а ее активность, так как в латентную фазу АПК желудка встречаются в 14,3% случаев, тогда как в активную фазу — в 64,5%. Еще более важным этиологическим фактором развития АИГ является наличие ДНК ВЭБ в биоптатах слизистой оболочки желудка, при наличии которой АИГ встречается в 88,6%, тогда как при отсутствии ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка у пациентов с хронической ВЭБ инфекцией — в 22,4%. При наличии хронической ВЭБ инфекции в сочетании с инфекцией *H. pylori* АИГ диагностируется в 56,1% случаев; без инфекции *H. pylori* — в 40,7%. При наличии ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка в сочетании с инфекцией *H. pylori* АИГ развивается в 89,7% случаев, без инфекции *H. pylori* — в 86,7% [3].

Для АИГ характерно поражение тела и дна желудка, где развивается атрофия желез. У таких больных наблюдается гиперплазия гастринпродуцирующих клеток, связанная с нарушением отрицательной обратной связи между рН желудочного сока и выработкой гастрина. Из-за ахлоргидрии G-клетки подвергаются постоянной стимуляции, что влечет за собой гипергастринемию [6, 9].

Основным фактором в морфогенезе хронического АИГ является нарушение дифференциации эпителия, которое связывают с действием АПК желудка. Цитотоксичность циркулирующих аутоантител не доказана. АПК желудка могут оказывать специфическое цитотоксическое действие на париетальные клетки с помощью комплемента. При этом предполагается, что часть АПК обладает способностью связывать комплемент, вследствие чего они участвуют в деструкции слизистой оболочки желудка, оказывая антителозависимый и клеточноопосредованный цитотоксический эффект. При АИГ имеет место атрофия желудочных желез, ограниченная кислотопродуцирующей зоной при обычно интактной слизистой оболочке антрального отдела желудка [6]. В фундальном отделе развивается тяжелый атрофический гастрит с гибелью специфических желез, замещающихся псевдопилорическими железами и кишечным эпителием. В отличие от гастрита типа В антральный отдел желудка сохраняет свое строение. Однако у 36% пациентов атрофический фундальный гастрит сочетается с антральным, который может быть не только поверхностным, но и атрофическим. Этот факт можно расценить или как особенность течения АИГ, или как сочетание его с гастритом типа В. Однако при антральном гастрите на фоне АИГ у больных с пернициозной анемией вирус *H. pylori*, являющийся основной причиной гастрита типа В, обнаруживают лишь в 6,5% случаев. Это свидетельствует в пользу того, что антральный гастрит при пернициозной анемии может быть аутоиммунным, хотя аутоантитела к пилорическим железам не описаны [11].

Гистологически при АИГ определяется мононуклеарный инфильтрат в подслизистой оболочке, простирающийся в собственную пластинку между желудочными железами, который включает в себя плазматические клетки, Т-клетки и большую популяцию не-Т-клеток (вероятно, В-клетки). Инфильтрирующие плазмциты выделяют антитела к антигенам париетальных клеток и внутреннему фактору. Распространение клеточного инфильтрата в слизистую оболочку сопровождается дегенеративными изменениями в обкладочных и пепсинсекретирующих клетках. Большинство Т-клеток экспрессировало перфорин-опосредованную

цитотоксичность против антигенпредставляющей клетки и вызывало Fas-Fas-лиганд-опосредованный апоптоз в целевых клетках [6].

В начальной фазе заболевания лимфоциты окружают отдельные париетальные клетки и вытесняют их из кислотопродуцирующих желез. По мере прогрессирования заболевания (в течение 2–3 десятилетий) кислотопродуцирующие железы слизистой оболочки желудка могут быть полностью замещены железами пилорического («пилорическая» метаплазия) и кишечного типов. На этой стадии воспалительная инфильтрация становится менее выраженной. В исходе заболевания у пациентов с классической пернициозной анемией могут сохраняться остаточные островки париетальных и главных клеток, однако их число резко снижено. Часто развивается гиперплазия энтерохромаффинных клеток, выявляются микрокарциномы и гиперпластические полипы [10].

Гастрит данного типа склонен к ускоренному прогрессированию, особенно в стадиях тяжелого поражения и у больных старше 50 лет. Прогрессирование идет в 20 раз быстрее, чем в популяции [9].

Клинические проявления АИГ обнаруживаются, когда масса париетальных клеток падает ниже критической точки и желудок становится неспособным продуцировать в достаточных количествах соляную кислоту, пепсиногены и внутренний фактор. В развернутой стадии заболевания у большинства пациентов имеет место ахлоргидрия, но при наличии умеренного числа оставшихся париетальных клеток наблюдается гипохлоргидрия. У пациентов с атрофией кислотопродуцирующих желез и ахлоргидрией развивается гипергастринемия, выраженность которой коррелирует с тяжестью повреждения слизистой оболочки. Гибель главных клеток ведет к снижению содержания пепсина в желудочном соке и пепсиногенов в крови.

Жалобы больных АИГ обычно малоспецифичны. Пациенты жалуются на тяжесть в желудке, и его переполнение после приема пищи. Боль в области желудка встречается значительно реже. После еды возникает отрыжка воздухом, с течением времени у отрыжки появляется горький или тухлый привкус. Аппетит постепенно снижается; при выраженной атрофии слизистой оболочки и снижении секреторной функции желудка может возникнуть значительное похудение. Со стороны кишечника больного беспокоит урчание, бульканье в животе, может возникать запор, сменяющийся поносом. Иногда после приема пищи может возникать слабость, потливость, головокружение. С течением времени может развиваться гиповитаминоз А и С [8, 10].

У пациентов с развернутым АИГ может наблюдаться железодефицитная анемия. Гипохромная анемия (у 15% пациентов) может быть вызвана ахлоргидрией, так как соляная кислота важна для абсорбции негемового железа, составляющего две трети необходимого суточного количества железа у лиц, придерживающихся «западного типа питания» [10].

Пернициозная анемия является заболеванием, манифестирующим в пожилом возрасте при мегалобластной анемии и предполагающим начало заболевания за много лет до развития клинически значимой недостаточности кобаламина посредством аутоиммунных механизмов, направленных против париетальных клеток [26]. В связи с повышенной потребностью в железе в молодом возрасте и у половозрелых женщин дефицит железа может предшествовать дефициту кобаламина в течение многих лет до тех пор, пока не станет критичной потеря внутреннего фактора у тех больных,

у которых развивается типичная пернициозная анемия [10, 22, 25].

АИГ является фактором риска развития гиперпластических и аденоматозных полипов, карцином и эндокринных опухолей. Иногда значительная гипергастринемия приводит к гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток и карциномам желудка. Последние могут подвергаться обратному развитию после удаления G-клеток при антрумэктомии [4]. Множественные полипы, выявляемые у 20–40% пациентов с пернициозной анемией, располагаются преимущественно на широком основании и имеют небольшие размеры. Большинство из них — гиперпластические, однако могут содержать очаги дисплазии. Известно, что у больных пернициозной анемией риск развития рака желудка повышен в 3 раза, а карциномных опухолей желудка — в 13 раз. Трофическое воздействие гастрина может быть ответственно за эволюцию эндокринных клеток от гиперплазии до неоплазии [10].

При АИГ хроническая гипергастринемия стимулирует пролиферацию энтерохромаффинных клеток с развитием клеточной гиперплазии, дисплазии и желудочных карцином. Циркулирующий хромогранин А, являющийся маркером нейроэндокринных опухолей, отражает гистологическую степень поражения энтерохромаффинных клеток у пациентов с АИГ, однако специфичность метода слишком низка для дифференциации пациентов с желудочными карциномами [21].

Диагноз АИГ должен быть подтвержден комбинацией гистопатологических и серологических исследований. Должно быть выполнено по крайней мере по две биопсии из большой кривизны желудка и его антрального отдела. Сочетание тяжелого атрофического гастрита тела желудка (с хроническим воспалением, частичной или полной потерей массы париетальных клеток, кишечной и пилорической метаплазией) с интактной слизистой оболочкой антрального отдела желудка патогномично для АИГ [10].

АПК определяются методом иммунофлюоресцентного окрашивания цитоплазмы париетальных клеток желудка. Однако Karlsson и соавторы показали, что иммуноферментный метод определения антител к $H^+-K^+-ATPase$ в 10 раз более чувствителен, чем иммунофлюоресцентный, и обладает высокой специфичностью. Современные иммуноферментные наборы имеют чувствительность и специфичность 85–93% и 80–85% соответственно. АПК определяются у 60–90% больных АИГ и/или пернициозной анемией. Среди антител ко внутреннему фактору выделяют два типа: I тип блокирует связывание витамина B_{12} со внутренним фактором, таким образом препятствуя транспорту витамина B_{12} из желудка в место абсорбции в терминальном отделе слепой кишки. Антитела ко внутреннему фактору I типа встречаются у 70% больных пернициозной анемией. Аутоантитела II типа не влияют на транспорт витамина B_{12} ; их обнаруживают у 30–40% пациентов с пернициозной анемией [14].

Определение АПК считается оптимальным скрининговым тестом для АИГ и/или пернициозной анемии. Определение антител ко внутреннему фактору является резервной методикой для подтверждения диагноза, а также может быть использовано у лиц с наличием других антител, перекрестно реагирующих с АПК. Уровень витамина B_{12} не коррелирует с титрами аутоантител [19].

Гипергастринемия, выявляемая практически у всех пациентов, является результатом стимуляции гастринпродуцирующих G-клеток в условиях ахлоргидрии. Уровень гастрина



в сыворотке почти такой же высокий, как при синдроме Золлингера-Эллисона. Уровень гастрина в сыворотке при АИГ с ахлоргидрией или выраженной гипохлоргидрией повышается даже в отсутствие болезни Аддисона-Бирмера. Уровень гастрина сыворотки отрицательно коррелирует с кислотопродукцией и положительно — со степенью атрофии тела желудка и уровнем АПК. Низкая концентрации пепсиногена I (< 20 нг/мл), развивающаяся в результате гибели главных клеток, является чувствительным и специфичным индикатором атрофического гастрита [4, 14].

Этиопатогенетическая терапия АИГ не разработана. Стандартным заместительным лечением являются регулярные ежемесячные инъекции витамина B₁₂ в дозе 100 мкг для коррекции его дефицита. Наиболее частым режимом поддерживающей терапии являются инъекции B₁₂ по 1 000 мкг каждые 3 месяца [10]. Классическая схема лечения предполагает ежедневные внутримышечные инъекции витамина B₁₂ в дозе 100 мкг в течение 1 недели, с дальнейшим ежемесячным введением 100 мкг. В тяжелых случаях парентеральное введение 1000 мкг в день в течение 1 недели, с дальнейшим назначением 1000 мкг в неделю в течение 1 месяца, затем — ежемесячно внутримышечные инъекции 1000 мкг [14].

Доказано, что эрадикационная терапия у этой категории пациентов ассоциируется с уменьшением активности и выраженности гастрита и в 80% случаев обеспечивает отсутствие прогрессирования атрофии слизистой оболочки желудка при наблюдении на протяжении 2 лет. Таким образом, проведение эрадикации у пациентов с АИГ при наличии *H. pylori* является важным аспектом лечения этого заболевания. Кроме того, схема терапии АИГ должна включать лечение диспептического синдрома с применением в дебюте заболевания антисекреторных препаратов и прокинетиков. В комплекс лечения АИГ включают также обволакивающие лекарственные средства, а при формировании секреторной недостаточности используют средства заместительной терапии [7].

Таким образом, АИГ и пернициозная анемия представляют собой одну из наименее изученных и прогностически неблагоприятных проблем аутоиммунитета. Более того, их частота увеличивается в 3–5 раз у лиц с аутоиммунными поражениями других органов и систем. В клиническом отношении течение АИГ не имеет патогномоничных признаков и проявляется на поздних стадиях заболевания в виде гематологических и онкологических осложнений. Возможные негативные последствия заболевания обуславливают необходимость скрининга, периодического проведения гастроскопии и биопсии, ранней диагностики, профилактики и/или лечения. АПК являются достоверным и относительно ранним маркером АИГ, а также осложняющих его пернициозной и железодефицитной анемий. У таких больных также следует ежегодно определять уровни гастрина, железа, витамина B₁₂ и проводить развернутый анализ крови. Своевременное лечение пациентов с серопозитивностью по АПК и/или аутоиммунным гастритом способно улучшить прогноз. Понимание современных сведений об аутоиммунном гастрите является ключом к развитию новых терапевтических стратегий, варьирующих от восстановления толерантности к замедлению прогрессирования аутоиммунных процессов, что поможет сделать рациональный выбор в лечении аутоиммунной гастропатии.

Литература

1. Айзенбарт Д. Глава 49. Аутоиммунные полигланулярные синдромы// Эндокринология/ Под ред. Н. Лавин. — 1999. — Практика. — 1128 с.
2. Аутоиммунный гастрит у детей/ Звягин А.А., Почивалов А.В., Платонова В.А. и др.// Науч.-мед. вестн. ВГМА им. Н.Н. Бурденко. — Т. 1, № 2. — http://www.vsmu.ac.ru/publ/vest/N_2/Site/index_1.html3
3. Волюнец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей// Дет. гастроэнтерол. — 2005. — № 3. — С. 33–37.
4. Гастрит типа А (аутоиммунный гастрит)/ Биология и медицина. — <http://medbiol.ru/medbiol/har3/000dbde9.htm>.
5. Гастроэнтерология в вопросах и ответах. Глава 70. Эндокринные заболевания и желудочно-кишечный тракт. — <http://aorta.ru/gastroenteronlogos/070.shtml>.
6. О кальциевом гомеостазе. — <http://www.acugyn1.narod.ru/calcium.htm>.
7. Современный взгляд на проблему хронического гастрита: главная цель терапии — профилактика рака желудка// Здоров'я України. — 2009. — № 10. — С. 45.
8. Хронический аутоиммунный гастрит. — http://gastroenterology.eurodoctor.ru/autoimmune_gastritis.
9. Хронический гастрит. — http://dapamojnik.by.ru/patan/patan_1_4.shtml.
10. Хронический гастрит: диагностика и лечение/ Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др.// Фарматека. — 2009. — № 8. — С. 50–54.
11. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей/ Волюнец Г.В., Гаранжа Т.А., Сперанский А.И. и др.// Рус. мед. журн. Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2005. — Т. 13, № 18. — С. 1208–1214.
12. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction// Endocrine Reviews. — 2002. — Vol. 23, № 3. — P. 327–364.
13. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1// J. Clin. Endocrinol. & Metab. — 1998. — Vol. 83, № 4. — P. 1049–1055.
14. de Block C.E.M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review// J. Clin. Endocrinol. & Metab. — 2008. — Vol. 93, № 2. — P. 363–371.
15. Homing and adhesion molecules in autoimmune gastritis/ Barrett S.P., Riordon A., Toh B.H. et al.// J. Leukoc. Biol. — 2000. — Vol. 67. — P. 169–173.
16. Immunopathogenesis, loss of T cell tolerance and genetics of autoimmune gastritis/ van Driel I.R., Baxter A.G., Laurie K.L. et al.// Autoimmunity Reviews. — 2002. — Vol. 1, № 5. — P. 290–297.
17. Inhibitory effects of Helicobacter pylori infection on murine autoimmune gastritis/ Ohana M., Okazaki K., Oshima C. et al.// Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1102–1110.
18. Kahaly G. J. Polyglandular autoimmune syndromes// Eur. J. of Endocrinology. — 2009. — Vol. 161. — P. 11–20.
19. Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia/ Khan S., Del-Duca C., Fenton E. et al.// J. Clin. Pathol. — 2009. — Vol. 62. — P. 439–441.
20. Pathogenic Effector T Cell Enrichment Overcomes Regulatory T Cell Control and Generates Autoimmune Gastritis/ Monteiro J.P., Farache J., Mercadante A.C. et al.// The J. of Immunology. — 2008. — Vol. 181. — P. 5895–5903.
21. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids/ Peracchi M., Gebbia C., Basilisco G. et al.// Eur. J. of Endocrinology. — 2005. — Vol. 152. — P. 443–448.
22. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia/ Hershko C., Hoffbrand A.V., Keret D. et al.// Haematologica. — 2005. — Vol. 90, № 5. — P. 585–595.
23. Syndrome pluriglandular autoimmune. Revision/ Molina M.J., Guillen Ponce G.C., Guirado Risueno M. et al.// An. Med. Interna (Madrid). — 2007. — Vol. 24, № 9. — P. 445–452.

Полный список литературы, включающий 27 пунктов, находится в редакции.

Т.В. Ермолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов, В.В. Олейник*,
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова;
*Санкт-Петербургская городская многопрофильная больница № 2

Изучение эффективности L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени

В последние годы наблюдается увеличение количества пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) за счет вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитов. Соответственно, увеличивается число операций, выполняемых на фоне заболеваний печени, возрастает и риск послеоперационных осложнений, вызванных печеночной недостаточностью. Как ни парадоксально, но научно-технические достижения в хирургии, связанные с использованием современной аппаратуры и новых медикаментов, привели, с одной стороны, к возможности проведения сложных хирургических манипуляций, с другой — к увеличению продолжительности оперативных вмешательств (например, продолжительность гастростомопластики составляет 7–9 часов). Несомненно, это находит свое отражение в развитии послеоперационных осложнений, обусловленных морфофункциональной недостаточностью печени, что вызывает определенные трудности у хирургов и терапевтов. При проведении оперативного вмешательства у пациента, страдающего хроническим гепатитом, повреждающее действие на печень связано как со стрессорным воздействием самих операций, побочным действием наркотических средств (тиопентал натрия, фторотан, закись азота, диприван), антибиотиков, так и с характером и длительностью оперативного вмешательства. Это предполагает возможное развитие таких печеночных осложнений, как повышение активности воспалительного процесса и холестаза, а также нарастание печеночной недостаточности с развитием прекомы и печеночной комы.

По мнению ряда авторов [1, 4, 7], основными разрешающими факторами печеночной недостаточности являются: хирургические операции, употребление лекарственных средств, оказывающих гепатотоксическое и церебротоксическое действие (седативные, антибиотики, анальгетики), наркоз, желудочно-кишечные кровотечения, шок, инфекции и т.д. При оперативном лечении увеличивается поступление из системной циркуляции в печень экзо- и эндотоксинов, которые взаимодействуют с клетками эндотелиальной выстилки синусоидов (эндотелиоциты, клетки Купфера, липоциты, Pit-клетки). Результатом взаимодействия является снижение тока крови за счет

предкапиллярной констрикции вследствие увеличения выработки гладкомышечного альфа-актина [9, 11, 14]. Одновременно увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, высвобождение большого количества перекиси водорода и активных радикалов кислорода. Запускаются процессы свободнорадикального действия гепатоцитов на клеточные мембраны, что способствует нарушению их целостности и проявляется цитолитическим синдромом. Одновременно активизирующее действие цитокинов обуславливает повышение прокоагулянтной активности эндотелия и внутрисосудистой гиперкоагуляции, которая усугубляет процессы нарушения внутрипеченочной гемодинамики [2, 8]. В ряде случаев в результате тяжелого нарушения центральной и портальной гемодинамики в послеоперационный период формируется «ишемический» гепатит.

В различных хирургических отделениях Санкт-Петербургской городской многопрофильной больницы № 2 проводятся длительные и сложные операции в области кардиохирургии, сосудистой хирургии, нейрохирургии, урологии, общей хирургии. В отделении общей хирургии, где в основном осуществляются плановые абдоминальные вмешательства, доля хронических заболеваний печени еще выше. Ситуация усугубляется тем, что при определенных условиях, когда есть жизненные показания к операции (рак органов пищеварительного канала, поджелудочной железы, декомпенсированный рубцовый стеноз пилорoduodenальной зоны, кровотечения, панкреонекроз, острая задержка мочи, экстренные кардиохирургические операции) оперативные вмешательства проводятся как у больных при наличии печеночной активности, так и в цирротической стадии заболевания.

Однако в настоящее время эффективных схем профилактики и четких рекомендаций на этапе предоперационной подготовки пациентов с хроническими заболеваниями печени практически не существует или они носят общий рекомендательный характер. Применяемые препараты базисной терапии малоэффективны. Следовательно, разработка подходов по профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени является крайне актуальной.

Эффективен при

- циррозах
- гепатитах
- жировой дистрофии
- токсических поражениях печени



ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ



PC № UA003910101 от 14.11.2003, № UA003910201 от 27.11.2003



Эксклюзивный представитель в Украине
- Представительство "Alpen Pharma",
Швейцария, тел.: (044) 431-8-431
Alpen Pharma GmbH



Производитель:
"Мерц Фарма Гибх и Ко. КГаА"
D-60318 Франкфурт-на-Майне.

Гепат-Мерц®
L-орнитин-L-аспартат

Известно, что L-орнитин-L-аспартат на протяжении многих лет успешно применяется при лечении заболеваний печени. Уже с 1960–1970-х годов показано, что препарат способствует снижению концентрации аммиака благодаря усилению синтеза мочевины (на 80%) и глутамина [10, 15, 17], уменьшая проявления печеночной энцефалопатии [3, 4, 6, 18, 19]. На фоне приема L-орнитин-L-аспартата отмечается снижение печеночных энзимов, указывающих на воспалительную активность, увеличивается синтез протеинов [13, 16]. В исследованиях на животных показано, что предшествующее введение орнитин-аспартата предотвращает гипераммониемию, экспериментально развивающуюся после эфирного наркоза [11, 12]. Рядом клиницистов было отмечено, что при остром токсическом поражении печени использование L-орнитин-L-аспартата приводило к стремительной нормализации клинико-лабораторных показателей, которую нельзя было объяснить только вышеуказанным фармакологическим действием препарата. По нашему мнению, подобный эффект возможен только при условии нормализации портوپеченочной гемодинамики.

Учитывая вышесказанное, мы посчитали перспективным использование L-орнитин-L-аспартата (препарат Гепа-Мерц фирмы «Мерц», Германия) не только для лечения гепатопеченочной энцефалопатии, но и для предоперационной подготовки пациентов с хроническими заболеваниями печени с целью коррекции исходных нарушений функции печени и профилактики печеночных осложнений после оперативного вмешательства.

Целью исследования было изучить эффективность препарата Гепа-Мерц в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы

Нами было обследовано 20 больных, объединенных в общую группу (11 мужчин, 9 женщин), средний возраст которых составил $42,3 \pm 8,3$ года. Исследуемые лица были больны хроническим гепатитом различной этиологии (у 3 пациентов — алкогольный гепатит, у 4 — хронический вирусный гепатит В вне репликации, у 1 — хронический вирусный гепатит В и алкогольный, цирротическая стадия, у 1 — хронический вирусный гепатит С в фазе репликации, алкогольный, лекарственный, цирротическая стадия, у 1 — хронический вирусный гепатит С в фазе репликации, у 2 — хронический вирусный гепатит С, нерепликативная фаза, у 2 — первичный билиарный цирроз, цирротическая стадия, у 3 — хронический криптогенный гепатит, у 3 — «реактивный» гепатит на фоне механической желтухи). Из них по активности: у 9 пациентов — минимальная степень, у 6 — средняя степень, у 5 участников не было признаков биохимической активности процесса. Диагноз заболевания печени был подтвержден клинико-биохимическими, иммунологическими, вирусологическими и молекулярно-генетическими исследованиями, проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости, по показаниям — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Оценку портوپеченочного кровотока осуществляли методом полигепатографии (ПГГ) [5]. Кроме того, 15 пациентам проводился психометрический анализ (тест связи чисел). Нарушения портوپеченочной гемодинамики по данным ПГГ характеризовались развитием пресинусоидальной гипертензии с формированием функциональной портальной гипертензии у 5 больных, развитием пре- и постсинусоидальной гипертензии с

формированием функциональной портальной гипертензии — у 6, пре- и постсинусоидальной гипертензии со стойкой портальной гипертензией — у 9, из которых у 3 исследуемых выявлены признаки легочной гипертензии. По тесту связывания чисел проявления латентной печеночной энцефалопатии выявлены у 5 больных, энцефалопатии I степени — у 3 пациентов, у 7 исследуемых признаков печеночной энцефалопатии выявлено не было.

Данным больным проводились операции различного плана: резекции толстого кишечника, поджелудочной железы, желудка (по поводу онкологии), лобэктомия (рак легкого), холецистэктомия, протезирование клапанов и аортокоронарное шунтирование. При оперативных вмешательствах использовались следующие лекарственные препараты — диприван, тиопентал натрия, закись азота, фторотан, а также миорелаксанты, антибиотики, седативные препараты, анальгетики.

L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) назначали в виде гранулята по 1 пакету (5 г) 3 раза в день за 4–10 дней до операции и в течение 7–10 дней после вмешательства. Пациенты с наличием цитолитического синдрома и/или признаками печеночной энцефалопатии получали препарат внутривенно капельно в дозе 2 ампулы (10 г) ежедневно в течение 5–7 дней до операции. До и после курса лечения L-орнитин-L-аспартатом проводилась сравнительная оценка клинико-биохимических данных, ПГГ и результатов теста связи чисел. Контрольную группу составили 10 больных, подобные изучаемой группе по планируемому оперативному лечению и сопутствующей патологии печени, получавшие базисную терапию (антиоксиданты, поливитамины, полиферментные препараты и т.д.) без применения L-орнитин-L-аспартата.

Результаты исследования

Установлено, что у всех больных, у которых до операции были выявлены признаки клинико-биохимической активности и печеночной энцефалопатии, на фоне терапии L-орнитин-L-аспартатом (Гепа-Мерц) происходило уменьшение выраженности астеновегетативного и диспепсического синдромов, эмоциональной лабильности и нормализация ритма сна, в то время как в контрольной группе положительная динамика была лишь у 40% больных. Время, необходимое для выполнения теста связи чисел на цифровую последовательность, у больных, получавших L-орнитин-L-аспартат уменьшилось с 52,0 до 37,0 с ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения — с 49,0 до 45,0 с ($p > 0,05$). Уменьшение клинических проявлений заболевания происходило на фоне нормализации клинико-лабораторных показателей. Наиболее значимые изменения касались показателей цитолитического (АлАт, $p < 0,05$; АсАт, $p < 0,05$) и холестатического синдромов (снижение активности щелочной фосфатазы, $p < 0,05$; уровня билирубина, $p < 0,05$), улучшения белково-синтетической функции печени (увеличение уровня альбумина, $p < 0,05$; протромбинового индекса, $p < 0,05$).

По данным полигепатографии в конце курса приема L-орнитин-L-аспартата у всех исследуемых основной группы, независимо от типа нарушений портوپеченочной гемодинамики, определяемой этиологией и стадией заболевания, отмечены признаки ее улучшения. Улучшение портوپеченочной гемодинамики характеризовалось увеличением кровенаполнения печени, на фоне которого независимо от исходного типа реографических кривых происходила тенденция к нормализации их формы,



Рис. 1. Реографическая кривая в области левой доли печени больного, страдающего хроническим вирусным гепатитом В

Примечание: 1 — до терапии L-орнитин-L-аспаратом (Гепе-Мерц); 2 — после 7 дней терапии L-орнитин-L-аспаратом (Гепе-Мерц) в дозе 10 г в сутки внутривенно капельно.



Рис. 2. Реографическая кривая в области левой доли печени больного, страдающего алкогольным поражением печени

Примечание: 1 — до терапии L-орнитин-L-аспаратом (Гепе-Мерц); 2 — после 5 дней терапии L-орнитин-L-аспаратом (Гепе-Мерц) в дозе 10 г в сутки внутривенно капельно.

свидетельствующая об улучшении соотношения артериовенозного притока и венозного оттока, имеющих большое значение в гемодинамике печени (рис. 1, 2).

Важно отметить, что в послеоперационный период в группе больных ХЗП, получавших L-орнитин-L-аспарат, признаков нарастания печеночной энцефалопатии по тесту связи чисел не наблюдалось. При проведении контрольных исследований на 3–5-е сутки после операции клинико-биохимические показатели не ухудшились, а у 6 больных отмечено снижение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

В группе больных без применения в послеоперационный период L-орнитин-L-аспартата в 80% случаев происходило развитие таких печеночных осложнений, как повышение активности воспалительного процесса и холестаз. У всех исследуемых отмечено нарастание печеночной энцефалопатии, оцениваемой нами по тесту связи чисел, с 45,0 до 56,0 с ($p > 0,05$).

Выводы

Таким образом, полученные нами предварительные результаты применения L-орнитин-L-аспартата у больных ХЗП показывают, что этот препарат положительно влияет на портальнопеченочную гемодинамику, способствует нормализации биохимических показателей (уменьшение цитолитического, холестатического синдромов, усиление белково-синтетической функции печени), а также уменьшает проявления печеночной энцефалопатии. По всей видимости, за счет этих патогенетических механизмов раннее включение L-орнитин-L-аспартата в схемы лечения больных ХЗП значительно уменьшает риск послеоперационных осложнений у данной категории пациентов. Изучение эффективности применения L-орнитин-L-аспартата

(Гепе-Мерц) демонстрирует целесообразность и перспективность применения препарата в предоперационный и послеоперационный периоды у больных хроническими заболеваниями печени с целью профилактики послеоперационных осложнений.

Литература

1. Буевров А.О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности. В метод. рек.: Лечение циррозов печени/ Под ред. В.Т. Ивашкина. — М., 2003. — С. 2–15.
2. Ермолов С.Ю., Радченко В.Г., Шабров А.В. и др. Дисфункция эндотелия печеночных гемокапилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний печени // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция/ Под ред. Н.Н. Петришева. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С. 69–82.
3. Лопаткина Т.Н., Наместников Е.В. L-орнитин-L-аспарат в комплексной терапии порто-системной энцефалопатии // Сателлитный симпозиум «Заболевания печени и печеночная энцефалопатия». — 2002. — С. 3.
4. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии препаратом Гепе-Мерц // Сателлитный симпозиум «Заболевания печени и печеночная энцефалопатия». — 2002. — С. 1–2.
5. Радченко В.Г., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л. и др. Полигепатография. — СПб: Нео, 2002. — 64 с.
6. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Печеночная энцефалопатия. Пособ. для врачей. — СПб: СПбГМА, 2001. — 32 с.
7. Carroll M. et al. Diseases of the Liver and Biliary Tract// Standardization of Nomenclature, Diagnostic Criteria, and Prognosis. — 1996. — P. 343.
8. Clemens M.G., Zhang J.X. Regulation of sinusoidal perfusion: In vivo methodology and control by endothelins// Semin Liver Dis. — 1999. — P. 383–396.
9. Eakes A.T., Howard K.M., Miller J.E. et al. Endothelin-1 production by hepatic endothelial cells: Characterization and augmentation by endotoxin exposure// Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272. — P. 605–611.
10. Gebhardt R., Beckers G., Gaunits F. et al. Treatment of cirrhotic rats with L-ornithine-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 283. — P. 1–6.
11. Haussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver// Eur. J. Biochem. — 1983. — Vol. 133. — P. 269–274.
12. Henglein-Otterman D. Der Einfluss von Ornithin-Aspartat auf die experimentell erzeugte Hyperammonämie// Ther. Gegenw. — 1976. — Vol. 115. — P. 1504–1508.
13. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени// Мед. мир. — 2001. — № 7–8.
14. Kawada N., Tran-Thi T.A., Klein H. et al. The contraction of hepatic stellate cells stimulated with vasoactive substances// Eur. J. Biochem. — 1993. — Vol. 213. — P. 815–823.
15. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study// Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 1351–1360.
16. Reynolds N., Downie S., Smith K. et al. Treatment with L-ornithine-L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis// J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30 (Suppl. 1): abstract.
17. Rees C.J., Oppong K., Mardin H.A. et al. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial// GUT. — 2000. — Vol. 47. — P. 571–574.
18. Rose C., Michalak A., Pannunzio P. et al. Ornithine-L-Aspartate in experimental portalsystemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action// Metab. Brain Dis. — 1998. — Vol. 13. — P. 147–157.
19. Stauch S., Kircheis G., Adier G. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study// J. Hepatol. — 1998. — Vol. 28. — P. 856–864.

Микроскопический и ишемический колит: трудности диагностики и терапии

Хронические воспалительные заболевания кишечника являются одним из наиболее сложных разделов современной гастроэнтерологии. Наряду с инфекционными колитами, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона в последние годы возрастает распространенность прежде редко встречающихся заболеваний толстой кишки, в частности — микроскопического колита, ишемической болезни кишечника.

Микроскопический колит относится к особой форме хронических воспалительных заболеваний кишечника. Данный вид колита диагностируется в случаях наличия у больного водянистой диареи и схваткообразной боли в животе при нормальной рентгенологической и эндоскопической картине толстой кишки, при этом воспалительные признаки обнаруживаются лишь при гистологическом исследовании последней.

В настоящее время различают два варианта микроскопического колита: лимфоцитарный и коллагеновый. Коллагеновый колит был впервые описан С.Г. Lindstrom в 1976 г., а лимфоцитарный — А. Read и соавторами в 1980 г.

Лимфоцитарный колит

К характерным признакам лимфоцитарного колита относят дистрофию эпителиоцитов, выраженную лимфоплазмочитарную инфильтрацию поверхностного эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. В отличие от гистологической картины здоровых людей, больных острым бактериальным или язвенным колитом, у которых на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки приходится 4,4–5,2 лимфоцита, при лимфоцитарном колите число межэпителиальных лимфоцитов составляет не менее 24 на 100 эпителиальных клеток. При этом лимфоциты распределяются не равномерно, а отдельными группами, скапливаясь преимущественно в восходящем отделе ободочной и куполе слепой кишки. В собственной пластинке слизистой оболочки увеличивается число эозинофилов, содержание нейтрофильных гранулоцитов изменяется незначительно. В отдельных участках слизистой оболочки толстой кишки отмечается уплощение и слущивание эпителия, а также исчезновение крипт.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез лимфоцитарного колита неизвестны. Некоторые авторы предполагают связь этого заболевания с пищевой аллергией. V. Verkarrel и соавторы (2003) обнаружили лимфоцитарный колит у 6 из 11 больных рефрактерной целиакией, а также у 2 из 3 больных леченной целиакией. При иммунофенотипическом исследовании у больных рефрактерной целиакией авторы находили моноклональные межэпителиальные лимфоциты в эпителии слизистой оболочки не только тонкой кишки, но и желудка, и толстой кишки. Тем не менее, прямая связь лимфоцитарного колита с повышенной чувствительностью к глютену не подтверждается данными серологических исследований и результатами применения аглютеновой диеты.

Предполагается аутоиммунное происхождение лимфоцитарного колита. Основанием к этому служит сочетание данного заболевания с аутоиммунным тиреоидитом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, идиопатическим фиброзом легких, пернициозной анемией, ревматоидным артритом, увеитом, синдромом Шегрена. В пользу аутоиммунного генеза развития лимфоцитарного колита свидетельствует наличие в сыворотке крови больных антиядерных и антимикросомальных антител, а также повышенная частота выявления антигена гистосовместимости HLA-A1 и более низкая частота обнаружения HLA-A3. По данным ряда авторов, провоцирующую роль в возникновении лимфоцитарного колита, по-видимому, играют некоторые лекарственные препараты, в частности — ранитидин и карбамазепин.

Клиническая картина

Заболеваемость лимфоцитарным колитом составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения в год [14], распространенность по данным F. Fernandez-Banares (2005) — 3,7–9,8 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание встречается у лиц пожилого возраста старше 50 лет, одинаково часто выявляется у мужчин и женщин. Согласно данным пятилетнего популяционного исследования, проведенного в Италии (Fernandes F. и соавт., 1999), частота лимфоцитарного колита в 3 раза выше частоты коллагенового колита. С высокой долей вероятности данная патология должна



рассматриваться как одна из главных причин развития водной диареи у пожилых женщин.

Клинически заболевание проявляется учащенным обильным жидким стулом до 4–6 раз в сутки, иногда сопровождающимся схваткообразной болью в животе. Диарея носит интермиттирующий характер, возможны длительные эпизоды спонтанной ремиссии. У пациентов снижается масса тела, в то же время крайне редко наблюдается синдром мальабсорбции с развитием гипоальбуминемии и анемии. Клинические симптомы заболевания могут существовать в течение нескольких лет до установления правильного диагноза. При длительном течении в единичных случаях лимфоцитарный колит трансформируется в коллагеновый.

Диагностика

Диагноз микроскопического колита можно предположить при наличии у больного водянистой диареи, продолжающейся свыше 4 недель. При лабораторном обследовании каких-либо существенных отклонений от нормальных значений не наблюдается, за исключением незначительного повышения скорости оседания эритроцитов. Эндоскопическая и рентгенологическая картина толстой кишки также остается нормальной. Для постановки точного диагноза необходимо проведение биопсии слизистой оболочки. При этом важно брать биоптаты из слизистой оболочки не только сигмовидной ободочной кишки, но и из проксимальных отделов толстой кишки, поскольку свойственные лимфоцитарному колиту гистологические изменения часто выявляются именно в указанных отделах.

Коллагеновый колит

Причиной развития коллагенового колита является ненормальное связывание белка коллагена. Этот вид колита характеризуется атрофией поверхностного эпителия и наличием субэпителиально расположенного слоя коллагеновых волокон III типа и фибронектина, толщиной от 10 до 100 мкм. В норме толщина субэпителиального слоя коллагена составляет от 2 до 5 мкм и представлена преимущественно коллагеном IV типа. При коллагеновом колите могут отмечаться участки повреждения эпителия слизистой оболочки с лимфоцитарной инфильтрацией. Такая инфильтрация сопровождается уплощением или уменьшением площади поверхности эпителиальных клеток. Кроме того, деформированные или воспаленные крипты, которые обнаруживаются при язвенном колите, при коллагенозном колите отсутствуют. Не наблюдается также истощение бокаловидных клеток, часть воспалительного инфильтрата может быть представлена эозинофилами.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез коллагенового колита до настоящего времени не выяснены. Предполагается, что антигенное раздражение, исходящее из просвета кишечника (микроорганизмы, токсины, лекарственные средства, желчные кислоты), запускает иммунное воспаление, проявляющееся инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами с последующим субэпителиальным отложением коллагеновых волокон [1, 6]. Поскольку коллаген III типа образуется, прежде всего, при регенерации, высказывается предположение, что его повышенная продукция является следствием нарушения функции фибробластов в ответ на действие неизвестного раздражителя. В качестве раздражителя могут выступать нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП), длительный прием которых предшествует развитию заболевания более чем у половины больных. При этом с момента начала приема НПВП до возникновения диареи проходит в среднем около 5 лет. Описан случай развития коллагенового колита после приема симвастатина. Факторами риска являются курение и применение определенных препаратов, в частности, H₂-гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы. Данные о том, способствует ли инфекция развитию данного заболевания, остаются противоречивыми. В ряде случаев инфекционная гипотеза подтверждается эффективным применением антибиотиков. Обсуждается патогенетическая роль *Clostridium difficile* в формировании коллагенозного колита [17, 18]. В последние годы было показано, что у больных коллагенозным колитом повышается титр антител к *Yersinia enterocolitica*. В частности, в исследованиях J. Bohg и соавторов (2002) отмечено, что антитела к иерсиниям выявляют у больных коллагенозным колитом достоверно чаще, чем у здоровых лиц контрольной группы (соответственно у 9 из 32 и 1 из 17; $p = -0,0078$). S. Miehke и соавторы (2003) обнаружили антитела к иерсиниям класса IgA у 82,3%, а IgG — у 73,4% больных коллагенозным колитом. Однако, поскольку при микробиологических исследованиях кала, проведенных у всех больных, не удалось получить культуру микроорганизмов, что подтверждало бы персистенцию иерсиниозной инфекции, ее роль в развитии коллагенозного колита пока еще остается недостаточно ясной. С другой стороны, выявлено, что в некоторых семьях коллагенозный колит развивается чаще, что свидетельствует о возможной роли генетических факторов в развитии данной патологии.

Аутоиммунный характер развития коллагенового колита подтверждается нередким сочетанием его с синдромом Шегрена, со спру, сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, псориазом, синдромом Рейно.

Клиническая картина

Распространенность коллагенового колита составляет 10–15,7 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 0,6–2,3 случая на 100 тыс. в год [16]. В скандинавских странах частота коллагенозного колита достигает 4,9 на 100 тыс. населения. Эти цифры постоянно растут на протяжении уже многих лет. Остается неясным, повышается ли собственно распространенность заболевания или по мере увеличения настороженности со стороны врачей улучшается его диагностика (F. Fernandez-Banares, 2005). Как правило, коллагеновый колит обнаруживают у пациентов среднего или пожилого возраста, хотя описаны случаи заболевания и у детей. Заболевание у женщин встречается в 10–20 раз чаще, чем у мужчин. В анамнезе у больных отмечается диарея, как правило — объемная (до 4 л в сутки) и водянистая, возникает обычно в ночное время и носит интермиттирующий характер. Установлено, что у пациентов с коллагенозным колитом нарушено всасывание воды и электролитов в толстой кишке, что предположительно и является причиной возникновения водянистой диареи в большом количестве случаев. Ранее предполагалось наличие связи между частотой и объемом испражнений и толщиной и распространенностью коллагенового слоя. Последние исследования показали, что тяжесть диареи обуславливается не толщиной коллагенового слоя, а выраженностью воспаления. Примесь крови и слизи в кале наблюдается редко.

Более чем у половины больных диарейный синдром сопровождается болью в животе спастического характера, иногда — тошнотой и рвотой, снижением массы тела. У 10% пациентов отмечаются воспалительные изменения суставов в виде моно- или полиартрита с поражением лучезапястных суставов и суставов кисти.

Чаще всего коллагеновый колит имеет доброкачественное течение и благоприятный прогноз. Лишь у пациентов со множественными внекишечными аутоиммунными проявлениями возможен неблагоприятный исход. В остальных случаях, несмотря на длительное течение, симптоматика нередко исчезает спонтанно. Связь между коллагеновым колитом и раком толстой кишки не выявлена.

Диагностика

Диагноз коллагенового колита основывается на результатах гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. При этом в биоптатах обнаруживаются утолщенные субэпителиальные коллагеновые волокна толщиной до 10 мкм, воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке. Микроскопические изменения при данном заболевании очень сходны с таковыми при лимфоцитарном колите, за исключением отложения тяжелой коллагена. Было высказано предположение, что эти два заболевания являются двумя последовательными проявлениями одного и того же состояния, так как в описанных случаях коллагеновый компонент возникал и развивался, в то время как воспалительный — оставался неизменным. Коллагеновый колит часто распространяется небольшими островками, поражая любой участок ободочной кишки или терминального отдела подвздошной кишки. Таким образом, нельзя абсолютно точно поставить диагноз до тех пор, пока не будет выполнена колоноскопия с мультицентричным забором ткани для гистологического исследования, вплоть до слепой и восходящего отдела ободочной кишки.

Результаты физического исследования, данные ирригоскопии и колоноскопии, как правило, не отличаются от нормы. Часто наблюдается необъяснимое, длительное увеличение скорости оседания эритроцитов. В копрограмме у 50% больных микроскопическим колитом выявляют стеаторею и повышение количества лейкоцитов в кале.

Лечение

Подходы к лечению лимфоцитарного и коллагенового колита идентичны [6]. В первую очередь, следует отменить больному лекарственные препараты, которые могли спровоцировать развитие микроскопического колита, в частности — НПВП, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы, статины, карбамазепин. Проводится коррекция диеты с исключением из рациона продуктов, способствующих усилению перистальтики толстой кишки (крепкий кофе, шоколад, жирные сорта мяса и рыбы, копченые продукты, свежие овощи и фрукты, сдоба, изделия с кремом, концентрированные соки, алкоголь, холодные и газированные напитки, кулинарные жиры, изделия из пшеничной, перловой, ячменной крупы, цельное молоко, кислый творог, жирная сметана, мороженое).

Используются немедикаментозные фитотерапевтические методы лечения. Рекомендуются отвары растений, содержащих дубильные вещества: кровохлебки корневище и корень (иван-чай) применяют по 1 столовой ложке 5–6 раз в день, лапчатки корневища — по 1 столовой ложке 3 раза в день,

черемухи плоды — по полстакана 2–3 раза в день, настой соплодий ольхи (1:20) — по 1 столовой ложке 3–4 раза в день, отвар плодов черники или коры дуба — по 2 столовые ложки 3 раза в день.

Касательно медикаментозной терапии, в настоящее время базисным препаратом для коррекции микроскопических колитов, эффективность которого оправдана с позиций доказательной медицины, является топический стероид будесонид. Он легко проникает через клеточные мембраны, высвобождается в подвздошной кишке, быстро подвергается метаболизму в печени и становится биологически неактивным. Преимуществом будесонида (буденофалька) является его максимальная концентрация в очаге воспаления, в слизистой оболочке толстой кишки, а также отсутствие его системного действия, что обуславливает минимальное количество побочных эффектов. При коллагенозных колитах буденофальк назначают внутрь в дозе 9 мг (3 раза по 3 мг) в сутки до достижения ремиссии.

В рамках трех плацебо-контролируемых исследований [8, 13, 15], в которых приняли участие 94 пациента, показано, что будесонид является высокоэффективным препаратом для лечения коллагенозного колита. Самое крупное из этих исследований охватывало 51 пациента с гистологически подтвержденным коллагеновым колитом, которых в течение 6 недель лечили будесонидом в дозе 9 мг в сутки или плацебо. В группе, принимавшей будесонид, клинической ремиссии достигли 87% пациентов, в то время как в группе, принимавшей плацебо, — всего 14%. Гистологическое улучшение достигнуто в 61 и 4,5% случаев соответственно. Данные мета-анализа выявили клиническое улучшение у 81% пациентов с улучшением гистологических показателей у 72% [10]. Эти данные недавно были подтверждены анализом Cochrane [9]. Предварительное исследование, контролируемое плацебо, лимфоцитарного колита дало такие же положительные результаты с уровнем клинической ремиссии через 5 недель 86 и 47%.

Эффективность будесонида доказана не только для лечения обострений микроскопических колитов, но и для поддержания клинической ремиссии коллагенозного колита. В ходе рандомизированного исследования, контролируемого плацебо (O. Bonderup и соавт., 2009), в котором приняли участие 42 пациента с гистологически подтвержденным коллагенозным колитом, клинически проявляющимся диареей более 3 раз в сутки, в течение 6 недель назначали будесонид перорально в дозе 9 мг в сутки. В дальнейшем больных, достигших ремиссии, рандомизировали на 2 группы по 17 человек: больным основной группы в течение 24 недель проводили поддерживающую терапию будесонидом в дозе 6 мг в сутки, пациенты второй группы получали плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что поддерживающая терапия будесонидом позволила сохранить состояние клинической ремиссии у 76,5% больных, прием плацебо — лишь у 12% ($p < 0,001$). Через 48 недель (по окончании периода последующего наблюдения, когда пациенты обеих групп не принимали никаких препаратов) этот показатель составил 23,5 и 12% соответственно. Также было продемонстрировано, что длительное применение будесонида у пациентов, страдающих коллагенозным колитом, характеризуется хорошей переносимостью. Таким образом, будесонид может рассматриваться в качестве препарата первой линии для лечения коллагенозного колита.

При сохраняющейся диарее на фоне вышеперечисленной терапии хорошего эффекта можно достичь с помощью применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты



(5-АСА), например месалазина. Препараты 5-АСК уменьшают активность воспалительного процесса, ингибируя синтез метаболитов арахидоновой кислоты, активность нейтрофильной липоксигеназы. Они также тормозят миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов. Иммуномодуляторное действие 5-АСК проявляется и в подавлении секреции лимфоцитами иммуноглобулинов. Месалазин (салофальк, пентаса и др.) назначают в дозе 1,5–4 г в сутки в течение 1–2 месяцев до достижения клинического эффекта, после чего продолжают поддерживающую терапию еще на 2–3 месяца с постепенным снижением суточной дозы вплоть до полной отмены.

В качестве симптоматической терапии при минимальной выраженности клинической симптоматики достаточно хороший эффект достигается с помощью назначения антидиарейных препаратов, например, лоперамида в дозе 2–4 мг внутрь однократно с последующим приемом по 2 мг после каждого акта дефекации, не превышая суточную дозу — 16 мг, а также дополнительное назначение энтеросорбентов (холестирамин, полифепан, энтеросгель). Эти препараты способствуют связыванию желчных кислот и бактериальных токсинов в толстом кишечнике, которые могут участвовать в патогенезе диареи. Холестирамин назначают в дозе 4 г (1 пакетик) 1–3 раза в сутки перед едой, энтеросгель — по 1 столовой ложке 3 раза в день через 2 часа после приема пищи.

Хороший эффект в коррекции легких форм микроскопического колита достигается при назначении вяжущих и обволакивающих средств, обладающих антидиарейным, противовоспалительным и антибактериальным действием: препаратов висмута, смекты, таннальбина. Доза висмута субсалицилата составляет 0,35 г внутрь 3 раза в сутки, смекты — по 1 пакету 3–4 раза в день перед едой. Продолжительность терапии — до 2 месяцев.

В случаях, когда заболевание имело острое начало, сопровождалось повышением количества лейкоцитов в кале и увеличением скорости оседания эритроцитов, возможно применение антибактериальных препаратов: метронидазола по 500 мг внутрь 3 раза в день, ципрофлоксацина по 500 мг внутрь 2 раза в сутки, тетрациклина по 200 мг внутрь 4 раза в сутки.

При выраженной клинической активности, а также при отсутствии эффекта от лечения топическими стероидами и препаратами 5-АСК показано применение преднизолона. Начальная доза составляет обычно 30–40 мг в сутки. Через 4–6 недель лечения при достижении ремиссии дозу постепенно снижают в течение 8 недель (на 5 мг в неделю) до достижения поддерживающей дозы 5–10 мг в сутки или полной отмены с переходом на препараты 5-АСК. Длительность приема системных стероидов ограничивают системные побочные проявления, а также малая эффективность в поддержании клинической ремиссии.

В качестве нового направления терапии микроскопических колитов изучается возможность применения пробиотиков, в частности штамма *E.coli Nissle 1917*. В пилотном исследовании, проведенном А. Tromm (2004), на 14 больных коллагенозным колитом, получавшим 100 мг *E. coli Nissle 1917* два раза в день, получены следующие результаты: у 11 больных (78,6%) на фоне терапии отмечалось достоверное уменьшение частоты стула, тогда как 3 пациента (21,4%) не ответили на лечение. Частота стула уменьшилась с $7,6 \pm 4,8$ до $3,7 \pm 5,8$ в день ($p = 0,0034$). Эти результаты послужили основанием для проведения контролируемых исследований, которые продолжаются в настоящее время.

По данным пилотного исследования Madisch и соавторов (2005) попытки применения экстракта *Boswellia serrata* (ладана) у больных коллагенозным колитом не подтвердили эффективность этого препарата.

В случаях рефрактерного течения коллагенового и лимфоцитарного колита проводится хирургическое лечение — наложение илеостомы, которое позволяет достичь клинической и гистологической ремиссии у данной категории больных.

Ишемический колит

Ишемический колит — особая форма заболевания толстой кишки, возникающая вследствие нарушения кровотока в системе мезентериальных артерий. В 1966 г. А. Martson впервые предложил термин «ишемический колит», описал клиническую картину, изучил этиологические факторы развития заболевания, а также разработал его классификацию.

Этиология и патогенез

Причиной ишемической болезни кишечника является острая или хроническая недостаточность кровоснабжения в отдельных участках или во всех отделах толстой кишки. Наиболее уязвимой зоной поражения при ишемическом колите является селезеночная кривизна ободочной кишки и левый изгиб сигмовидной кишки, так как в этой зоне осуществляется соединение коллатералей между системой верхней и нижней брыжеечных артерий [2, 4]. По данным L.M. Thomas (1972), селезеночный изгиб толстой кишки вовлекается в процесс при ишемических нарушениях в 80% случаев.

Снижение кровотока толстой кишки может быть обусловлено органическими, функциональными и комбинированными причинами. Самым частым органическим фактором является атеросклеротическое поражение верхней и нижней брыжеечных артерий. Причиной функциональных изменений кровотока являются снижение сердечного выброса, гиповолемия, нарушение микроциркуляции, наблюдающиеся при ишемической болезни сердца, недостаточности кровообращения, сердечных аритмиях, гипотензивном синдроме, приеме некоторых лекарственных препаратов (вазопрессоров, контрацептивов, препаратов дигиталиса), узелковом периартериите, облитерирующем тромбангите. Ишемический колит может развиваться вследствие тромбоза или эмболии сосудов при травматических повреждениях органов брюшной полости, аллергических реакциях, хирургическом лечении аневризмы брюшной аорты, реконструктивных вмешательствах на аортоподвздошных сосудах, гинекологических операциях, переливании несовместимой крови, операциях на желудке, ободочной и прямой кишке [3, 5].

При сочетании органических и функциональных факторов ишемия толстой кишки усиливается.

В случае нарушения кровообращения в результате постепенно развивающегося атеросклеротического сужения артерии или ее спазма может развиваться декомпенсация кровоснабжения, частично поражающая слизистую и отчасти мышечную оболочки. Это вызывает развитие фиброзного стеноза сегмента кишки. В случае кратковременной ишемии может возникнуть незначительное повреждение лишь слизистой оболочки, которое со временем проходит. В случае тромбоза крупных сосудов брюшной полости возникает некроз кишечной стенки с дальнейшим развитием перитонита.

Клиническая картина

Согласно классификации А. Martson выделяют транзиторную, стенозирующую и гангренозную формы ишемического колита. Степень выраженности клинических проявлений заболевания определяется характером его течения, а также степенью нарушения кровоснабжения стенки толстой кишки.

Для *транзиторной формы* ишемического колита характерна периодическая приступообразная боль в животе, возникающая при физической или связанной с процессами пищеварения нагрузке, локализуемая в левом подреберье, левой подвздошной области, реже в эпигастрии, околопупочной области. Характер боли напоминает таковую при коронарной недостаточности или перемежающейся хромоте. Боль возникает через 15–20 минут после приема пищи, как правило, обильной по объему, иногда провоцируется холодной, острой или сладкой пищей, продуктами, богатыми клетчаткой, купируется самостоятельно через 1–2 часа. Абдоминальная боль может провоцироваться физическими перегрузками — поднятием тяжестей, длительным физическим трудом, особенно в наклонном положении, быстрой ходьбой или длительной задержкой стула. У некоторых больных болевой синдром возникает ночью, что связано с перераспределением крови по сосудистым бассейнам в положении лежа [4, 5].

При *стенозирующей (псевдотуморозной) форме* воспалительные изменения из зоны слизистой оболочки толстой кишки распространяются на подслизистую основу и мышечный слой. Этот процесс протекает медленно, с развитием грануляционной ткани и постепенным рубцеванием, которое приводит к образованию стриктур, напоминающих изменения при болезни Крона или эндофитном раке. Наиболее часто эти изменения локализуются в селезеночном изгибе или нисходящем отделе кишки. Абдоминальная боль приобретает постоянный ноющий характер, нарастает постепенно по интенсивности. Интенсивность боли варьирует в широких пределах, провоцируется пищевыми и физическими факторами и зависит от степени нарушения кровоснабжения толстой кишки. У 2/3 больных наблюдается иррадиация боли в различные области тела (на заднюю поверхность тела, межлопаточную, подлопаточную, поясничную область, шею, затылок, пояснично-крестцовую область и т.д.). Боль нередко сопровождается поносом, тенезмами и стулом с примесью крови. В ряде случаев кровотечение возникает через несколько дней или даже недель от начала заболевания. Выделения крови, как правило, незначительные, часто они сопровождаются выделением слизи из заднего прохода, особенно после болевого приступа. Для данной формы ишемического колита характерны диспепсические явления в виде метеоризма, отрыжки, рвоты, чувства быстрой насыщаемости, урчания в кишечнике. При гемодинамически значимых стенозах нижней брыжеечной артерии развиваются стойкие запоры, кишечные кровотечения, признаки частичной кишечной непроходимости, нередко присоединяется недостаточность сфинктеров заднего прохода, ослабление мышц мочевого пузыря.

Наиболее тяжелым течением характеризуется гангренозная форма ишемического колита, возникающая при полной закупорке мезентериального сосуда вследствие тромбоза, реже — тромбоэмболии с развитием некроза сегмента кишки. Болезнь характеризуется внезапным началом, нестерпимой болью в левой половине живота, поносом с выделением темной крови, иногда со сгустками

из прямой кишки. Развивается шок, появляются рвота и лихорадка, признаки перитонита и токсемии.

Диагностика

В постановке диагноза существенную помощь могут оказать данные анамнеза. Сосудистую природу заболевания следует подозревать, прежде всего, у пожилых людей старше 50 лет, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. В тех случаях, когда больной пожилого возраста жалуется на кишечные кровотечения, появившиеся вскоре после коллаптоидного состояния, гипертонического криза и т.д., диагноз ишемического колита не представляет особых затруднений.

Объективно при пальпации живота отмечается болезненность в левом подреберье и левой гипогастриальной области, нередко пальпируется уплотненная, болезненная, пульсирующая брюшная аорта в мезогастриальной области, над которой при аускультации прослушивается систолический шум с эпицентром локализации на 2–4 см ниже мечевидного отростка по средней линии живота.

Лабораторные данные характеризуются наличием дислипидемии, повышением гематокрита, увеличением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, тенденцией к гиперкоагуляции, которая по мере прогрессирования абдоминальной ишемии сменяется гипокоагуляцией.

Копрологическое исследование обнаруживает большое количество слизи, нейтрального жира, непереваренных мышечных волокон, соединительной ткани, что свидетельствует о нарушении переваривания и абсорбции в кишечнике (может обнаруживаться кровь в кале).

Инструментальная диагностика осуществляется с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерографией висцеральных ветвей брюшной аорты (чревного ствола, селезеночной артерии, общей печеночной артерии, верхней и нижней брыжеечных артерий), ангиографического исследования брюшного отдела аорты и сочетания этих методов с функциональными пробами для выявления скрытых форм абдоминальной ишемической болезни. УЗИ брюшной аорты выявляет признаки ее атеросклеротического поражения — увеличение диаметра, увеличение толщины стенки, атеросклеротические отложения и кальцинаты в интимае, что придает ее внутренней стенке неровный, бугристый вид. Достоверность этого метода — 50–75% [2]. Повысить степень информативности исследования до 80% позволяет метод ультразвуковой доплерографии брюшной аорты и ее ветвей, который выявляет качественные и количественные признаки недостаточности кровотока по брюшной аорте и ее непарным висцеральным ветвям [2, 5].

Отличительными рентгенологическими признаками ишемической колопатии являются утолщение и ригидность стенок толстой кишки, замедление пассажа бария, исчезновение гаустраций, отсутствие продольной и поперечной складчатости, наличие дефектов наполнения различной величины при тугом заполнении толстой кишки, напоминающие «отпечатки большого пальца» или «симптом дымящей трубы», прерывистость контура слизистой оболочки («симптом зубьев пилы»). Данные изменения являются наиболее ранними признаками ишемического колита и могут исчезнуть через несколько дней при восстановлении кровотока и функции толстой кишки. В более поздние сроки заболевания выявляют трубчатое сужение пораженной части кишки, преимущественно в области селезеночного изгиба, и образование мешков (неглубоких выпячиваний или псевдодивертикулов).



Существенную помощь в диагностике оказывает эндоскопическая колоноскопия. При транзиторной форме ишемического колита отмечается атрофия, бледность, отечность, рыхлость, легкая кровоточивость слизистой оболочки. Нередко выявляется усиление сосудистого рисунка, могут наблюдаться воспалительные явления, подслизистые геморрагии в виде сливных сине-багровых участков неправильной формы, участков слизистой оболочки с отеком и контактной кровоточивостью, образующие буллезные выпячивания в просвет толстой кишки. При более тяжелых нарушениях гемодинамики выявляют язвы различных размеров, располагающиеся по окружности кишки, окруженные геморрагически измененной слизистой оболочкой. При псевдотуморозной форме ишемического колита видны стриктуры протяженностью от нескольких сантиметров, особенно в зоне селезеночного изгиба.

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) позволяет проводить гистологическую верификацию ишемического поражения и его степени [2, 3, 5]. Характерные гистологические изменения определяются в биоптатах, полученных из зоны селезеночного изгиба и левого изгиба сигмы. Наряду с дистрофическими и воспалительными изменениями СОТК наблюдается парез сосудов подслизистого слоя, наличие тромбов и сгустков фибрина в мелких артериях, стазы эритроцитов в сосудах СОТК. Наиболее характерным гистологическим признаком ишемического колита в стадии некроза слизистой оболочки является обнаружение макрофагов, нагруженных гемосидерином, и отложение гемосидерина в слизистой оболочке толстой кишки.

Лечение

При транзиторной форме ишемического колита проводится консервативная терапия, включающая диетические рекомендации с ограничением потребления животного жира, копченостей, жареной пищи. Рекомендуется дробный прием пищи для уменьшения однократной нагрузки. При атеросклеротическом поражении сосудов диета приобретает особенное значение, она должна способствовать нормализации липидного обмена. Рекомендуются продукты, богатые липотропными веществами: нежирное отварное мясо, творог, зеленый горошек, свекла, салат, растительное масло, рыба. Медикаментозная терапия направлена на купирование абдоминальной боли, диспепсических жалоб, а также нормализацию гемодинамики.

С целью купирования болевого синдрома применяют нитраты (нитроглицерин, нитросорбид), миотропные спазмолитики (отилония бромид, пинаверия бромид, мебеверин, дротаверин, нифедипин). При прогрессировании ишемического колита и изъязвлении слизистой оболочки основная роль отводится ангиопротекторам и антиагрегантам: трентал по 0,2 г 3 раза в день, ацетилсалициловая кислота по 0,125 г в сутки. Одновременно назначают гиполлипидемические препараты (статины) по 20 мг ежедневно. Положительный эффект оказывают декстран, реополиглюкин. Для улучшения микроциркуляции назначают производные никотиновой кислоты (теоникол, ксантинола никотинат). Для регулярного опорожнения кишечника показаны легкие слабительные: сеннаде, регулакс, кафиол. Эффективным является назначение антибактериальных препаратов с широким спектром действия (триметоприм/сульфаметоксазол 960 мг 2 раза в сутки или ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение недели), что позволяет уменьшить тяжесть и распространение ишемического повреждения.

В лечении ишемического колита противопоказано назначение глюкокортикостероидов, поскольку их применение может маскировать картину перфорации толстой кишки.

При трансмуральной гангренозной форме ишемического колита показано срочное хирургическое лечение — резекция пораженного участка толстой кишки.

Таким образом, имеющаяся у пациента длительная диарея при отсутствии патологических эндоскопических и радиологических признаков служит поводом для обязательного гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки для диагностики микроскопического колита. Достаточно высокая эффективность лечения лимфоцитарного и коллагенового колита с помощью топических и системных стероидов, препаратов висмута, производных 5-АСА обуславливает относительно благоприятный прогноз данных заболеваний.

Диагностика и дифференциальный диагноз ишемического колита могут представлять трудности из-за широкого спектра клинических проявлений, разнообразия и эволюции морфологических изменений в толстой кишке. Легкие формы ишемического колита подвергаются обратному развитию без лечения, тяжелые — гангрена толстой кишки — могут иметь фатальный исход и требуют urgentного хирургического вмешательства. Своевременная диагностика позволяет назначить адекватное лечение и предотвратить развитие осложнений данного заболевания.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С. и др. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение// РЖГТК. — 2006. — № 6. — С. 56–61.
2. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Парфенов А.И. и др. Клинико-функциональные и морфологические изменения толстой кишки у больных с хронической абдоминальной ишемией// Трудный пациент. — 2007. — № 15–16.
3. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис, 2003.
4. Парфенов А.И. Энтерология. — М.: Триада-Х, 2002.
5. Румянцев В.Г. Ишемический колит// Фарматека. — 2008. — № 13 (167).
6. Шептулин А.А. Лимфоцитарный и коллагеновый колит// Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 6. — С. 5–8.
7. Barta Z., Toth L., Szabo G.G. et al. Collagenous colitis: constipation or diarrhea?// Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1230.
8. Baert F. et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up// Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 20–25.
9. Chande N., McDonald J. Intervention for treating collagenous colitis: A Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group systematic review of randomized trials// Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 2459–2465.
10. Feyen B. et al. Meta-analysis: Budesonide treatment for collagenous colitis// Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 745–749.
11. Lindstrom G.G. Collagenous colitis with watery diarrhea—a new entity// Path. Europ. — 1976. — Vol. 11. — P. 87–89.
12. Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M. et al. Lymphocytic («microscopic») colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis// Hum. Pathol. — 1989. — Vol. 20. — P. 18–20.
13. Miehke S. et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with morphometric analysis// Gut. — 2002. — Vol. 52. — P. 248–251.
14. Olesen M., Eriksson S., Bohr J. et al. Microscopic colitis: a common diarrhea disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993–1998// Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 346–350.
15. Tromm A., Griga T. et al. Budesonide for the treatment of collagenous colitis; first results of a pilot trial// Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 1871–1875.

Полный список литературы, включающий 18 пунктов, находится в редакции.

Защитные свойства альфа-липоевой кислоты против окислительных повреждений при колитах, вызванных тринитробензолсульфоновой кислотой

Введение

Воспалительная болезнь кишечника (ВБК) является хроническим, изнурительным заболеванием кишечника, при котором направленно воспаляется один или несколько участков пищевого канала [1]. Результаты исследований ВБК показывают, что несоответствующие и/или чрезмерные реакции на антигены, присутствующие в нормальной бактериальной микрофлоре, вовлекаются в патогенез заболевания [2–7]. Хотя активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток является главным бактерицидным механизмом, она может, в конечном счете, вызвать деструкцию слизистой оболочки и образование язвы [8]. Инфильтрированные и активизированные нейтрофилы являются важным источником реактивных кислородных медиаторов (РКМ), которые приводят к клеточному окислительному повреждению из-за поперечного связывания белков, липидов и нуклеиновых кислот, вызывая клеточную дисфункцию [9]. Фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), вырабатываемые активизированными макрофагами, являются ключевыми иммунорегуляторными цитокинами, которые усиливают воспалительную реакцию, активизируя каскад иммунных клеток; их количество у пациентов с язвенным колитом часто увеличено [10, 11]. ИЛ-1 α и ФНО- β стимулируют выработку других цитокинов, арахидоновых кислотных метаболитов и протеаз кишечными макрофагами, нейтрофилами, гладкомышечными клетками, фибробластами и эпителиальными клетками.

Среди нескольких экспериментальных моделей ВБК модель колита, вызванного действием введенных внутрикишечно растворов тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС) [12–14], представляет собой диффузное воспаление толстой и ободочной кишок, которое характеризуется увеличенной инфильтрацией лейкоцитами, отеком и образованием язвы, прогрессирует до хронической стадии и морфологически подобно болезни Крона [15]. Предполагается, что ТНБС-этанол инициирует замкнутый цикл, который начинается, когда барьер слизистой оболочки разрушается этанолом, позволяя ТНБС

связывать вещества с большим молекулярным весом, такие как клеточно-поверхностные белки ткани толстой и ободочной кишок [16], вызывая воспаление и другие иммунологические реакции [17], которые могут, в свою очередь, привести к образованию РКМ и других медиаторов (например, цитокинов и простагландинов). Таким образом, разработка новых лекарственных препаратов, способных нейтрализовывать эти свободные радикалы и стабилизировать мембранную структуру, обеспечила бы новые терапевтические возможности.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) и ее редуцированная форма — дигидролипоевая кислота (ДГЛК) — стали предметом тщательного исследования в качестве терапевтических средств для лечения пациентов с атеросклерозом, болезнями суставов, СПИДом, воспалениями печени и диабетической полиневропатией. Было установлено, что АЛК и ДГЛК также оказывают влияние на условия воздействия оксидативного стресса [18], включая его возможное действие в качестве хемопревентивного агента при связанных с воспалением онкогенезе [19] и ulcerогенезе [18]. Целью нашего исследования было исследовать, обеспечит ли АЛК защиту (и в какой мере) от вызванных ТНБС воспалений толстой и ободочной кишок.

Методы

В исследование были включены крысы Sprague-Dawley обоих полов с массой тела 200–250 г. Содержались они в помещении с постоянной температурой воздуха 22 ± 1 °C при 12-часовых световых (светло/темно) циклах, получали стандартное питание в гранулах и воду без ограничений. Исследование было одобрено Школой медицины, и Комитетом по использованию и уходу за животными при Мармарском университете (2006).

Индукция колита. После ночного ограничения пищи воспаление ободочной и толстой кишок было вызвано легким эфирным наркозом с помощью внутрикишечного введения 1 мл раствора ТНБС концентрации 30 мг/мл, разбавленного 40 % этанолом в физиологическом растворе, через пластмассовый катетер (PE-60), который вставляли



www.esparma.com.ua

α -Ліпоева кислота

еспа-ліпон

ЖИТИ. ВІДЧУВАТИ. МРІЯТИ. ЛІТАТИ.

- Антиоксидант
- Гепатопротектор
- Детоксикант
- Джерело клітинної енергії

еспа-ліпон ін'єкц. 600

Для лікування полінейропатій різного генезу

Діюча речовина: альфа - ліпоева кислота

Ін'єкційний розчин для в/в інфузій після попереднього розведення ізотонічному розчині хлориду натрію

Зберігати в захищеному місці



- Хронічні гепатити
- Цироз печінки
- Гострі та хронічні інтоксикації

в толстую кишку на глубину 8 см от заднего прохода. Половине крыс с колитом ($n = 8$) была введена АЛК в дозе 100 мг/кг орогастрально (группа АЛК). Остальным ($n = 8$) крысам с колитом вводили плацебо — физиологический раствор, pH = 7,4, при помощи NaHCO_3 , в течение 3 последующих дней (группа плацебо). Еще одной группе крыс ($n = 8$) 1 мл физиологического раствора вводили внутрикшечно (контрольная группа).

Спустя три дня после внутрикшечного введения все крысы были декапитированы. Кровь из туловища была собрана для исследования уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и полной способности антиоксиданта (ПСА). Последние 8 см толстой кишки были удалены, вскрыты продольно и обработаны физиологическим раствором. После этого была определена сырая масса дистального отдела толстой кишки (1 г на 100 г массы тела), оценены макроскопически поражения слизистой оболочки с помощью следующих критериев: 0 — повреждения отсутствуют; 1 — локальная гиперемия, язвы отсутствуют; 2 — образование язвы без гиперемии или утолщения стенки кишки; 3 — образование язвы с воспалением на одном участке; 4 — образование язвы/воспаления на двух или более участках; 5 — главные участки повреждения длиной более 1 см вдоль толстой кишки; 6–10 — повреждение на участках более 2 см вдоль толстой кишки, показатель увеличивается на одну позицию для каждого дополнительного повреждения на 1 см. Макроскопическая оценка образцов ткани была выполнена наблюдателем, не ознакомленным с группами лечения.

Образцы толстой кишки сохранялись при температуре -80°C для последующего измерения уровней малонового диальдегида (МДА) и глутатиона (ГТТ), активности миелопероксидазы (МПО) и Na^+/K^+ -АТФазы и содержания коллагена. Образование активных форм кислорода (АФК) в образцах ткани проверяли при помощи хемилюминесцентной (ХЛ) техники с исследованиями проб люцигенина и люминола. Также были получены дополнительные образцы ткани для определения фрагментации ДНК и гистологического исследования.

Анализ крови. Активность сыворотки ЛДГ [21] была определена спектрофотометрическим путем с использованием автоматизированного анализатора. Уровни в плазме ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 были определены количественно согласно инструкциям и указаниям изготовителя при помощи комплектов связанных с ферментом проб иммуносорбента, которые были выбраны для ранее упомянутых цитокинов крыс (Biosource International, Нивель, Бельгия). Полная противоокислительная способность в плазме была измерена при помощи колориметрической измерительной системы (ImAnOx, номер по каталогу KC5200, Immunodiagnostic AG, D-64625 Бенсхайм) согласно инструкциям, предоставленным изготовителем. Эти специальные комплекты проб были отобраны из-за их высокой степени чувствительности, специфичности, между- и внутрипробной точности, а также малого количества образца плазмы, необходимого для проведения анализа.

Измерение уровней МДА и ГТТ толстой кишки. Образцы ткани были гомогенизированы с помощью 150 ммоль KCl кристаллами льда для определения уровней МДА и ГТТ. Уровни МДА были проанализированы для продуктов перекисного окисления липидов при помощи наблюдения за образованием активных веществ тиобарбитуровой кислоты, как было описано ранее [22].

Перекисное окисление липидов было выражено в терминах эквивалентов МДА, с использованием коэффициента экстинкции $1,56 \times 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$, а результаты выражены в нмоль МДА на 1 г ткани. Измерения ГТТ были выполнены, используя модификацию процедуры Элмана [23]. Краткое описание: после центрифугирования 1,200 г в течение 10 минут к 2 мл раствора 0,3 ммоль/л $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ было добавлено 0,5 мл супернатанта. Затем добавлено 0,2 мл раствора дитиобиснитробензоата (0,4 мг/мл 1% цитрата натрия), и немедленно после смешивания при 412 нм измерена спектральная поглотительная способность. Уровни ГТТ были рассчитаны с использованием коэффициента экстинкции $1,36 \times 10^4 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Результаты выражены в мкмоль ГТТ на 1 г ткани.

Измерение активности миелопероксидазы (МПО) толстой кишки. МПО является ферментом, обнаруженным в азурофильных гранулах полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ). Активность МПО ткани часто используется для оценки накопления ПМЯЛ в воспаленных тканях и значительно коррелирует с количеством ПМЯЛ в тканях, определяемом гистохимически [24]. Активность МПО в тканях измерялась при помощи процедуры, подобной описанной Hillegass и соавторами [25]. Образцы ткани были гомогенизированы в буфере из 50 ммоль фосфата калия (БФК, pH 6,0), и центрифугировались в 41,400 г (10 минут); осадок был смешан с 50 ммоль БФК, содержащего 0,5% гексадецилтриметиламмониевый бромид (ГДТАБ). После трех циклов замораживания и таяния, с разрушением ультразвуком между циклами, образцы центрифугировались в 41,400 г в течение 10 минут. Аликвоты (0,3 мл) были добавлены к 2,3 мл реагируемой смеси, содержащей 50 ммоль БФК, о-дианизидин и раствор 20 ммоль H_2O_2 . Одна единица ферментной активности была определена как количество присутствующей МПО, которое вызвало изменение в спектральной поглотительной способности, измеренной при 460 нм в течение 3 минут. Активность МПО была выражена как ед. на 1 г ткани.

Измерение активности Na^+/K^+ -АТФазы. Измерение активности Na^+/K^+ -АТФазы основывается на измерении неорганического фосфата, который образуется из 3 ммоль двунатриевого трифосфата аденозина, который попадает в питательную среду во время инкубационного периода [26]. Питательная среда была инкубирована на водяной бане при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 5 минут со смесью 100 ммоль NaCl, 5 ммоль KCl, 6 ммоль MgCl_2 , 0,1 ммоль ЭДТК, 30 ммоль трис HCl (pH 7,4). После прединкубационного периода Na_2ATP с окончательной концентрацией 3 ммоль был добавлен в каждый сосуд и инкубирован при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. После инкубации сосуды поместили в ледяную ванну, реакция была остановлена. Затем был определен уровень неорганического фосфата в спектрофотометре (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 690 нм. Определенная активность фермента была выражена как нмоль Pi 1 мг^{-1} протеин h^{-1} . Белковая концентрация супернатанта была измерена по методу Lowry [27].

Анализ содержания коллагена. Коллаген толстой кишки был определен как свободный радикал, вызванный маркером фиброза. Образцы ткани были рассечены лезвием, немедленно зафиксированы в 10% растворе формалина, помещены в парафин, затем были получены секции толщиной приблизительно 15 мкм. Оценка содержания коллагена базировалась на методе, основанном на выборочном связывании красителей Сириус красный F3BA и Зеленый прочный



FCF с коллагенными и неколлагенными компонентами соответственно, который был опубликован Lopez de Leon и Rojkind (1985) [28]. Оба красителя были полностью элюированы при одновременном использовании 0,1 N NaOH-метанол (1:1, v/v). Для определения количества коллагена и белка использовали спектральные поглотительные способности при 540 и 605 нм соответственно.

Хемилюминесцентный (ХЛ) анализ. Для оценки влияния активных форм кислорода на вызванные ТНБС повреждения толстой кишки была измерена хемилюминесценция с помощью люминола и люцигенина как индикаторов радикального образования. Измерения были проведены при комнатной температуре с использованием люминометра Junior LB 9509 (EG&G Berthold, Германия). Образцы были помещены в пузырьки, содержащие буфер, состоящий из PBS-HEPES (0,5 моль PBS содержащего 20 ммоль HEPES, pH 7,2). АФК были количественно определены после добавления энансеров, люцигенина или люминала конечной концентрации 0,2 ммоль. Люминол выявил группу АФ, т.е. OH , H_2O_2 , радикалов HOCl , в то время как люцигенин выявил O-229,30. Индексы были получены с интервалами в 1 мин, результаты представлены как область под кривой (ОПК) за расчетный период 5 мин. Индексы были исправлены для массы сырой ткани и выражены как относительные световые единицы на 1 мг ткани [31].

Анализ фрагментации ДНК. Образцы слизистой оболочки толстой кишки были гомогенизированы в 10 объемах лизисного буфера (5 ммоль трис HCl , 20 ммоль этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), 0,5 % (v/v) t-октилфеноксиполиэтоксиганол [Triton-X 100]; pH 8,0). Две отдельных пробы по 1 мл были взяты от образца и центрифугировались в 25,000 г в течение 30 мин для отделения интактного хроматина в грануле от фрагментированной ДНК в супернатанте [32]. Супернатант был извлечен и сохранен, а гранула повторно суспендирована в буфере из 1 мл три-ЭДТА (pH 8,0) — 10 и 1 ммоль соответственно. Как супернатант, так и повторно суспендированная гранула были проанализированы для определения содержания ДНК при помощи реакции дифениламина, описанной Burton [33].

Гистопатологическая оценка повреждения толстой кишки. Для светомикроскопического анализа образцы дистальной толстой кишки были зафиксированы в 10 % буферизованном формалине в течение 48 часов, дегидрированы с помощью наборов спиртов с возрастающей концентрацией и залиты твердым парафином. Секции были окрашены гематоксилином и эозином для изучения общей морфологии. Для рассмотрения под электронным микроскопом образцы были зафиксированы в 4 % буферизованном фосфатом глутеральдегиде (0,13 моль, pH 7,4) в течение 4 часов и зафиксированы в 1% OsO_4 в течение одного часа, дегидрированы с помощью наборов спиртов с возрастающей концентрацией, помещены в амилацетат, высушены жидким CO_2 под давлением в приборе для высушивания при критической точке (Bio-Rad E 3000) и покрыты частицами золота (Bio-Rad SC502). Секцию наблюдал при помощи фотомикроскопа (Olympus BH 2, Токио, Япония) или сканирующего электронного микроскопа (SEM; JSM 1200 Jeol, Токио, Япония) опытный гистолог, не знакомый с экспериментальными группами.

Статистика. Статистический анализ был выполнен с использованием системы GraphPad Prism 3.0 (Программное

обеспечение GraphPad, Сан-Диего, Калифорния, США). Все данные были выражены как средние $\pm$ стандартная ошибка среднего (СОС). Группы данных были сравнены при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением методов множественного сравнения Тьюки. Значения $p < 0,05$ были расценены как значимые.

Результаты

Как показано в таблице 1, увеличенный вес сырой ткани толстой кишки указывает на ее отек, макроскопическое значение поражения в группе колита было значительно уменьшено при помощи лечения АЛК ($p < 0,001$). Активность сыворотки ЛДГ и уровни плазмы провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , и ИЛ-6) в группе плацебо были значительно выше ($p < 0,01-0,001$), чем в контрольной группе, в то время как лечение АЛК существенно уменьшило эти значения ($p < 0,05-0,01$). С другой стороны, ПСА, которая была значительно уменьшена в группе плацебо ($p < 0,001$), не сильно отличалась от показателей контрольной группы, в которой крысы получали АЛК ($p < 0,05$).

Светомикроскопическая оценка показала, что ткани толстой кишки в группе плацебо подверглись серьезному разложению, накопив воспалительные клетки с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, наряду с сильной гиперемией кровеносных сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, сопровождаемой плотным отеком. В группе колита, в которой принимали АЛК, плотный отек и гиперемия кровеносных сосудов подверглись регрессу, но воспалительные клетки все еще присутствовали в ткани толстой кишки. Точно так же СОС показала тяжелую дегенерацию слизистой оболочки в группе колита, в то время как в тканях слизистой оболочки кишечника в группе АЛК, наблюдался регенеративный эффект (рисунок).

Было обнаружено, что уровни МДА как главного продукта деградации перекисного окисления липидов в ткани толстой кишки были значительно выше в группе колита ($p < 0,001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе, в то время как лечение АЛК снизило это увеличение ($p < 0,001$; табл. 2). В соответствии с этими результатами уровни главного клеточного антиоксиданта ГТТ в группе плацебо уменьшены ($p < 0,001$); однако в группе АЛК уменьшение ГТТ было частично восполнено этим антиоксидантом ($p < 0,01$; табл. 2). Фрагментация ДНК (%) в слизистой оболочке толстой кишки была проанализирована в качестве индикатора гибели клетки, включая

Таблица 1. Сырой вес толстой кишки, активность сыворотки ЛДГ, уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и общая полная способность антиоксиданта (ПСА) плазмы контрольной группы, плацебо и АЛК групп. Для каждой группы n=8

Показатель	Контрольная группа	Группа плацебо	Группа АЛК	p <
Сырой вес толстой кишки, г/100 г массы тела	0,85 $\pm$ 0,10	2,31 $\pm$ 0,17	1,47 $\pm$ 0,15	0,0001
Макроскопическая оценка повреждения	0,1 $\pm$ 0,06	8,6 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,6	0,0001
ЛДГ, ед./л	1555 $\pm$ 178	3116 $\pm$ 292	2183 $\pm$ 153	0,0005
ФНО- α , пг/мл	4,8 $\pm$ 0,6	13,8 $\pm$ 1,8	7,6 $\pm$ 1,1	0,0001
ИЛ-1 β , пг/мл	31,2 $\pm$ 3,1	56,3 $\pm$ 5,8	37,5 $\pm$ 2,2	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	22,7 $\pm$ 3,8	57,0 $\pm$ 4,2	31,8 $\pm$ 4,4	0,0001
ПСА, пг/мл	352 $\pm$ 44	163 $\pm$ 21	285 $\pm$ 29	0,0030

апоптоз. Увеличение фрагментации ДНК в слизистой оболочке толстой кишки в группе, не принимавшей АЛК ($p < 0,001$), было значительным образом предотвращено с помощью применения АЛК ($p < 0,001$; табл. 2).

Миелопероксидазная активность, которая рассматривалась как индикатор инфильтрации нейтрофилами, была значительно выше в ткани толстой кишки в группе плацебо ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (табл. 2). С другой стороны, применение АЛК в группе колита значительно понизило уровень МПО в толстой кишке ($p < 0,01$) до уровня контрольной группы. Было установлено, что активность Na^+/K^+ -АТФазы, показывающая функциональную транспортную способность клеток толстой кишки, была значительно снижена в группе колита по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Однако лечение АЛК значительно сократило вызванное ТНБС уменьшение активности Na^+/K^+ -АТФазы в толстой кишке ($p < 0,01$; табл. 2).

Уровни хемилюминесценции люминола и люцигенина в образцах толстой кишки, обнаруженных зондами, значительно возросли в группе плацебо по сравнению с уровнями ХЛ контрольной группы ($p < 0,001$; табл. 2). С другой стороны, лечение АЛК сократило вызванное колитом увеличение уровней ХЛ, показанных как люцигенином, так и люминолом ($p < 0,01-0,001$). Содержание коллагена в толстой кишке, определенное как индекс фиброзной активности ткани, было выше в группе, не принимавшей АЛК, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), в то время как лечение АЛК полностью изменило этот эффект ($p < 0,01$; табл. 2).

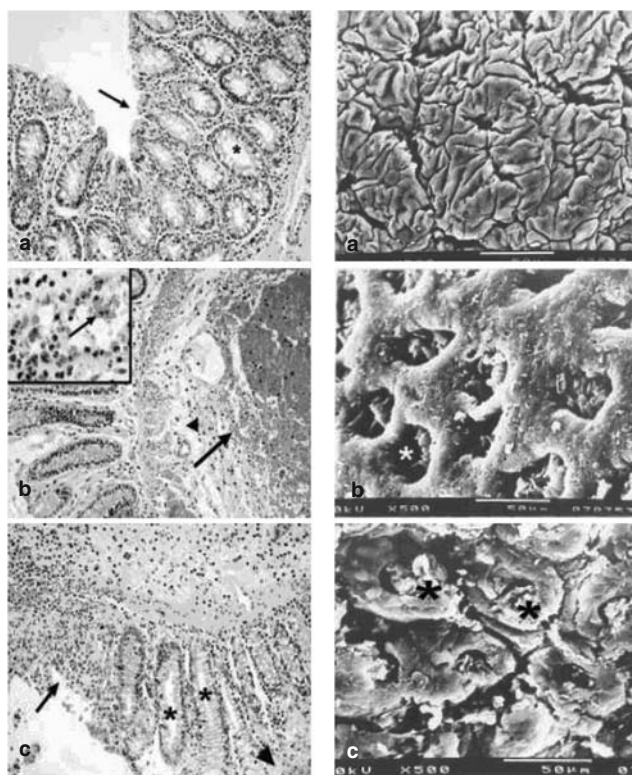


Рисунок. Микрофотографии образцов ткани, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа. Окрасивание гематоксилином и эозином.

Примечания: левая колонка — $\times 200$; правая колонка — масштабная шкала: 50 мкм; а — контрольная группа, нормальный вид эпителия (стрелочка) и желез (*); б — группа плацебо, выраженное перерождение слизистой оболочки, скопление полиморфноядерных лейкоцитов (маленькая вставка), гиперемия кровеносных сосудов (стрелочка) и плотный отек (острые стрелки); с — группа АЛК, отек средней тяжести и гиперемия кровеносных сосудов (острые стрелки), скопление воспалительных клеток (стрелочка), переродившиеся клетки (*).

Таблица 2. Уровни малонового диальдегида (МДА), глутатиона (ГТТ) люминола ХЛ, люцигенина ХЛ и коллагена, фрагментация ДНК, миелопероксидаза (МПО), активность Na^+/K^+ -АТФазы контрольной, принимавшей плацебо и альфа-липоевую кислоту (АЛК) групп колита. Для каждой группы $n=8$

Показатель	Контрольная группа	Группа плацебо	Группа АЛК	$p <$
МДА, нмоль/г	$17,2 \pm 2,3$	$52,4 \pm 4,7$	$24,5 \pm 3,9$	0,0001
ГТТ, мкмоль/г	$2,92 \pm 0,20$	$1,22 \pm 0,13$	$2,15 \pm 0,17$	0,0001
Фрагментация ДНК, %	$8,1 \pm 1,20$	$24,5 \pm 2,09$	$12,7 \pm 0,8$	0,0001
МПО, ед./г	$12,8 \pm 2,2$	$39,1 \pm 3,6$	$22,8 \pm 2,4$	0,0001
Na^+/K^+ -АТФаза, мкмоль/мг протеина в час	$21,7 \pm 1,7$	$4,0 \pm 0,9$	$11,9 \pm 1,4$	0,0001
Люминол ХЛ, осе/мг	$5,4 \pm 0,7$	$12,1 \pm 1,3$	$6,8 \pm 0,9$	0,0005
Люцигенин ХЛ, осе/мг	$7,4 \pm 0,9$	$17,1 \pm 2,1$	$8,9 \pm 1,2$	0,0007
Коллаген, мкг/мг	$14,7 \pm 2,2$	$40,2 \pm 3,7$	$16,1 \pm 1,7$	0,0001

Обсуждение

По оценкам гистологических и биохимических параметров результаты данного исследования демонстрируют, что лечение АЛК уменьшает степень окислительного повреждения толстой кишки. При этом сокращается также количество серологических провоспалительных цитокинов. Таким образом, предполагается, что АЛК оказывает мощный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты на воспаленную ткань толстой кишки.

АЛК является дитиолом, который обнаружен естественным образом в митохондриях в качестве кофермента для дегидрогеназы пирувата и α -кетоглутарата дегидрогеназы [18]. АЛК и ДГЛК являются сильными антиоксидантами [34] с благоприятным воздействием в условиях окислительного стресса, что обусловило их синергичное взаимодействие с другими антиоксидантами [35]. Их антиоксидантные функции охватывают: подавление активных форм кислорода; регенерацию эндогенных и экзогенных антиоксидантов, включая витамины С, Е и глутатион; хелирование окислительно-восстановительных металлов, включая Cu^{2+} и Fe^{2+} ; репарацию окисных протеинов [36]. Кроме того, из отчета видно, что липоевая кислота является мощным антиоксидантом при различных интоксикациях, вызванных лекарственными средствами в экспериментальных моделях [37, 38], и проявляет цитопротекторный эффект при повреждениях слизистой оболочки желудка у крыс [39] и при связанном с воспалением онкогенезе у мышей [19].

Воспалительные болезни кишечника, включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой идиопатическое хроническое воспаление в кишечнике со множественными очагами в толстой и прямой кишках, характеризующееся циклами острого воспаления, язвообразования и кровотечения из слизистой оболочки [40]. Внутрикишечный колит, вызванный ТНБС, является одной из широкоиспользуемых животных моделей кишечного воспаления [43], которая воспроизводит множественное очаговое воспаление толстой кишки с патологией, напоминающей ВБК. Эта модель последовательно показывает увеличенную экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , IFN γ и ферментов iNOS и COX-244 [45]. Adam и соавторы [46] продемонстрировали, что увеличение серологических



уровней ИЛ-2 и ИЛ-6 было очевидным через 2 часа после индукции колита и сохранялось до 14 дней. Введение ТНБС в толстую кишку привело к увеличению выработки серологического ИЛ-1 β и NF-каппа-частиц-В, которые связаны с увеличением числа участков повреждений толстой кишки [47]. В нашем исследовании увеличение в плазме уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 при индукции колита также подтверждает мнение, что повреждение ткани, вызванное ТНБС, обуславливает увеличение выработки воспалительных цитокинов. С другой стороны, в предыдущих исследованиях было показано, что АЛК ингибирует выработку цитокинов при воспалении в различных животных моделях — при сепсисе, сахарном диабете, панкреатите [48] и печеночной ишемии/реперфузионном повреждении [49]. Подтверждая эти исследования, текущее исследование показало, что лечение АЛК привело к уменьшению выраженности повреждений толстой кишки у крыс, выработка провоспалительных цитокинов была подавлена.

С большой долей вероятности следует, что увеличение окислительного стресса и недостаточность защиты антиоксиданта способствуют патогенезу колита. Известно, что если скорость выработки ядовитых оксидантов превышает антиоксидантную способность эндогенных ферментов (например, супероксидная дисмутаза, каталаза и глутатионовая пероксидаза), то повреждение ткани неизбежно. ГТТ является важным элементом внутриклеточного защитного механизма против различных вредных воздействий, включая окислительный стресс. Однако пониженный ГТТ как главный компонент эндогенного небелкового сульфгидрильного пула, как известно, является главным нейтрализатором низкой молекулярной массы свободных радикалов в цитоплазме [50]. В соответствии с предыдущими сообщениями, наши результаты также подтверждают мнение, что истощение ГТТ ткани, подобное тому, что наблюдается при вызванном ТНБС повреждении толстой кишки, является одним из главных факторов, которые вызывают перекисное окисление липидов и последующее повреждение ткани. Подобные результаты ранее наблюдались исследователями [51, 52], которые использовали ту же самую модель колита для определения защитных эффектов других активаторов антиоксиданта. Сокращение содержания ГТТ может произойти из-за его потребления при высвобождении полученных из кислорода свободных радикалов. С другой стороны, лечение АЛК в течение 3 дней в данном исследовании предотвратило снижение уровней ГТТ в толстой кишке. Поскольку не существует прямых доказательств того, что АЛК оказывает стимулирующий эффект на синтез ГТТ, то поддержание жизнедеятельности ГТТ пула клеток ткани можно объяснить радикальной нейтрализующей активностью АЛК. Однако предыдущее исследование продемонстрировало, что лечение липоевой кислотой увеличивало уровень главного внутриклеточного антиоксидантного глутатиона в тонком кишечнике [53, 68].

Реактивные кислородные метаболиты (РКМ) задействованы в процессе образования повреждений ткани как при колите, так и при других воспалительных заболеваниях [54, 55]. В настоящем исследовании мы изучали образование свободных радикалов в тканях толстой кишки, используя хемилюминесценцию, простую и воспроизводимую технику для демонстрации образования оксидантов в ткани. Зонд люминола, используемый в этой технике, выявил радикалы H_2O_2 , $OH^\cdot$, гипохлорита,

пероксинитрита и липид пероксила, в то время как зонд люцигенина был чувствителен к радикалам супероксида [29–31]. Поскольку значения показателей ХЛ, выявленных обоими зондами, были значительно ниже при лечении АЛК, с большой долей вероятности можно предположить, что защитный эффект АЛК на ткани тонкой кишки частично обусловлен непосредственно ее свойствами антиоксиданта. Известно, что взаимодействие АФК с биологическими мембранами вызывает большое количество функциональных модификаций. Так, перекисное окисление липидов способствует потере клеточных функций путем инактивации мембранных ферментов и даже эндоплазматических белков. Увеличенное перекисное окисление липидов в тканях толстой кишки, продемонстрированное анализом МДА, также замедляется при лечении АЛК, тем самым подчеркивая воздействие АЛК как антиоксиданта на вредные последствия РКМ при окислительных поражениях тканей толстой кишки. В соответствии с нашими результатами в предыдущем отчете, основанном на модели экспериментальной нефротоксичности и воспаления кишечника, было указано, что лечение липоевой кислотой уменьшило перекисное окисление липидов и восстановило трансмембранные ферменты, таким образом поддерживая статус антиоксиданта для ренальных клеток [56, 68].

Наши результаты также указывают, что инстиляция ТНБС снижает активность Na^+-K^+-ATP азы толстой кишки. Na^+-K^+-ATP аза, обнаруженная исключительно в базолатеральных мембранах ворсинок и энтероцитах крипты, играет центральную роль в кишечных электролитических и питательных абсорбирующих процессах, а также в патогенезе диареи [57]. Поскольку уменьшение активности Na^+-K^+-ATP азы наиболее вероятно отражает уменьшенное количество ферментных молекул из-за утраты Na^+-K^+-ATP аза-содержащих клеток слизистой оболочки [58], это указывает также на серьезное ее воспаление и потерю физиологической функции. Так как лечение АЛК в данном исследовании полностью снижало вызванное ТНБС увеличение МДА и уменьшало ферментную активность, это указывало на то, что АЛК снижала степень повреждения толстой кишки и способствовала инверсии секреторной функции слизистой оболочки.

Как и при других воспалительных процессах в кишечнике, активные поражения при неспецифическом язвенном колите вызывают миграцию активизированных нейтрофилов и макрофагов [59–61]. Хорошо известно, что мезангиальные клетки и нейтрофилы высвобождают хемотаксические вещества (например, ИЛ-8), которые, в свою очередь, вызывают миграцию нейтрофилов в ткань, активизируют их и увеличивают повреждение [62]. Связанный с тканью МПО, известный как индекс инфильтрации нейтрофилов, играет фундаментальную роль в образовании оксиданта нейтрофилами [63]. В нашем исследовании повышенные уровни МПО в тканях толстой кишки указывают на то, что накопление нейтрофилов способствует образованию вызванных колитом окислительных повреждений, АЛК оказывает профилактический эффект путем торможения инфильтрации нейтрофилов. Mergaala и соавторы [64] показали, что липоевая кислота уменьшает вызванные ангиотензином II ренальные повреждения путем ингибиторного воздействия на инфильтрацию лейкоцитами. Ингибиторное воздействие АЛК на нейтрофилы было также показано на моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и воспаления кишечника у мышей,

в которых противовоспалительный эффект АЛК считался частичным из-за ингибирования молекул внутриклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия типа 1 (VCAM-1) в мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток [65, 68].

Было продемонстрировано, что ДНК является молекулой, которая больше всего повреждается радикалами кислорода, что приводит к травме [66]. В исследовании, проведенном Martin и соавторами [67], фрагментация ДНК была значительно выше у крыс с колитом, вызванным ТНБС. Индукция колита в нашем исследовании привела к увеличению фрагментации ДНК в ткани толстой кишки. С другой стороны, существующие результаты указывают на то, что лечение АЛК поддерживает клеточную целостность путем уменьшения выработки свободных радикалов, последующего перекисного окисления липидов и повреждения ДНК. Кроме того, по оценке содержания коллагена в толстой кишке в настоящем исследовании можно предположить, что АЛК может оказывать дополнительный защитный эффект путем ингибирования выработки и депонирования внеклеточных матричных компонентов, которые приводят к фиброзу ткани. Все вышеупомянутые результаты были подтверждены полученными нами

гистологическими данными, которые показывают, что степень повреждения толстой кишки снижается при лечении АЛК.

В заключение отметим, что благодаря свойству предотвращать каскадообразное высвобождение вредоносных свободных и окислительных радикалов, а также мембранному стабилизирующему эффекту АЛК способствует сохранению целостности толстой кишки при хронических воспалительных процессах. Кроме того, АЛК увеличивает уровень главного внутриклеточного антиоксидантного глутатиона и общую антиоксидантную способность толстой кишки. На основании полученных данных мы рекомендуем проводить дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по изучению дополнительных эффектов АЛК для подтверждения ее значения при лечении пациентов с воспалительной болезнью кишечника.

Список литературы находится в редакции.

Перевод статьи Ahmet Özer Şehirli, Elif Tatlıdede, Meral Yüksel, Sule Çetinel, Can Erzik, Berrak Yeğen, Göksel Şener из Мармарского университета, г. Стамбул, Турция// <http://www.erciyesitipdergisi.org>

дайджест

дайджест

дайджест

Липоевая кислота против ожирения и атеросклероза

О достоинствах липоевой кислоты — антиоксиданта, снижающего содержание триглицеридов в организме, — сообщается в он-лайн выпуске журнала «Архивы биохимии и биофизики» (Archives of Biochemistry and Biophysics) за 20 февраля 2009 г. Высокий уровень триглицеридов часто наблюдается при ожирении и является предшественником атеросклероза, неалкогольного ожирения печени и даже преждевременной смерти. Правильная диета, физические упражнения и снижение массы тела могут сократить количество триглицеридов, но эти методы не одинаково эффективны для всех.

Для настоящего исследования Регис Моро (Regis Moreau) с коллегами из Института Лайнуса Полинга при Университете Штата Орегон (State University's Linus Pauling Institute) использовали генетически модифицированных крыс со врожденным ожирением и сахарным диабетом. С возраста 5 недель животным давали по 200 мг R-альфа-липоевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки. Этим животным, получавшим липоевую кислоту на протяжении 5 недель эксперимента, сравнили с контрольной группой крыс.

Как и ожидалось, содержание триглицеридов после специального кормления было выше к окончанию исследования по сравнению с начальным уровнем. И хотя уровень триглицеридов у получавших альфа-липоевую кислоту крыс удвоился, в контрольной группе он возрос более чем на 400%.

Механизмы действия альфа-липоевой кислоты включают в себя ингибирование экспрессии специфических генов в печени, снижение секреции триглицеридов печенью и стимулирование обезвреживания богатых триглицеридами липопротеидов.

В заключение исследования была изучена печень животных и обнаружено повышенное содержание гликогена у крыс, получавших альфа-липоевую кислоту. Это свидетельствует о том, что большая часть потребляемых углеводов сохраняется в виде гликогена, а не превращается в триглицериды.

По мнению авторов, это исследование является первым, в ходе которого была определена молекулярная мишень липоевой кислоты — снижение уровня триглицеридов, а также показано ее влияние на ферменты печени, контролирующие выработку триглицеридов. Несмотря на то, что эффективность липоевой кислоты в снижении уровня триглицеридов сравнима с таковой у используемых в современной медицине лекарств, было определено, что принцип ее действия отличается от фибратов. Важно отметить, что применение липоевой кислоты не связано с побочными эффектами фармацевтических препаратов, применяющихся для коррекции гипергликемии.

«Липоевая кислота, как известно, влияет на усвоение глюкозы и снижение ее уровня в крови за счет увеличения транспорта в скелетных мышцах, — заявил доктор Моро, ассистент профессора из Института Лайнуса Полинга. — До настоящего исследования ее потенциал в сокращении уровня триглицеридов практически не был изучен. Масштабы снижения уровня триглицеридов действительно значительны — мы не ожидали, что воздействие будет настолько сильным. Это хороший потенциал, он может открыть новые пути сокращения уровня триглицеридов в крови и поможет снизить риск атеросклероза».

«Мы считаем, что на данной животной модели удалось выявить новое средство контроля триглицеридемии, — пишут авторы. — Учитывая свою гарантированную безопасность, липоевая кислота может иметь терапевтическое применение для лечения и профилактики гипертриглицеридемии и диабетической дислипидемии у человека».

Moreau R et al. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion// Arch. Biochem. Biophys. — 2009. — Vol. 485 (1). — P. 63-71. — Epub 2009 Feb 20. <http://gerovital.ru>



А.Л. Красновский,
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра внутренних болезней МБФ, г. Москва

Первичная профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени

Под компенсированным циррозом печени понимают отсутствие желтухи, асцита, печеночной энцефалопатии и кровотечений из варикозно-расширенных (варикозных) вен пищевода и желудка. Средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 9–12 лет.

Ведение больных с компенсированным циррозом печени заключается в решении двух задач:

- лечение основного заболевания (например, гепатита С или В, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита);
- профилактика/ранняя диагностика осложнений цирроза.

Выполнение второй задачи подразумевает обследование всех больных со впервые диагностированным циррозом печени на предмет выявления варикозных вен пищевода и желудка и возможного развития гепатоцеллюлярного рака.

Диагностика варикозных вен пищевода и желудка, профилактика кровотечений

Всем больным циррозом печени с целью выявления наличия и размера варикозных вен пищевода и желудка необходимо выполнять эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). В зависимости от результатов исследования решается вопрос о необходимости проведения лечения, направленного на предотвращение первого кровотечения из расширенных вен (первичная профилактика).

Варикозное расширение вен пищевода определяют у 50% больных циррозом печени. Их наличие коррелирует с тяжестью цирроза: в 40% случаев они встречаются при циррозе печени класса А по Чайлд-Пью, среди больных с циррозом класса С — уже в 85% (табл. 1). Частота кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени составляет 12–15% в год, 15–20% из них имеют летальный исход. Таким образом, жизненная необходимость профилактики первого кровотечения (первичной профилактики) очевидна. Ниже приводятся положения, основанные на рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases) и Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology).

Таблица 1. Классификационные признаки стадий компенсации цирроза печени по системе Чайлд-Пью (Child-Pugh)

Параметр	Баллы*		
	1	2	3
Энцефалопатия	Нет	Стадия 1–2 (или ситуационно спровоцированная)	Стадия 3–4 (или хроническая)
Асцит	Нет	Мягкий (чувствительный к диуретикам)	Напряженный (резистентный к диуретикам)
Билирубин, мкмоль/л, (мг/дл)	< 34 (< 2)	34–51 (2–3)	> 51 (> 3)
Альбумин, г/л	> 35	28–35	< 28
ПВ (на сколько секунд превышает контрольное) или МНО	< 4	4–6	> 6
	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

Примечания: ПВ — протромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение. * — Сумма баллов: 5–6 — цирроз печени класса А по Чайлд-Пью (компенсация); 7–9 баллов — цирроз печени класса В (субкомпенсация); 10–15 баллов — цирроз печени класса С (декомпенсация). Классы цирроза печени по Чайлд-Пью соответствуют одно- и двухгодичной выживаемости больных: класс А — 100% и 85%, класс В — 80% и 60%, класс С — 45% и 35% соответственно.

Показания к первичной профилактике кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка

О высоком риске кровотечений свидетельствует наличие хотя бы одного из трех признаков: крупные варикозные узлы (≥ 5 мм), красные продольные полосы на узлах (расширенные венулы) при эндоскопии, а также продвинутые стадии цирроза печени (классы В и С по Чайлд-Пью). При наличии небольших узлов (< 5 мм) в отсутствие других критериев больные входят в группу невысокого риска развития кровотечений, однако вероятность увеличения узлов со временем высока.

Подходы к первичной профилактике кровотечений из варикозных вен пищевода

С целью первичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода применяют неселективные β -адреноблокаторы (β -АБ) или эндоскопическое лигирование варикозных узлов.

Неселективные β -АБ (пропранолол и надолол) уменьшают портальную гипертензию через следующие механизмы: они снижают сердечный выброс (блокада β_1 -рецепторов миокарда) и редуцируют портальный кровоток, сужая сосуды внутренних органов (блокада сосудистых β_2 -адренорецепторов). Второй механизм вносит больший вклад в снижение давления в воротной вене, поэтому применение селективных β_1 -адреноблокаторов (атенолола, метопролола и др.) менее эффективно и не рекомендуется для первичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка.

Применение неселективных β -АБ у больных с высоким риском кровотечений значительно уменьшает частоту геморрагий и летальность. При наличии небольших узлов частота кровотечений также снижается (с 7 до 2% за два года), однако более очевидная цель их применения в таких случаях — замедление роста узлов и, таким образом, профилактика кровотечений.

Эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных узлов пищевода и кардии также применяется для первичной профилактики кровотечений. По данным недавно проведенных исследований как врачи, так и пациенты, взвешивая все «за» и «против», охотнее выбирают эндоскопическое лигирование в качестве метода первичной профилактики кровотечений; кроме того, этот метод представляется более эффективным экономически. В то же время, у неселективных β -АБ есть свои преимущества: профилактика связанных с портальной гипертензией кровотечений другой локализации (портальная гипертензионная гастропатия), а также, возможно, уменьшение частоты спонтанного бактериального перитонита.

Согласно консенсусу, принятому на совместной конференции Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Европейской ассоциации по изучению печени «Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно-расширенных вен: нерешенные вопросы» (Атланта, 2007), прием неселективных β -АБ и эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных узлов представляют собой два эффективных подхода к первичной профилактике связанных с портальной гипертензией кровотечений. Выбор тактики в каждом случае должен быть индивидуальным и зависит от особенностей пациента, его желания, локальных медицинских ресурсов.

При наличии варикозных узлов среднего/крупного размера и очень высоком риске кровотечений (цирроз печени класса С по Чайлд-Пью, красные продольные полосы на узлах) могут применяться как неселективные β -АБ, так и эндоскопическое лигирование. У больных с таким же размером узлов в отсутствие указанных критериев очень высокого риска предпочтение следует отдавать неселективным β -АБ; эндоскопическое лигирование в этой группе пациентов может выполняться при наличии противопоказаний к их приему (в том числе — невозможность назначения достаточных доз препарата или низкая приверженность лечению).

У больных с варикозными узлами небольшого размера в сочетании с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью или с выявлением красных продольных полос на узлах при эндоскопии (высокий риск кровотечений) следует отдавать предпочтение неселективным β -АБ в силу технических сложностей выполнения эндоскопического лигирования в таких случаях.

При расширении вен дна желудка (независимо от наличия варикозных вен пищевода) показан прием неселективных β -АБ; выполнять эндоскопическое лигирование не следует, так как возможна провокация кровотечения.

В отсутствие расширения вен при ЭГДС назначать неселективные β -АБ не нужно: они не предотвращают развитие варикозного расширения вен, однако могут давать побочные эффекты.

Схемы терапии

Учитывая, что корреляции между степенью урежения пульса и падением давления в воротной вене нет, неселективные β -АБ назначают в максимальной переносимой дозе с целевой частотой сердечных сокращений (ЧСС) 55–60 в минуту. Мониторинг печеночного венозного градиента (между воротной и печеночной венами) является золотым стандартом оценки эффективности проводимого лечения, однако в силу инвазивности и дороговизны этот метод не может применяться рутинно.

Пропранолол назначают дважды в день со стартовой разовой дозы 20 мг (возможен прием пролонгированной формы пропранолола 60 мг один раз в сутки). Надолол принимают один раз в день, начальная дозировка составляет 20–40 мг. При однократных режимах дозирования препарат рекомендуется принимать вечером для предотвращения ночного подъема давления в воротной вене. Медикаментозная терапия неселективными β -АБ проводится пожизненно, необходимости в контрольной плановой ЭГДС после подбора оптимальной дозы препарата нет.

Эндоскопическое лигирование проводят каждые 1–2 недели, пока не будет достигнута облитерация узлов. После этого контрольную ЭГДС выполняют через 1–3 месяца, затем каждые 6–12 месяцев.

Противопоказания и побочные эффекты

Около 15% больных имеют противопоказания к применению неселективных β -АБ: бронхиальную астму, инсулинозависимый сахарный диабет (с эпизодами гипогликемии), заболевания периферических артерий, нарушения внутрисердечной проводимости. К основным побочным эффектам неселективных β -АБ у больных циррозом печени относятся головокружение, повышенная утомляемость, одышка. Часть из них проходит со временем или после уменьшения дозы. Отмена препарата из-за побочных эффектов требуется примерно в 15% случаев (при использовании надолола — 10%, пропранолола — 17%, хотя прямого сравнения не проводили).

Побочные эффекты эндоскопического лигирования варикозных узлов отмечаются в 14% случаев. Обычно они выражены незначительно. Наиболее частыми побочными эффектами являются преходящая дисфагия и ощущение дискомфорта за грудиной. Образование поверхностных язв в местах лигирования — закономерное следствие процедуры; назначение ингибиторов протонной помпы позволяет уменьшить их размеры. Тем не менее, известны случаи кровотечений (в том числе фатальных) из таких язв, о чем необходимо сообщить пациенту при обсуждении тактики лечения.

Методы, которые НЕ должны применяться для первичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка

Нитраты (в частности, изосорбида мононитрат) неэффективны в профилактике первого кровотечения из



Таблица 2. Тактика ведения больных со впервые выявленным циррозом печени

Выявление варикозных вен при ЭГДС	Дополнительные признаки	Тактика ведения	Схема терапии
Нет	Контрольные ЭГДС каждые 3 года (при декомпенсации — раньше)		
Небольшие узлы (≤ 5 мм)	Цирроз печени классов В/С по Чайлд-Пью или наличие красных полос на узлах	Прием неселективных β -АБ (пропранолол или надолол) пожизненно	Начать лечение пропранололом по 20 мг 2 раза в сутки или надололом 20 мг 1 раз в сутки. Титрация дозы до максимальной переносимой или достижения ЧСС 55–60 в минуту. При этом необходимости в проведении плановых контрольных ЭГДС нет
	Цирроз печени класса А, красных полос на узлах нет	Контрольные ЭГДС каждые 2 года. Назначение неселективных β -АБ факультативно (прием целесообразен для замедления роста узлов)	Если назначаются неселективные β -АБ, режим дозирования не отличается от приведенного выше Если неселективные β -АБ не назначаются, каждые 2 года (при декомпенсации — раньше) проводятся контрольные ЭГДС
Средние и крупные узлы (> 5 мм)	Все больные независимо от класса цирроза по Чайлд-Пью	Назначение неселективных β -АБ (пропранолол или надолол) или* эндоскопическое лигирование узлов	Режим приема неселективных β -АБ не отличается от приведенного выше Эндоскопическое лигирование проводится каждые 1–2 недели, пока не будет достигнута облитерация узлов. После этого плановая контрольная ЭГДС выполняется через 1–3 месяца, затем каждые 6–12 месяцев

Примечание: * — выбор тактики в каждом случае — индивидуальный и зависит от особенностей пациента, его желания, локальных медицинских ресурсов.

варикозных вен пищевода. Мало того, их прием увеличивает летальность среди больных циррозом печени старше 50 лет (возможно, за счет усиления характерной для больных циррозом печени вазодилатации). С целью первичной профилактики кровотечений не рекомендуется как монотерапия нитратами, так и их комбинация с неселективными β -АБ (хотя теоретически это сочетание сильнее снижает давление в воротной вене, в контролируемых исследованиях показаны неэффективность такого лечения и увеличение числа побочных эффектов).

Также не рекомендуется комбинировать неселективные β -АБ со спиронолактоном (последний продемонстрировал способность снижать давление в воротной вене за счет уменьшения объема плазмы и кровотока во внутренних органах). Добавление спиронолактона к надололу не повышало эффективность первичной профилактики.

При использовании эндоскопической склеротерапии с целью первичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода отмечено повышение летальности. Таким образом, и этот метод лечения не может быть рекомендован для первичной профилактики.

Проведено два рандомизированных клинических исследования эффективности сочетанного лечения: эндоскопическое лигирование + прием неселективных β -АБ. Получены противоположные результаты. Поэтому такая комбинация также не рекомендуется для профилактики первого кровотечения.

В исследованиях, в ходе которых изучалась эффективность шунтирующих операций, четко показано уменьшение числа кровотечений из варикозных вен, однако увеличивались частота развития печеночной энцефалопатии и летальность. Учитывая единство патофизиологических последствий (сброс крови в системный кровоток в обход печени), эти данные можно экстраполировать на результаты трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS). Итак, шунтирующие процедуры (хирургические вмешательства или TIPS) не должны применяться с целью первичной профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка.

Перспективы

Опубликованы предварительные результаты рандомизированного клинического исследования, в ходе которого сравнивали эффективность карведилола (неселективного β -АБ со свойствами вазодилатора) и эндоскопического лигирования в первичной профилактике кровотечений из варикозных вен. За 16-месячный период наблюдения частота первого кровотечения в группе карведилола была значительно меньше (9% по сравнению с 21% в группе лигирования). Однако в группе карведилола отмечалось больше побочных эффектов. Частота кровотечений в группе лигирования оказалась выше, чем сообщалось ранее. Определить место карведилола в первичной профилактике кровотечений из варикозных вен пищевода можно будет после подробной публикации результатов этого исследования.

Тактика ведения больных со впервые выявленным циррозом печени представлена в таблице 2.

Литература

1. Garcia-Tsao G., Lim J.K. Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program// Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104 (7). — P. 1802–1829.
2. Khaderi S., Barnes D. Preventing a first episode of esophageal variceal hemorrhage// Cleve Clin. J. Med. — 2008. — Vol. 75 (3). — P. 235–244.
3. Garcia-Tsao G., Bosch J., Groszmann R.J. Portal hypertension and variceal bleeding--unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference// Hepatology. — 2008. — Vol. 47 (5). — P. 1764–1772.
4. Longacre A.V., Imaeda A., Garcia-Tsao G., Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage// Hepatology. — 2008. — Vol. 47 (1). — P. 169–176.
5. Mauss, Berg, Rockstroh et al. Hepatology. — Flying Publisher, 2009. — www.HepatologyTextbook.com.

Т.А. Соломенцева,
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Синдром короткой кишки: тактика врача-гастроэнтеролога

В клинической практике врачу-гастроэнтерологу нередко приходится сталкиваться с пациентами после обширных резекций кишечника по поводу различных заболеваний. Лечение таких больных представляет собой нелегкую задачу как для хирургов, так и для терапевтов, гастроэнтерологов. Не разработаны стандартные подходы к терапии, нет нормативных документов по ведению данной категории больных.

Что такое синдром короткой кишки (СКК) и какова тактика врача терапевта-гастроэнтеролога в лечении данной группы пациентов?

СКК — симптомокомплекс хронических расстройств, которые развиваются у больных в результате хирургического удаления большей части тонкой кишки или при исключении тонкой кишки из процессов переваривания и всасывания, при образовании межкишечных свищей или наложении анастомоза между высокими отделами тонкой кишки и толстым кишечником. В результате нарушения физиологического процесса пищеварения развиваются тяжелые клинические симптомы, проявляющиеся нарушением переваривания (мальдигестией), всасывания (мальабсорбцией), трофологической недостаточностью, вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

Тяжесть клинических проявлений зависит от многих факторов. Прежде всего, это протяженность оставшегося участка кишки, место резекции (тощая кишка, подвздошная кишка), наличие или отсутствие илеоцекального клапана толстой кишки. В меньшей степени на клинические проявления СКК оказывают влияние причины, по поводу которых был резецирован кишечник, а также сопутствующие заболевания. Течение СКК во многом зависит от адаптационных возможностей оставшейся части кишечника.

Наиболее частыми причинами обширных резекций тонкой кишки является инфаркт кишечника в результате тромбоза или эмболии мезентериальных сосудов. Кишечная непроходимость, обусловленная стриктурами кишки, возникающими при болезни Крона, злокачественных новообразованиях, также является частой причиной операций на тонкой кишке. Больные подвергаются резекциям кишечника при перфорации язвенного дефекта тонкой кишки, травмах и ранениях живота, лучевом энтерите, доброкачественных опухолях кишечника.

При болезни Крона (БК) пациенты могут переносить несколько операций по поводу удаления кишечника, чаще в результате перфорации язвенного дефекта и перитонита, реже — по поводу стриктуры кишки. Данной

группе пациентов, как правило, резецируется подвздошная кишка, илеоцекальный клапан, слепая кишка, а при повторных резекциях — тощая кишка, толстый кишечник. Поэтому в структуре пациентов с СКК больные с БК являются наиболее тяжелыми.

Наложение еюноилеоанастомоза при выраженном ожирении иногда применяется с целью снижения массы тела. Несмотря на то, что у таких пациентов сохраняется целостность кишечника, создание искусственного соустья между тонкой и подвздошной кишкой «выключает» большую часть кишки из процессов переваривания и всасывания, что приводит к появлению клинических признаков СКК, создает так называемый функциональный СКК. В настоящее время такой способ лечения ожирения применяется редко.

У здорового взрослого человека тонкая кишка имеет среднюю длину приблизительно 6 метров. СКК может развиваться при удалении большей части тонкой кишки. В результате появляется диарея и возникает синдром мальабсорбции, который сопровождается потерей электролитов, жира, желчных кислот, витамина B_{12} и других пищевых ингредиентов.

Кишечное переваривание и всасывание нутриентов начинается в двенадцатиперстной кишке и почти заканчивается в пределах первых 120–150 см тощей кишки. Всасывание питательных веществ представляет собой комплексный процесс, зависящий от структурных особенностей кишки и других факторов, способствующих перевариванию и усвоению пищевых нутриентов. На пищеварение и всасывание оказывают влияние пищевые гормоны (холецистокинин, гастрин, секретин и др.), которые непосредственно регулируют скорость эвакуации желудочного содержимого, выделение желчи, соляной кислоты, ферментов поджелудочной железы. Всасывание питательных веществ и жидкости зависит от особенностей эпителия тонкого кишечника. В проксимальных отделах тощей кишки всасывающая способность эпителия в несколько раз выше, чем в дистальных. В сутки в тонкую кишку происходит секреция 6–8 л жидкости (пищеварительный секрет, желчь, вода, ферменты). Активное всасывание секреторной жидкости происходит в дистальной части подвздошной кишки, и только около 1,5–2 литров жидкости попадает в толстую кишку, где всасывается. Поэтому резекция большого участка проксимальной части тощей кишки не сопровождается выраженной диареей, так как всасывание жидкости компенсируется подвздошной кишкой. При обширной резекции подвздошной кишки резко



нарушается всасывание жидкости, секретируемой тонкой кишкой, и развивается тяжелая секреторная диарея, которая может усугубляться наличием солей желчных кислот и не всосавшихся жирных кислот в просвете кишки, а также развитием синдрома избыточного бактериального роста. При отсутствии дистального отдела подвздошной кишки не происходит всасывание желчных кислот и витамина В₁₂. Не абсорбированные в тонкой кишке желчные кислоты, попадая в толстый кишечник, усиливают секрецию воды и электролитов, что еще больше усугубляет диарею.

У большинства пациентов в первые сутки после резекции тонкой кишки отмечается повышение желудочной секреции, ускоряется пассаж нутриентов по тонкой кишке, что приводит к снижению продолжительности контакта химуса со стенкой кишки, что, в свою очередь, еще более усугубляет нарушение всасывания.

Илеоцекальный клапан играет важную роль при формировании механизмов нарушения процессов переваривания и всасывания при СКК. Сохранение баугиниевой заслонки у больных с резецированным кишечником замедляет прохождение химуса по тонкому кишечнику, предупреждает бактериальную колонизацию тонкой кишки, улучшает всасывание жидкостей и электролитов, повышает абсорбционную способность оставшегося участка тощей кишки почти в 2 раза. При дистальной обширной резекции тонкой кишки и наложении илеотрансверзоанастомоза резко ускоряется транзит кишечного содержимого, нет препятствия для транслокации толстокишечной микрофлоры в тонкую кишку и развития синдрома избыточного бактериального роста.

Бактериальное обсеменение тонкой кишки, агрессивное действие желчных кислот способствуют повреждению слизистой оболочки кишки, снижению ее ферментативной активности и нарушению всасывания пищевых веществ. Это приводит к увеличению в просвете кишки недорасщепленных и утилизированных нутриентов, что повышает осмолярность кишечного содержимого и обуславливает усиление диареи.

Сохранение толстой кишки улучшает ферментацию пищевых волокон до короткоцепочечных жирных кислот, повышая всасывание энергетических субстратов на 5%. При сохраненной толстой кишке не наблюдается выраженного нарушения всасывания углеводов и жиров, частично компенсируется всасывание жидкости.

Недостаточное всасывание микронутриентов способствует развитию тяжелой трофологической недостаточности, дефициту витаминов, минералов и микроэлементов, нарушению работы других органов и систем.

Основными клиническими проявлениями СКК являются хроническая диарея и, как следствие, синдром нарушенного всасывания и трофологическая недостаточность.

В течении заболевания можно выделить три периода. Первый — острый послеоперационный период продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев, характеризующийся обильной водной диареей (до 5–6 л в сутки) с потерей натрия, хлоридов, калия, магния, бикарбонатов, что приводит к дегидратации и выраженной электролитной недостаточности, развитию тяжелых метаболических расстройств, нарушению белкового, витаминного обмена, водно-электролитного баланса.

Во второй период (фаза субкомпенсации) — в течение первого года после операции — наступает постепенная адаптация пищеварительного тракта: уменьшается частота стула, частично восстанавливаются нарушенные обменные

процессы в организме. Однако сохраняется нарушение всасывания всех питательных веществ, белков, частично жиров и углеводов. Могут наблюдаться симптомы витаминной недостаточности, анемии, что проявляется у больных общей слабостью, парестезиями, дерматитами, повышенной ломкостью ногтей, сухостью кожи и т.д. У подавляющего большинства пациентов сохраняется дефицит массы тела.

Третий период — фаза адаптации — наблюдается через два года и более после операции. Этот период СКК непосредственно зависит от адаптационной компенсаторной структурной перестройки в тонкой кишке. При адекватных адаптационных изменениях в кишечнике наблюдается относительная стабилизация состояния больных. Уменьшаются проявления диареи, нормализуется масса тела. В этот период могут появиться осложнения в виде образования желчных и мочевых камней, язв желудка. У части больных сохраняется анемия [2].

По выраженности клинических проявлений и тяжести трофологической недостаточности выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени СКК. Легкая степень характеризуется появлением периодической диареи, иногда — повышенным метеоризмом, неинтенсивной абдоминальной болью без четкой локализации. Дефицит массы тела составляет не более 5 кг без тенденции к его снижению.

При средней степени выраженности СКК наблюдаются нарушения функции кишечника, проявляющиеся диареей до 5–6 раз в сутки, снижением массы тела до 5–10 кг, появлением незначительной анемии. При лечении данной группы пациентов требуется дополнительное энтеральное питание.

Тяжелая степень СКК связана со значительным нарушением обмена веществ, массивной диареей с потерей большого объема жидкости и электролитов, потерей массы тела более 10 кг, развитием остеопороза, эндокринной недостаточности, отекающего синдрома, тяжелой анемии, хронической поливитаминовой недостаточности, проявляющейся нарастающей слабостью, парестезиями, сонливостью, дерматитами. Данной группе пациентов, как правило, требуется дополнительное энтеральное питание, длительное парентеральное введение жидкости, электролитов, смесей аминокислот, жировых эмульсий.

Конкременты в желчном пузыре обнаруживаются более чем у трети пациентов с СКК, а риск образования холестериновых желчных камней повышен в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией. В большинстве случаев камни в желчном пузыре формируются при наличии тонкого кишечника длиной менее 120 см и в условиях отсутствия илеоцекального клапана. В связи с нарушением всасывания желчных кислот в подвздошной кишке развивается дефицит их в самой желчи. Потеря желчных кислот сопровождается увеличением синтеза печенью желчи, перенасыщенной холестерином, так как желчные кислоты являются основным компонентом, необходимым для растворения холестерина; недостаток их приводит к нарушению холато-холестеринового равновесия, выпадению холестерина в осадок и образованию желчных камней. Пониженная секреция холецистокинина и парентеральное питание нарушают сократительную функцию желчного пузыря и увеличивают вероятность застоя желчи, что также способствует формированию конкрементов в желчном пузыре.

Другим серьезным осложнением при СКК является повышение секреции соляной кислоты и повышение риска образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Уже в самый ранний период после резекции тонкой кишки

нарушается синтез ингибиторных гормонов и развивается гипергастринемия, которая способствует гиперсекреции соляной кислоты и пепсина. Такие изменения часто приводят к появлению острых пептических язв у пациентов с СКК. Более выраженные нарушения синтеза и секреции ингибиторных гормонов наблюдаются после резекции тощей кишки; при дистальной резекции (удалении подвздошной кишки) такие нарушения выражены в меньшей степени. Гиперсекреция соляной кислоты кроме язвообразования может инактивировать панкреатическую липазу, усиливать диарейный синдром, нарушать всасывание нутриентов.

Нефролитиаз также является частым осложнением СКК и развивается у 25% больных. У здоровых людей оксалаты, попавшие в организм, в просвете кишки связываются с кальцием и образуют нерастворимые комплексы, которые выводятся с калом. У пациентов с СКК в толстой кишке кальций связывается с неабсорбированными в тонкой кишке жирными кислотами. Не связанные с кальцием оксалаты всасываются в толстой кишке в кровь, а затем попадают в мочу, что приводит к развитию гипероксалурии и образованию оксалатных камней в почках. Хроническая выраженная дегидратация и нарушение обмена электролитов повышает концентрацию мочи и еще более способствует камнеобразованию.

Остеопороз — нередкое осложнение СКК, он наблюдается в 45% случаев (преимущественно у женщин), характеризуется болью в суставах, повышенным риском компрессионных переломов позвоночника.

У пациентов с СКК наряду с нарушением всасывания нутриентов может наблюдаться всасывание некоторых лекарственных препаратов, что необходимо учитывать при назначении лекарственных форм для приема внутрь.

Синдром избыточного бактериального роста — очень частое осложнение СКК. Как правило, бактериальное обсеменение тонкой кишки не проявляется никакими клиническими симптомами, однако значительно ухудшает процессы переваривания и всасывания в тонкой кишке. Бактериальному обсеменению тонкой кишки подвержены пациенты с обширными дистальными резекциями тонкого кишечника и удалением илеоцекального клапана. Повышать риск развития синдрома избыточного бактериального роста может частое применение антибиотиков широкого спектра действия.

Лактатный ацидоз — метаболический ацидоз, развивающийся у пациентов с СКК при бактериальной ферментации углеводов в толстой кишке и образовании большого количества D-молочной кислоты. Лактатный ацидоз усиливает осмотическую диарею у больных с СКК. Клинически D-лактатный ацидоз проявляется развитием энцефалопатии, характеризующейся сонливостью, атаксией, невняtnостью речи, нарушением концентрации внимания. Диагностировать это состояние можно при обнаружении повышенной концентрации D-лактата в моче и крови. Лечение этого осложнения основано на ограничении углеводов и применении невсасываемых антибиотиков для снижения образования D-молочной кислоты путем элиминации бактерий в толстой кишке.

Клинический и метаболический статус пациента с СКК зависит от длины и места резецированного участка кишки; сохранения или отсутствия илеоцекального клапана; функциональной состоятельности оставшейся части кишки; патологических изменений в других органах (желудок, поджелудочная железа, печень); основного заболевания, по поводу которого произведена резекция кишечника;

развития адаптационных процессов в оставшейся части кишечника.

Резекция половины объема тощей кишки (проксимальный резекционный синдром) обычно переносится удовлетворительно, при условии сохранения двенадцатиперстной кишки, дистального отдела подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки. Несмотря на то, что большинство пищевых веществ всасывается в тощей кишке, диарея и метаболические нарушения при данном типе операции не столь резко выражены. В этих случаях компенсаторные функции берет на себя подвздошная кишка.

В то же время удаление подвздошной кишки и баугиниевой заслонки (дистальный резекционный синдром) может вызвать нарушение всасывания с упорным поносом, дефицитом витамина B₁₂, нарушением обмена желчных кислот, даже если удалено менее 30% тонкой кишки.

Более тяжелое течение СКК наблюдается у пациентов с еюностомой или проксимальной илеостомой из-за выраженной дегидратации, дефицита электролитов, нарушения всасывания нутриентов, ведущих к тяжелой недостаточности питания. Наиболее тяжелые пациенты с СКК — те, у которых протяженность оставшегося участка кишки не превышает 1 метр. При этом тяжесть состояния больных обусловлена не только выраженностью синдрома мальабсорбции, но и обильной секрецией в просвет кишки.

Тонкая кишка обладает очень высокими адаптационными возможностями. Резекция больших участков тонкого кишечника со временем может полностью компенсироваться и не отражаться на процессах переваривания и всасывания. Морфологические и функциональные изменения кишки наблюдаются в первые часы после резекции и могут продолжаться в течение года. Адаптационные механизмы кишечника направлены на улучшение процессов переваривания и всасывания нутриентов жидкости. Тонкие механизмы адаптации кишки на сегодняшний день изучены недостаточно. Однако по данным морфологических исследований известно, что участок кишки, оставшийся после резекции, увеличивается в диаметре, утолщается кишечная стенка. В оставшейся части кишки происходит увеличение количества энтероцитов, принимающих участие во всасывании, гиперплазия клеток кишечного эпителия, удлинение ворсинок и увеличение глубины крипт, что повышает поверхность всасывания. Со временем повышается ферментативная активность щеточной каймы, что способствует повышению всасывания питательных веществ. В качестве компенсаторного механизма рассматривается замедление моторики (перистальтики) кишки, что способствует увеличению контакта химуса со стенкой кишки и улучшению всасывания. Подобные изменения наблюдаются у большинства пациентов спустя год после резекции кишечника.

Более активно адаптационные приспособительные механизмы реализуются у детей, молодых пациентов без сопутствующего воспаления в кишке. У пожилых пациентов, больных со сниженным иммунитетом, изначально низкой массой тела, имеющих тяжелые фоновые заболевания адаптация кишки происходит медленнее. В некоторых случаях, особенно у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании, адаптация оставшейся части кишки не развивается, происходит ее атрофия, гипоплазия кишечного эпителия, что приводит к тяжелым необратимым морфо-функциональным изменениям кишки.



Наиболее эффективно запускают и стимулируют адаптационные процессы в кишечнике питательные вещества. Наличие нутриентов в просвете кишки — это наиболее важный фактор, способствующий развитию активных процессов адаптации оставшейся части кишки. Поэтому для больных с СКК крайне важно как можно более раннее начало энтерального питания. Контакт кишечного химуса с энтероцитами увеличивает синтез ферментов и гормонов кишечника, поджелудочной железы, что способствует стимуляции процессов адаптации. На процесс пострезекционной адаптации влияют также гуморальные факторы (факторы роста, интерлейкины). Важную роль играет характер питания в послеоперационный период. В состав рациона должны входить пищевые волокна, короткоцепочечные жирные кислоты, глутамин.

Возможности пострезекционной адаптации тонкой кишки определяются длиной оставшегося сегмента. Потеря более 50% тонкой кишки приводит к существенному ограничению его адаптационных возможностей. Сохранность терминального отдела подвздошной кишки, илеоцекального клапана и наличие не менее 20 см тощей, при общей длине тонкого кишечника не менее 100 см, дает хорошую перспективу для пострезекционной адаптации кишки.

Полная адаптация тонкого кишечника после обширной резекции у большинства пациентов наблюдается по истечении двух лет после операции. Часть больных полностью компенсируют всасывательную и переваривающую функции кишечника.

Лечение и реабилитация пациентов после обширных резекций кишечника представляют трудную задачу. Целью терапии является восстановление или улучшение всасывательной функции кишки, устранение трофологической недостаточности, лечение осложнений и сопутствующих заболеваний, сопровождающих СКК.

Условно лечение СКК можно разделить на три периода: ранний послеоперационный, период адаптации кишечника, дальнейшая длительная терапия. На каждом этапе лечения пациентов с СКК врач решает определенные задачи, направленные на улучшение компенсаторных функций кишечника и улучшение качества жизни пациентов.

На самых ранних этапах лечения больные находятся в хирургической клинике и проходят лечение под наблюдением хирурга. От того, насколько правильно проводится лечение в данный период, зависит дальнейший прогноз пациента. Основной задачей послеоперационного лечения является восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия. Проводится коррекция метаболических расстройств путем возмещения потери электролитов и жидкости [3]. В данный период заболевания внутривенно капельно вводятся большие объемы 5% раствора глюкозы, изотонического раствора хлористого натрия, солей калия, кальция, магния. При развитии метаболического ацидоза производится введение щелочных растворов бикарбоната натрия. Потеря жидкости, натрия и калия с мочой может приводить к развитию метаболического алкалоза. Важно контролировать уровни этих электролитов в крови, при необходимости добавлять в пищу или вводить внутривенно. С целью коррекции алкалоза вводят растворы хлористого калия, хлористого кальция, сернокислую магнезию. При возникновении гиповолемии и гипотонии, которая развивается, как правило, при резком нарушении всасывания белка и снижении онкотического давления крови,

необходимо парентеральное введение альбумина, свежемороженой плазмы, растворов высокомолекулярных декстранов (гемохес, венофундин, гелуфузин и др.). В ранний послеоперационный период необходимо адекватно возмещать водно-электролитные потери с калом для достижения суточного диуреза не менее 1000–1200 мл в сутки.

С целью предотвращения трофологической недостаточности, отрицательного азотистого баланса в ранние сроки после операции следует начинать парентеральное питание. Для покрытия суточной потребности в белках назначают парентеральное введение смесей аминокислот (инфезол-100, инфезол-40, аминисол-Нео, аминостерил, аминоклазмагель гепасол-Нео и др.). Для восполнения липидных субстратов (незаменимых жирных кислот) и покрытия энергетических затрат применяют жировые эмульсии (липофундин, интралипид, омегавен). Как препараты для парентерального питания могут быть использованы 5% глюкозы, глюкокостерил. В особо тяжелых случаях в качестве парентерального питания может быть применен кабивен центральный — комплексный препарат, содержащий жиры, углеводы, аминокислоты, электролиты. Ограничение применения данного препарата связано с его высокой осмолярностью и повышенным риском развития тромбоза. В связи с этим рекомендуется внутривенное капельное введение только в центральную вену, что также ограничивает его применение только в высокоспециализированных лечебных учреждениях и отделениях реанимации.

Для усиления метаболического действия и лучшего усвоения микронутриентов, вводимых парентерально, применяют анаболические гормоны (ретаболил или фенаболил по 2 мл глубоко внутримышечно 1 раз в 7–10 дней).

В настоящее время для лечения пациентов с СКК рекомендуется как можно более раннее начало парентерального питания, способствующее повышению адаптационных возможностей оставшейся части кишки и улучшению всасывания и переваривания пищи.

По возможности энтеральное питание через зонд должно назначаться на 3–5-й день после операции. Начинают введение растворов питательных смесей капельным путем через назогастральный зонд, медленно (со скоростью 30–60 капель в минуту). Преимущество отдается низколактозным, изоосмолярным препаратам: пептамен, нутризон, диазон, нутрикомп, изокал, нутрен и др. Постепенно количество энтерально вводимых смесей увеличивают, уменьшая объем питательных растворов, применяемых парентерально. Переносимость и усвоение энтерального питания оценивают по появлению ежедневного стула. В первые дни после назначения энтеральных смесей может усиливаться диарея, что может быть связано с усилением перистальтики кишки, повышением осмотического давления внутри кишечника. Не следует отменять энтеральное питание, необходимо как можно более медленное постепенное введение препаратов; при стабилизации стула можно вводить энтеральные смеси болюсно. Общая суточная калорийность вводимых парентерально и энтерально нутриентов должна составлять 3000–3500 ккал.

Постепенно осуществляют переход на нормальное пероральное питание. Назначают физиологически полноценную диету, с повышенным содержанием белка — 135 г в сутки, нормальным содержанием углеводов и умеренным количеством жира — 40–50 г в сутки. Суточная потребность жиров должна покрываться преимущественно

за счет триглицеридов, содержащих короткоцепочечные или среднецепочечные жирные кислоты (кокосовое масло), которые всасываются непосредственно в кровь без участия желчных кислот. Для стимуляции адаптационных возможностей кишки полезно добавление в диету глутамина. Пищевые волокна и пектиновые вещества замедляют эвакуацию пищи из желудка, увеличивают время транзита химуса по кишке, способствуя увеличению контакта нутриентов со слизистой оболочкой для улучшения всасывания. Кроме того, пектины связывают желчные кислоты, уменьшая диарейный синдром, усиливают адаптационные механизмы в тонкой кишке.

Наиболее тяжелый клинический синдром, который существенно ухудшает качество жизни пациентов с СКК, является диарея. Для уменьшения проявлений диарейного синдрома назначается лоперамид внутрь по 2 мг после каждого приема пищи, но не более 6 таблеток в сутки. Также замедлить перистальтику кишечника могут такие препараты, как белладонна, платифиллин, дифеноксилат, кодеин, однако их широкое применение ограничивается возможностью развития выраженных побочных эффектов. Замедлению транзита кишечного содержимого способствует аналог соматостатина (октреатид, сандостатин). Кроме того, препарат уменьшает секрецию пищеварительных соков (желчи, панкреатического секрета), жидкости в просвет кишки, что также сокращает проявления диареи. Для коррекции диареи применяют адсорбенты, препараты, обладающие способностью связывать избыток органических кислот (смекта, белая глина, дерматол, билигнин, полифепан), прежде всего — желчных кислот (холестирамин, квестран, вазозан). Уменьшению диарейного синдрома способствует назначение ферментных препаратов (пангрол, креон, панкреатин, панзинорм, мезим-форте и т.д.). Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы улучшает переваривание и усвоение питательных веществ у пациентов с СКК.

У подавляющего большинства таких больных наблюдается гипергастринемия и гиперсекреция соляной кислоты. С учетом желудочной гиперсекреции и высокого риска язвообразования в первые дни после операции внутривенно назначаются ингибиторы секреции: блокаторы протонной помпы (нексиум, конролок, омез), H₂-блокаторы (квamatел). Антисекреторная терапия снижает риск образования пептических язв. Кроме того, препараты данной группы уменьшают кишечную секрецию и замедляют моторику тонкой кишки, что также способствует уменьшению диареи. В более поздние сроки после операции антисекреторные препараты можно назначать перорально.

У пациентов с СКК без сохранения илеоцекального клапана часто наблюдается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. У пациентов с этим осложнением в кишечнике усилен рост D-лактатпродуцирующих грамположительных анаэробов, который может привести к развитию лактатного ацидоза. Лечение заключается в ограничении углеводов и применении невсасываемых антибиотиков для снижения образования D-молочной кислоты путем элиминации бактерий в толстой кишке. С этой целью может применяться рифаксимин (альфа-нормикс) в дозе 1200 мг в сутки; метранидазол (трихопол, флагил) внутрь по 1000 мг в сутки. Возможно применение и других антибиотиков: тетрациклина, фуразолидона, ко-тримоксазола и др. В связи с бактериальной контаминацией тонкой кишки назначают повторные курсы антибактериальных препаратов, кишечных антисептиков (интетрикс,

эрссефурил). С целью коррекции микрофлоры назначают пробиотики (бифиформ, линекс, энтерожермина, био-гая и др.), пребиотики (хилак-форте).

При развитии анемии назначают витамин В₁₂, фолиевую кислоту, препараты железа парентерально (феррум-лек), в дальнейшем — энтерально (сорбифер-дурулес, гинотардиферрон и др.).

С целью профилактики нефролитиаза больным, перенесшим обширную резекцию тонкой кишки, назначают препараты кальция (глюконат кальция — до 8 г в сутки). Для профилактики камнеобразования в желчном пузыре применяют препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан и др.) в дозе 500–750 мг в сутки однократно на ночь.

В первые полгода после обширной резекции кишки большинству пациентов необходимо продолжить парентеральное питание для предотвращения потери массы тела. Длительное парентеральное питание может осуществляться и в домашних условиях при наличии амбулаторного патронажа пациента. Благодаря современной нутриционной поддержке в настоящее время увеличилась продолжительность жизни пациентов, которые ранее не выживали.

В этот период лечения проводится симптоматическая терапия для купирования клинических симптомов заболевания, чаще всего — диареи, витаминной недостаточности, а также коррекция электролитных нарушений. С целью улучшения адаптационной структурной перестройки кишки применяют глутамин, гормон роста.

Длительное лечение пациентов с тяжелым течением СКК направлено на поддержание трофологического статуса, коррекцию витаминной и электролитной недостаточности, лечение осложнений СКК, фонового и сопутствующих заболеваний. При необходимости проводят курсы дополнительного энтерального или парентерального питания.

На этапе хронической фазы СКК питание пациента является важным фактором успешного лечения. В этот период у большинства пациентов происходит полная адаптация кишки к условиям всасывания и переваривания пищи. Однако для облегчения работы кишечника и создания оптимальных условий для усвоения пищи пациентам необходимо придерживаться определенных правил питания. Питание должно быть дробное (частое, небольшими порциями). Суточная калорийность пищи определяется индивидуально, с учетом стабильного поддержания массы тела. Рекомендуются сбалансированная диета с достаточным количеством углеводов и белков, ограничением жиров до 40–60 г в сутки. Суточная потребность в жирах должна компенсироваться за счет среднецепочечных жирных кислот, которые не усиливают диарею и хорошо усваиваются. Ограничивается употребление продуктов, богатых лактозой, оксалатами. Пища должна быть богата пектином, пищевыми волокнами. Употребление овощей и фруктов компенсирует потерю калия, витаминов; кисломолочные продукты, сыры, богатые кальцием, при хорошей переносимости обязательно должны быть включены в рацион. Важно поддерживать водный баланс организма, тем более что водно-электролитные нарушения сохраняются у пациентов с СКК более длительный период. В сутки необходимо употреблять до 2 литров жидкости, которую нужно выпивать небольшими порциями в перерывах между приемами пищи. Достаточное употребление жидкости внутрь, особенно регидратационных растворов (регидрон), может полностью компенсировать парентеральное введение растворов электролитов. При необходимости проводится коррекция поливитаминной недостаточности. Это особенно важно



у пациентов с обширными резекциями подвздошной кишки — основным местом всасывания витамина В₁₂. Данной группе пациентов каждые 3–6 месяцев обязательно нужно проводить заместительную терапию витамином В₁₂, который вводится внутримышечно в дозе 1000 мкг в сутки.

По мере необходимости проводится медикаментозная терапия основного заболевания, осложнений, развивающихся на фоне СКК (остеопороз, холелитиаз и др.).

Нельзя не сказать о *хирургических методах лечения*, возможности так называемых реконструктивных операций на кишечнике, которые способствуют замедлению транзита кишечного содержимого по кишке и улучшают процессы всасывания. Хирургические методы лечения оправданы у пациентов с тяжелым течением СКК, которые плохо поддаются курации методами консервативной терапии и нуждаются в постоянном парентеральном питании. Нецелесообразно проводить реконструктивные хирургические операции в ранний послеоперационный период, пока адаптационные возможности тонкой кишки не исчерпаны. Показания к оперативному лечению могут рассматриваться только через 1–2 года после обширной резекции тонкой кишки. В некоторых случаях производятся пластические реконструктивные операции на оставшемся сегменте тонкой кишки — сужение и удлинение тонкой кишки, формирование искусственного клапана, создание антиперистальтических участков путем «разворачивания» фрагментов тонкой кишки. У пациентов с очень коротким отрезком тонкой кишки и выраженными нарушениями всасывания может быть выполнена трансплантация небольшого отрезка тонкой кишки. Показанием к этой операции является необходимость пожизненного парентерального питания. Однако необходимо помнить, что операции на тонкой кишке могут осложняться образованием стриктур и заворотом кишки; смертность при таких операциях остается высокой и составляет 30%.

Больные с СКК подлежат диспансерному наблюдению в амбулаторных условиях с целью предупреждения осложнений и достижения полной реабилитации. Данная группа пациентов должна находиться под наблюдением терапевтов, хирургов, врачей интенсивной терапии, гастроэнтерологов, диетологов, психологов в течение всей жизни. По мере необходимости с целью лечения основного заболевания, а также для проведения парентеральной терапии больные направляются на стационарное лечение.

Если больной получает парентеральное питание, важно контролировать следующие биохимические показатели крови: калий, натрий, кальций, магний, фосфаты, альбумин (2 раза в неделю), креатинин, триглицериды, холестерин (1 раз в неделю); фолиевая кислота, витамин В₁₂, цинк, железо, медь, селен (1 раз в месяц).

Факторы, определяющие прогноз пациентов с СКК: длина удаленного отрезка кишки; место резекции (тощая, подвздошная, ободочная кишка); наличие или отсутствие илеоцекального клапана; основное заболевание и риск его обострения; наличие осложнений (холелитиаз, оксалатные камни в почках, лактацидоз); дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия, избыточный рост микрофлоры кишки; уменьшение массы тела; дилатация оставшегося участка тонкого кишечника; адаптационные возможности оставшегося участка тонкой кишки; необходимость длительного применения полного парентерального питания.

После операции и проведения полного курса лечения большинство пациентов подлежит направлению на ВТЭК для определения их трудоспособности и оформления группы инвалидности.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Скланская О.А. Синдром диареи. — М.: Гэотар-мед, 2002. — С. 72–75.
2. Парфенов А.И. Энтерология. — М., 2002. — 724 с.
3. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию/ Под ред. И.Е. Хорошилова. — СПб., 2000. — 376 с.
4. Ayucar R.G., Cordero L.M., Martinez-Puga L.E. et al. Nutrition and chronic renal failure// Nutr. Hosp. — 2000. — Vol. 15, S. 1. — P. 101–113.
5. Beyer P.L. Medical nutrition therapy for lower gastrointestinal tract disorders/ Ma-nah L.K., Escott-Stump S. eds. — Philadelphia: W.B.Saunders, 2000.
6. Braga M., Gianotti L., Gentilini O. et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition// Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29, № 2. — P. 242–248.
7. Campos F.G., Waitzberg D.L., Teixeira M.G. et al. Pharmacological nutrition in inflammatory bowel diseases// Nutr. Hosp. — 2003. — Vol. 18, № 2. — P. 57–64.
8. Gonzalez H.F., Perez N.B., Malpeli A. et al. Nutrition and Immunological Status in Long-Term Follow Up of Children with Short Bowel Syndrome// J. Parenteral and Enteral Nutr. — 2005. — Vol. 29, № 3. — P. 186–191.
9. Gura K.M., Duggan C.P., Collier S.B. et al. Reversal of par-enteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management// Pediatrics. — 2006. — Vol. 118 (1). — P. 197–201.
10. Ito Y., Ando T., Nabeshima T. Latent Copper Deficiency in Patients Receiving Low-Copper Enteral Nutrition for a Prolonged Period// J. of Parenteral and Enteral Nutr. — 2005. — Vol. 29, № 5. — P. 360–366.
11. Kaiser U., Barth N. Haemolytic anaemia in a patient with anorexia nervosa// Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, № 3. — P. 133–135.
12. Ledefoged K. Management of short-bowel syndrome// Cur. Med. Lit. Clin. Nutr. — 2007. — P. 43–58.
13. Neiderman M., Zarody M., Tattersall M. et al. Enteric feeding in severe adolescent anorexia nervosa: a report of four cases// Int. J. Eat. Disord. — 2000. — Vol. 28, № 4. — P. 470–475.
14. Nightingale J.M. Clinical problems of a short bowel and their treatment// Proc. Nutr. Soc. — 2004. — Vol. 53. — P. 373.
15. Pritchard C., Duffy S., Edington J. et al. Enteral Nutrition and Oral Nutrition Supplements: A Review of the Economics Literature// J. of Parenteral and Enteral Nutr. — 2006. — Vol. 30, № 1. — P. 52–59.
16. Scolario J.S. et al. Short-bowel syndrome// Gastroenterology Clinics of North Am. — 2008. — Vol. 27. — P. 467.
17. Semrad C.E., Powell D.W. Approach to the patient with diarrhea and malabsorption/ In Goldman L., Ausiello D. eds. Cecil Medicine. 23rd ed. — Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007. — Chap. 143.
18. Swank G.M., Deitch E.A. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes// World J. Surg. — 2003. — Vol. 20. — P. 488–495.
19. Toth M.J., Matthews D.E. Whole-Body Protein Metabolism in Chronic Heart Failure: Relationship to Anabolic and Catabolic Hormones// J. Parenteral and Enteral Nutr. — 2006. — Vol. 30, № 3. — P. 194–201.
20. Westergaard H. Short bowel syndrome/ Feldman M. et al. eds. — W.B.Saunders, 2003.
21. Winter T.A., O'Keefe S.J., Callanan M. et al. The effect of severe undernutrition and subsequent refeeding on whole-body metabolism and protein synthesis in human subjects / JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2005. — Vol. 29, № 4. — P. 221–228.
22. Zuercher J.N., Cumella E.J., Woods B.K. et al. Efficacy of voluntary nasogastric tube feeding in female inpatients with anorexia nervosa// JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2003. — Vol. 27, № 4. — P. 268–276.

Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, Д.А. Птушкина,
Днепропетровская государственная медицинская академия

Эозинофильный эзофагит — новое заболевание?

За последние годы представления о заболеваниях пищевода претерпели значительные изменения. Рефлюкс-эзофагит модифицировался в гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ). А сегодня врачи столкнулись с новой клинической формой поражения пищевода — эозинофильным эзофагитом (ЭЭ). В Украине и России этот термин появился совсем недавно, тогда как в США и Европе эта патология уже несколько десятилетий занимает одно из ведущих мест в структуре гастроэнтерологических заболеваний [2]. Является ли ЭЭ новым самостоятельным заболеванием или вариантом течения ГЭРБ? Эти и многие другие вопросы относительно этиологии, патогенеза, клиники, диагностических критериев, а также лечения пациентов с ЭЭ интересуют на сегодняшний день клиницистов и исследователей во всем мире.

Эозинофильный эзофагит — это заболевание, которое характеризуется выраженной изолированной эозинофильной инфильтрацией пищевода, клинически проявляется симптомами, сходными с таковыми у больных ГЭРБ, встречается у детей и взрослых. ЭЭ не отвечает на интенсивную антисекреторную терапию, однако симптомы устраняются путем исключения специфических пищевых аллергенов [4]. Дисфагия и глоточный рефлюкс вплоть до рвоты, острая обструкция пищевода, одышка, паника — эти симптомы ЭЭ значительно ухудшают качество жизни пациентов [1, 2].

Упоминания о заболевании появились еще в середине прошлого века. В 1982 г. Winter и соавторы утверждали, что эозинофилия является диагностическим критерием ГЭРБ. Однако к 1995 г. появилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что изолированная эозинофильная инфильтрация пищевода может быть проявлением отдельного заболевания. Одним из исследований, значительно повысившим интерес к эозинофилии при эзофагите, было проведенное Kelly успешное лечение 10 детей с симптомами ГЭРБ, не отвечающими на антисекреторную терапию, и выраженной эозинофильной инфильтрацией с помощью диеты, основанной на аминокислотах. В среднем через 3 недели нахождения на диете у 8 пациентов симптомы полностью купировались, у двух — наступило улучшение. При морфологическом исследовании эозинофильная инфильтрация разрешилась у всех наблюдаемых больных. Переход на обычное питание вновь привел к рецидиву симптомов. Ретроспективный анализ литературы показал, что о случаях ЭЭ различные авторы сообщали уже с конца 1970-х годов [1, 4].

В последние десятилетия большинство крупных исследовательских центров Северной Америки, Европы и Азии отмечают существенный рост заболеваемости ЭЭ среди как детского, так и взрослого населения. ЭЭ может быть диагностирована в любом возрасте, у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин. По данным исследования R. Noel и соавторов [9], проведенного в 2003 г. среди детского населения штата Огайо (США), частота ЭЭ составила 1 случай на 10 тыс. в год, а его распространенность в этой популяции приближается к 4 на 10 тыс. человек. Подобное исследование в Швейцарии показало частоту ЭЭ около 0,15 случая на 10 тыс. взрослого населения в год при распространенности этой патологии до 2,9 на 10 тыс. [10]. Эти данные указывают, что частота ЭЭ сопоставима с частотой других иммунопатологических состояний, таких как воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) [5]. Заболевание манифестирует преимущественно в детском возрасте, а также у мужчин до 40 лет [2].

Этиология и патогенез

Вопросы этиологии ЭЭ дискуссионны. Рассматривается роль пищевых и воздушных аллергенов. Обсуждается также возможность аутоиммунного характера заболевания. Считается, что пищевая аллергия при данной патологии носит характер пищевой гиперчувствительности и является аллергической реакцией IV типа. Роль воздушных аллергенов в развитии ЭЭ кажется вероятной с того момента, как в эксперименте продемонстрировали развитие патологии у мышей в ответ на действие воздушного аллергена. Косвенным подтверждением такой возможности является и тот факт, что жесткая ограничительная диета приводит к улучшению состояния не у всех пациентов. Сами же эозинофилы оказывают воздействие через выделяемые ими при дегрануляции медиаторы воспаления, такие как лейкотриены, простагландины, серотонин, цитокины и др., а также путем образования свободных радикалов и пероксидазы [4].

Особенности эпидемиологии и маркеров диагностики ЭЭ наталкивают на мысль о существовании генетических и связанных с ними иммунопатологических причин. Известно, что эпителий пищевода активно контактирует с внешней средой, несущей большое количество белков-аллергенов. В связи с этим при ЭЭ в эпителии пищевода находят большое количество активированных эозинофилов, которые повреждают его посредством выброса цитотоксичных белков, активных форм кислорода и медиаторов воспаления.



В экспериментальных и клинко-экспериментальных наблюдениях доказан вторичный иммунный ответ со стороны слизистой оболочки пищевода на сенсибилизацию как самого пищевода, так и других органов при введении аллергенов. Редукция ЭЭ наблюдалась при использовании элиминационных диет, когда из рациона больного исключается определенный продукт, способный вызывать аллергизацию. Такая диета приводит к снижению уровня иммуноглобулина Е и нормализации кожных тестов. У детей по мере формирования иммунной системы может наблюдаться уменьшение выраженности ЭЭ, как это бывает при экземе, дерматитах и ряде других заболеваний. Известно, что ингаляционное и системное применение кортикостероидов при ЭЭ оказывает хороший клинический эффект. Все эти факты свидетельствуют о том, что аллергический иммунопатологический механизм является основой развития ЭЭ [2].

Гастроэнтерологические проявления пищевой аллергии достаточно разнообразны и зависят от вида и дозы аллергена, возраста пациента, уровня и глубины поражения пищеварительного тракта. Морфологической основой клинической картины в большинстве случаев является иммунное воспаление с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей при отсутствии других причин для тканевой эозинофилии, таких как паразитарные заболевания, новообразования, коллагенозы, системные васкулиты, воспалительные заболевания кишечника. К эозинофильным поражениям пищевого канала относятся эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильный проктит и ряд других состояний. Эозинофилы в норме присутствуют в пищевом канале, селезенке, лимфатических узлах, тимусе и играют важную роль в защите организма от паразитарных инвазий. В пищевом канале эозинофилы обычно находят в собственной пластинке слизистой оболочки практически всех его отделов (желудка, тонкой и толстой кишки), за исключением пищевода. Отмечена высокая частота ассоциации ЭЭ с атопическими и аллергическими заболеваниями, в первую очередь — с бронхиальной астмой [5].

Патогенетическая цепочка развития ЭЭ ведет к дегрануляции эозинофилов, накапливающихся в большом количестве в слизистой оболочке пищевода, без достаточного регуляторного влияния со стороны микроокружения. Результатом этого процесса являются периодически повторяющиеся спазмы гладких мышц органа, начиная с проксимального его отдела и заканчивая дистальным. При длительном течении ЭЭ повторяющиеся спазмы мышц приводят к нарушению структуры и функции многослойного плоского эпителия пищевода и прогрессированию субэпителиального фиброза, а в результате — к формированию его стриктур [2].

Клиника

Клиническая и эндоскопическая картины ЭЭ неспецифичны [5]. Его симптомы подобны симптомам при ГЭРБ: изжога, регургитация, рвота, боль в надчревной области, дисфагия. Дисфагия отличается от таковой при ГЭРБ: больные жалуются не на болезненность и нарушение глотания, а на задержку пищи в пищеводе. Затруднение глотания пищи наблюдается более чем в 90% случаев ЭЭ [2]. Пациенты также могут предъявлять жалобы на тошноту и боль в животе [2]. Клиника у взрослых и детей отличается. У маленьких детей в клинической картине может доминировать отказ от еды, тошнота, рвота. Возникновение

стриктур пищевода чаще наблюдается в детском возрасте. Для подростков и взрослых характерно развитие дисфагии. Симптомы, особенно рвота и дисфагия, носят в основном интермиттирующий характер с частотой 1–2 раза в месяц. Изжога и боль в надчревной области более постоянны. Симптомы могут нарастать с течением времени. Примерно у 50% детей с ЭЭ присутствуют другие проявления аллергии: бронхоспазм, экзема, аллергический ринит. Около 35–45% пациентов имеют семейный анамнез пищевой аллергии или бронхиальной астмы. Стриктуры, связанные с ЭЭ, более склонны к рецидиву, чем пептические стриктуры при ГЭРБ [4].

На основании обследования 347 пациентов с ЭЭ Liacouras сообщил, что у 81% из них наблюдались симптомы ГЭРБ: у 70% больных — рвота и регургитация, в 69% случаев беспокоила боль в животе, в 19% — дисфагия (преимущественно наблюдалась у мужчин). Сопутствующий бронхоспазм, экзема или ринит были у 52% больных, отягощенный семейный аллергологический анамнез — у 43% [4].

Диагностика

При диагностике эозинофильного поражения пищевода мало помогает исследование общего IgE, уровень которого часто бывает в пределах нормы или слегка повышен; эозинофилия в периферической крови не обязательна, а результаты кожных проб часто отрицательны. На мысль об эозинофильной патологии наводит отсутствие положительной динамики на фоне традиционной медикаментозной терапии, а порой и безрезультатность хирургической коррекции. Эти пациенты часто имеют осложненный аллергологический анамнез и отягощенную наследственность по атопии [5].

Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим подтверждением. Для ЭЭ характерно поражение пищевода на всем протяжении, а не только дистального его отдела [5].

Ранее считалось, что эндоскопически отрицательный ЭЭ встречается чаще, чем пептический эзофагит при ГЭРБ, однако это не совсем так. В 2006 г. J.R. Parfitt и соавторы провели исследование в целях оценки достоверности макроскопических различий между эозинофильным и пептическим вариантами эзофагита. Установлено, что при пептическом эзофагите катаральное и эрозивное поражение пищевода, диафрагмальные грыжи встречались чаще, чем при ЭЭ. Стриктуры, кольца, борозды и белесые наложения больше свойственны ЭЭ (рис. 1) [6]. В то же время у 40–50% пациентов с ЭЭ эндоскопическая картина соответствует норме. В последнее время появились сообщения, что для данной патологии характерна высокая травматичность слизистой оболочки, для ее

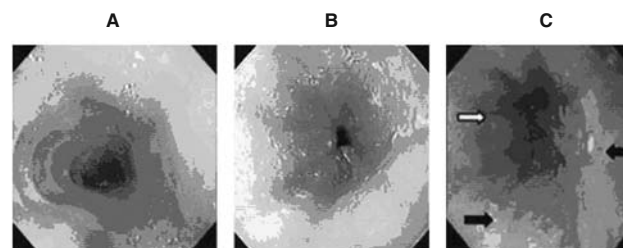


Рис. 1. Эндоскопические признаки ЭЭ

Примечания: А — кольца в слизистой оболочке пищевода, образовавшиеся вследствие преходящих его сокращений или фиксированных стриктур — «трахеоподобный пищевод»; В — белесоватый экссудат в виде точечных белых узелков, диспергированный хлопьеобразующий материал гранулярного происхождения; С — продольные бороздки (белая стрелка) и белесоватый экссудат вдоль складок пищевода.

описания даже был предложен термин — слизистая типа «папиросной бумаги».

Однако достоверной разницы между макроскопическими особенностями ЭЭ и пептическим рефлюкс-эзофагитом получено не было. Поэтому без биопсии говорить даже о начальной диагностике ЭЭ на сегодня не представляется возможным. Существуют специальные требования к биопсии для установления и уточнения диагноза ЭЭ. Так, биоптат необходимо брать из проксимального и дистального отделов пищевода в количестве не менее трех кусочков из каждого отдела, при этом каждый кусочек должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Для исключения эозинофильного гастроэнтерита желательнее взять также биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки. Гистологическое исследование является золотым стандартом в диагностике ЭЭ, так как специфичность эозинофильной инфильтрации позволяет морфологу с большой достоверностью поставить диагноз. Инфильтрат при этой патологии является интраэпителиальным с формированием эозинофильных микроабсцессов. Гистологическая картина ЭЭ сопровождается неровностью поверхности эпителия и межклеточным отеком. Эозинофилы могут накапливаться в большом количестве, однако основная пластинка и подлежащие ткани практически не инфильтрируются. Эозинофильные лейкоциты сосредотачиваются по ходу сосочков и в поверхностном слое слизистой оболочки. Глубокие слои при ЭЭ остаются интактными, что позволяет исключить многие заболевания. Для этой патологии характерны гиперплазия базального слоя эпителия, увеличение высоты сосочков собственной пластинки и склероз последней. Специальные методы окраски и иммуногистохимические исследования позволяют увидеть немногочисленные Т-хелперы и лаброциты. Однако инфильтрат при ЭЭ все же преимущественно эозинофильно-клеточный. В настоящее время гистологические критерии ЭЭ в отличие от клинических четко определены. Недостаточная осведомленность клиницистов об этой патологии препятствует ее полноценной диагностике и дальнейшему исследованию [2].

Как уже отмечалось, ЭЭ часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями. Связь с ними доказывает наличие гиперреактивности бронхов у больных с дисфагией и формирование стриктур у пациентов с ремоделированием дыхательных путей. Для диагностики пищевой аллергии предложен простой метод — patch-test, или кожная проба с нативной пищей, кусочек которой втирается в кожу и прикрывается пластырем на некоторое время. После снятия пластыря по выраженности гиперемии судят о наличии аллергии на конкретный пищевой продукт. К сожалению, пока этот тест используется только в клинических исследованиях [2].

Что касается дифференциальной диагностики ЭЭ и ГЭРБ, принято считать, что при ГЭРБ эозинофильная инфильтрация выражена меньше, чем при ЭЭ (ее уровень не превышает 5 эозинофилов в поле зрения, в то время как при ЭЭ этот показатель — 15–25), отсутствуют микроабсцессы и дегрануляционные эозинофилы, сосочковый слой не утолщен (рис. 2) [6]. Также для ГЭРБ характерно преимущественное поражение дистального отдела пищевода [2].

Диагноз ЭЭ более вероятен у пациента с симптомами рефлюкса или дисфагией, нормальными (или пограничными) данными рН-метрии, а также безуспешной антисекреторной терапией в анамнезе.

Правомочность диагноза эозинофильного поражения пищевода может быть подтверждена хорошим лечебным

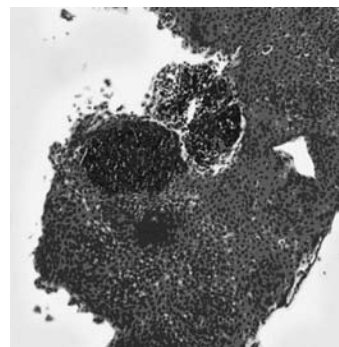


Рис. 2. Эозинофильный абсцесс в слизистой оболочке пищевода (определяется более 15–20 эозинофилов в поле зрения)

эффектом элиминационной или элементной диеты, а также эффективностью системных или топических стероидных препаратов [5].

Лечение

В настоящее время идет разработка алгоритма ведения больных с ЭЭ. Известно, что антисекреторная терапия при ЭЭ неэффективна. Однако при возникновении у пациента симптомов дисфагии и изжоги первым шагом в процессе диагностического поиска является назначение ингибиторов протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день в течение 4–8 недель. Если симптомы персистируют, то ставится вопрос о рефрактерной форме ГЭРБ или ЭЭ и проводится дальнейшее инструментальное обследование [2].

Элиминационная диета. Наиболее логичным и легким подходом кажется устранение аллергена. Основной проблемой данной тактики является крайняя сложность точного выявления пищевого аллергена, ответственного за заболевание. Кроме того, у ряда пациентов наблюдается аллергия не на один, а на несколько пищевых продуктов. Кожные пробы с различными аллергенами могут помочь в выявлении агента, вызвавшего ЭЭ, но далеко не всегда. Строгая элиминационная гипоаллергическая диета не очень приятна. Достаточно сказать, что в одном исследовании, сообщаящем об успешном применении такого подхода, только 3 пациента из 51 согласились принимать эту формулу перорально, в остальных случаях использовался назогастральный зонд. Как правило, положительное действие диеты становится заметным только через несколько дней. Кроме того, специальные формулы дороги и не везде доступны. Проблемой остается расширение диеты после достигнутого положительного эффекта, так как риск рецидива весьма высок [4].

В случае невозможности выявления специфического антигена наиболее рациональным нам представляется исключение семи аллергогенных групп продуктов: молоко, соя, яйца, пшеница, рыба, моллюски, орехи. Купирование симптоматики в течение 7–10 дней и разрешение эозинофильной инфильтрации при повторной биопсии через 4–6 недель позволяет аккуратно расширять диету по одному виду продуктов 1 раз в неделю (существуют специальные перечни продуктов согласно их потенциальной аллергогенности) под пристальным контролем симптоматики. При возникновении симптомов необходимо исключить последний вид принятой пищи. Если после исключения «опасной семерки» симптомы или эозинофильная инфильтрация сохраняются, необходимо применить элиминационную, основанную на аминокислотах, диету с ее последующим расширением по ранее изложенной схеме [4].



При недостаточной эффективности лечебного питания в виде монотерапии и невозможности или безрезультатности применения элементарных диет в комплексном лечении пациентов с пищевой аллергией необходимо *назначение медикаментозных препаратов*.

Препаратами первого выбора являются пероральные формы кромогликата натрия, достаточно эффективные при IgE- и не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии, резистентных к диетическим мероприятиям [12]. Отечественными учеными накоплен достаточный опыт применения кромогликата натрия, в частности — его пероральной формы (налкром), в лечении больных пищевой аллергией детей [11]. Однако, к сожалению, в настоящее время ни один препарат из этой группы не зарегистрирован ни в Украине, ни в России.

Следующей группой препаратов, эффективных при пищевой аллергии, являются H1-антагонисты, обладающие способностью стабилизировать мембраны тучных клеток (кетотифен). Существенная положительная динамика часто отмечается при приеме препарата в возрастной дозировке курсом от 3 недель до 4–6 месяцев как при кожных формах аллергии, так и при ряде эозинофильных поражений пищевого канала (эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит, некоторые формы эозинофильного проктита) [11]. Однако при лечении ЭЭ кромогликат натрия и кетотифен недостаточно эффективны. Отмечена положительная динамика ЭЭ на фоне приема топического кортикостероида — флутиказона пропионата, который обычно используется для коррекции бронхиальной астмы. На фоне его приема в возрастной дозе (по 44 мкг у детей в возрасте 2–4 лет, по 110 мкг — 5–10 лет, по 220 мкг — в возрасте старше 11 лет 2 раза в сутки) в течение 8 недель отмечается достижение клинической (к концу первой недели приема) и морфологической ремиссии (существенно уменьшается степень эозинофильной инфильтрации) [12]. Единственным осложнением такой терапии являлся кандидоз пищевода, который наблюдался при применении флутиказона в дозе 220 мкг 2 раза в день [4].

Топические кортикостероиды с успехом применяются и при других эозинофильных поражениях пищевого канала у детей с первых месяцев жизни. В частности, отмечена положительная динамика на фоне приема будесонида при некоторых формах аллергического энтероколита и проктоколита [13].

В ряде случаев при тяжелых и рефрактерных формах пищевой аллергии возникает необходимость назначения системных кортикостероидов и даже иммуносупрессантов по жизненным показаниям. Liacouras применил метилпреднизолон в дозе 1,5 мг/кг в два приема в течение 4 недель. После лечения у 19 из 20 пациентов отмечено значительное клиническое и гистологическое улучшение. Однако у 9 больных симптомы появились вновь при сроках наблюдения до одного года [4, 5].

В настоящее время активно изучается применение антицитокиновых и антилейкотриеновых препаратов при некоторых формах эозинофильного поражения органов пищеварения, в том числе и при ЭЭ. В частности, в западных странах активно изучается эффективность ингибитора экспрессии рецептора лейкотриена (cys-LT1) — препарата монтелукаст (Montelukast). Он блокирует действие лейкотриена D4, который является специфическим эозинофильным хемоаттрактантом. Показана эффективность монтелукаста как при эозинофильном эзофагите [14], так и при

эозинофильном энтероколите [14–17]. Другим активно изучаемым агентом является анти-интерлейкин-5 — препарат меполизумаб (Mepolizumab) [17]. При проведении открытого клинического испытания анти-интерлейкина-5 у пациентов с ЭЭ показана существенная положительная динамика. На фоне приема препарата меполизумаб отмечается уменьшение периферической и тканевой эозинофилии, исчезают клиническая симптоматика и морфологические изменения в пищеводе. Подобные исследования проводятся и при эозинофильном гастроэнтерите [5].

Таким образом, проблема ЭЭ остается актуальной, а вопросы диагностики и лечения этого состояния далеки от совершенства. Поэтому сегодня остро стоит вопрос о необходимости объединения усилий ученых-медиков и практикующих врачей для выбора современных подходов, направленных на своевременное распознавание и адекватную терапию данной патологии.

Литература

1. Richter J. The refractory GERD patient// World Gastroenterol. News. — 2007. — Vol. 12. — P. 11–13.
2. Эозинофильный эзофагит в современной клинической практике. По итогам XIV Российской гастроэнтерологической недели, 6–8 октября, г. Москва// Здоров'я України. — 2008. — № 19/1. — С. 46–47.
3. Ткач С.М. Рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению// Здоров'я України. — 2007. — № 20/1. — С. 37–39.
4. Шумилов П.В., Дубровская М.И., Юдина О.В. и др. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией// Трудный пациент. — 2007. — № 10. — С. 67–75.
5. Attwood S., Lewis C., Bronder C. et al. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast// Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 181–185.
6. Furuta G. et al.// Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 1342–1363.
7. Noel R., Putnam P., Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis// N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 940–941.
8. Straumann A., Simon H. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology?// J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P. 418–419.
9. Suzuki J., Kawasaki Y., Nozawa R. et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy// Asian Pac. J. Allergy Immunol. — 2003. — Vol. 21. — P. 193–197.
10. Teitelbaum J., Fox V., Twarong F. et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate// Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1216–1225.
11. Tan A.C., Kruimel J.W., Naber T.H. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric coated budesonide tablets// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 425–427.
12. Neustrom M.R., Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast// J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104. — P. 506.
13. Schwartz D.A., Pardi D.S., Murray A.J. Use of montelukast as steroid sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis// Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P. 1787–1790.
14. Garrett J., Jameson S., Thomson B. et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes// J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113. — P. 115–119.
15. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness// Gastroenterol. Clin. N. Am. — 2007. — Vol. 36. — P. 75–91.
16. Ревякина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии// Рус. мед. журн. — 2000. — № 8. — С. 739–745.
17. Fox V., Nurko S., Furuta G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kids stuff// Endoscopy. — 2002. — Vol. 56. — P. 260–270.
18. Nantes O., Irisarri R., Zozaya J. et al. Eosinophilic esophagitis in adults: incidence, symptoms, exploratory findings and treatment response// Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. A228.
19. Ganapathy A., Nicholas J., Yvonne R. et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study// Am. J. Gastroenterology. — 2007. — Vol. 102. — P. 2627–2732.

Т.Л. Можина,
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Рациональное питание и пробиотические продукты

Рациональное питание

Первое понятие о диетическом питании было сформулировано Гиппократом в трактате «О диете при острых болезнях», в котором великий врач и философ утверждал: «Мы есть то, что мы едим». Древнегреческий врач, «отец медицины» настоятельно обращал внимание пациентов на необходимость разумного (рационального) питания — целесообразности ограничения употребления некоторых продуктов при острых заболеваниях или дополнительном введении определенной пищи при хронической патологии. Гиппократ считал, что пища воздействует на тело и разум человека, а сохранить здоровье, предотвратить болезнь и ускорить выздоровление больного можно при условии правильного подбора продуктов питания. Знаменитое высказывание Гиппократа «Ваша пища должна быть лекарством, а ваше лекарство должно быть пищей» и в настоящее время является основополагающим постулатом нутрициологии.

Современники Гиппократа — жители древней Руси — использовали естественные методы сохранения продуктов питания (высушивание, вяление, природное охлаждение, брожение), которые позволяли обеспечить природную ферментацию продуктов за счет пробиотических бактерий. В настоящее время промышленные технологии приготовления и сохранения продуктов основаны на максимально полном удалении бактерий, что создает благоприятный фон для развития дисбиотических нарушений. Кроме модификации способов приготовления пищи современный человек изменил качественный и количественный состав продуктов в пищевом рационе: увеличил потребление рафинированного сахара (до 40 кг в год), соли (в 10 раз больше), насыщенных жиров (в 4 раза больше), холестерина (в 2 раза больше), резко уменьшил количество растительных волокон, витаминов и микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот.

Изменение характера питания, безусловно, отражается на состоянии микрофлоры кишечника. Нерациональное питание беременной женщины, особенно при наличии какой-либо соматической патологии, является провоцирующим фактором в нарушении микробиологического статуса новорожденного. Искусственное вскармливание, использование при изготовлении пищевых продуктов стабилизаторов, консервантов, красителей, употребление рафинированных продуктов, нерациональная лекарственная терапия (использование препаратов низкого качества, самолечение антибиотиками), воздействие внешних факторов (стрессы, окружающая среда, вредные условия производства), проживание в мегаполисах являются факторами, негативно

влияющими на состояние кишечного микробиоценоза. В настоящее время ряд авторов, подчеркивая важность кишечной микробиоты для нормального функционирования организма человека, называют кишечную микрофлору «органом», имеющим массу около 2,5 кг и выполняющим ряд значимых функций (бактериостатическая, противовирусная, барьерная, детоксикационная, иммунологическая, участие в процессах пищеварения, обмена веществ и электролитов, синтеза витаминов и физиологически активных субстанций). Имеющиеся литературные данные свидетельствуют, что собственная микрофлора человека обладает огромным биологическим потенциалом, вполне достаточным для того, чтобы обеспечить не только полную защиту организма хозяина, но и его метаболическую поддержку. Нарушение качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника является провоцирующим фактором развития многих соматических заболеваний, в том числе дерматитов, хронических воспалительных заболеваний кишечника, аллергозов, диареи путешественников, хронических запоров, пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гипо- и гиперхолестеринемии, мочекаменной и желчекаменной болезней, порталной и системной энцефалопатий, эндо- и суперинфекций различной локализации.

Любой человек, желающий сохранить и укрепить свое здоровье, задается вопросом «Что делать, чтобы быть здоровым?» Один из вариантов ответа можно найти в американском национальном руководстве по диетическому питанию: «С целью предупреждения изменения состояния здоровья человека, профилактики развития многих заболеваний (патологии пищевого канала, сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата), длительного поддержания фертильности целесообразно придерживаться принципов рационального питания» [1].

Первое руководство по рациональному питанию, в котором были собраны все представления о разумном и полноценном питании современного человека, было опубликовано в 1992 году в США, тогда же появился всемирно известный логотип «Пирамида питания». По истечении 13 лет вследствие накопления новой научной информации об эффективности действующих рекомендаций в 2005 году постулаты руководства и логотип «Пирамида питания» были модифицированы и обновлены (рис. 1, 2) [2].

В соответствии с существующими положениями рационального питания современного человека складывается из ежедневного приема пищи, состоящей из зерновых, овощей,

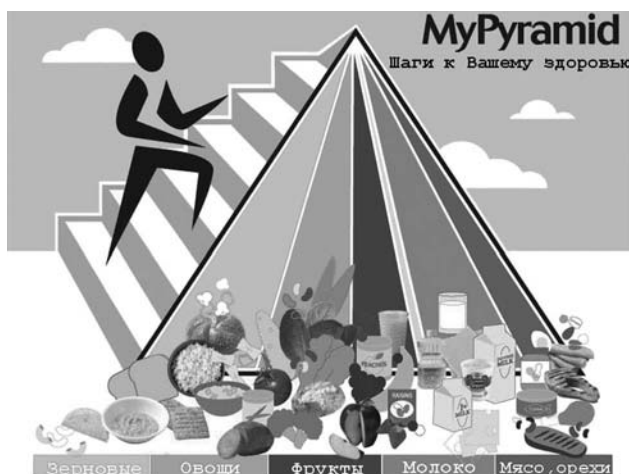


Рис. 1. Современный логотип «Пирамида питания»

фруктов, мяса (птицы, рыбы), орехов, масла, молочных продуктов на фоне адекватной физической активности. Особенностью данного руководства является отсутствие четкой и строгой регламентации ежедневного употребления каких-либо питательных веществ [1]. Считается, что здоровый взрослый человек не нуждается в строгой диетологической раскладке пищевого рациона. Необходимое количество продуктов из той или иной пищевой категории человек подбирает самостоятельно, ориентируясь на пропорции стрелок в пирамиде питания. При необходимости строгого соблюдения диетологических рекомендаций (беременные женщины, лица пожилого и старческого возраста) или выполнения значительной физической нагрузки предусматривается проведение компьютерного расчета необходимой энергии и индивидуальный подбор пищевых продуктов, исходя из пола, роста, возраста человека.

Одним из новых и внесенных в пирамиду постулатов питания является утверждение о ценности *физической активности* в разрезе рационального питания. Под физической активностью, достаточной для обеспечения здорового пищеварения, понимают любые движения тела, требующие затрат энергии (ходьба, работа в саду, прогулки с ребенком, подъем по лестнице, танцы). Длительность физической нагрузки должна быть не менее 30 минут в день, в то время как

интенсивность ее может колебаться от умеренной (оживленная ходьба со скоростью до 5 км/ч, пеший туризм, работа по озеленению, танцы, гольф, езда на велосипеде со скоростью менее 16 км/ч) до энергичной (бег, езда на велосипеде со скоростью более 16 км/ч, плавание, аэробика, лифтинг, баскетбол). Соблюдение этих рекомендаций обеспечивает активность перистальтики кишечника, адекватность процессов всасывания, способствует формированию и продвижению каловых масс, содействует дефекации.

Продукты из пищевой категории «Зерновые» занимают одно из значимых мест в рационе современного человека. К зерновым относят любую пищу, изготовленную из любого зерна злаков (пшеницы, риса, овса, фуражного зерна, ячменя или другого зерна). В настоящее время в пищевой промышленности широко используют два вида зерна: цельное и очищенное. Цельные зерна — зерна злаковых культур неповрежденные, молотые, раздробленные или превращенные в хлопья, которые содержат все основные натуральные компоненты: зерновой зародыш, крахмалистый эндосперм (слой, окружающий зародыш, в котором содержатся углеводы и белок для роста молодого растения) и отруби (защитный слой вокруг эндосперма) в количествах, соответствующих содержанию этих компонентов в натуральном зерне. Вне зависимости от вида промышленной (смолотые в муку, переработанные в хлопья) или кулинарной обработки продукты из цельного зерна не теряют пищевой ценности и являются великолепным источником клетчатки, комплекса витаминов группы В, витамина Е, фосфора. Очищенное зерно лишено отрубей, зернового зародыша и содержит только эндосперм; кроме того, в процессе помола такое зерно теряет не только клетчатку, но и микроэлементы (железо), витамины группы В. Как правило, современные технологии промышленной обработки зерна предусматривают возможность дополнительного обогащения — искусственного внесения железа и витаминов группы В, но без восстановления содержания клетчатки. Именно поэтому в рамках рационального питания предусматривается преимущественное употребление продуктов из цельного зерна (табл. 1).

К пищевой категории «Овощи» относят любые овощи, а также 100% овощной сок. Действующее руководство по рациональному питанию не ограничивает способы кулинарной

Физическая активность
Напоминание о важности ежедневной физической нагрузки

Умеренность
Широкое основание стрелки — количество продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (рекомендуется употреблять наиболее часто)
Вершина стрелки — количество продуктов, содержащих твердые жиры и легкоусвояемые углеводы (употребление повышается при увеличении физической активности)

Индивидуальность
Выбор необходимых продуктов, подбор рационального количества пищи для каждого индивидуума



Пропорциональность
Размер каждой стрелки — примерное количество пищи из соответствующей группы (программа для более точного расчета — на веб-сайте MyPyramid.gov)

Разнообразие
Шесть цветов подразделяют пищу на группы: 5 групп — пищевые категории, одна группа — жиры. Для обеспечения здорового питания необходимо ежедневно употреблять пищу из каждой группы

Постепенное улучшение
Лозунг «Шаги к Вашему здоровью» подчеркивает, что люди могут улучшить состояние своего здоровья, постепенно меняя свою диету и физическую активность

Рис. 2. Значение «Пирамиды питания»

Таблица 1. Зерновые продукты

Вид обработки зерна	Название зерновой культуры	Свойства
Цельное зерно	Неочищенный бурый рис	Одна из самых легкоусваиваемых зерновых культур
	Гречиха	Единственная зерновая культура, имеющая высокое содержание антиоксиданта рутина, который улучшает микроциркуляцию и нормализует уровень холестерина. Содержит комплекс минералов (кальций, железо, цинк, медь)
	Пшеница	Твердые сорта содержат значительное количество глютена
	Рожь	Отличается от остальных злаков тем, что содержит большое количество пищевых волокон не только в отрубях, но и в эндосперме. Пищевые волокна ржи способствуют более быстрому достижению чувства насыщения
	Овес	Содержит уникальный антиоксидант авенантрамид, аминокислоту метионин и пищевые волокна (бета-глюкан), которые способствуют снижению уровня холестерина; витамины группы В, РР, Е
	Кукуруза (попкорн)	Содержит наибольшее среди зерновых и овощей количество антиоксидантов (вдвое больше, чем в яблоках), витаминов группы В, А, Е
Зерно менее цельное	Амарант	Самое высокое (16%) и сбалансированное содержание белков, включая аминокислоту лизин, которая в большинстве зерновых не встречается
	Сорго	Не содержит глютен, поэтому особенно ценно для пациентов, страдающих целиакией
	Просо (пшено)	Содержит большое количество микроэлементов (кремний, медь, фтор)
	Ячмень (перловая крупа, вырабатываемая из ячменя, цельным зерном не является)	Отличается особенно полезными пищевыми волокнами, которые способствуют снижению уровня холестерина
Очищенное зерно	Манная крупа (вырабатывается из раздробленных частиц центральной части эндосперма зерна пшеницы)	Содержит комплекс витаминов группы В, Е, микроэлементы (калий, кальций, натрий), лишена клетчатки

Таблица 2. Овощные культуры

Название овощной культуры		Свойства
Темные салатные овощи	Брокколи (разновидность цветной капусты)	Богата витаминами А, С и Е, а также железом и цинком. По сравнению с цветной капустой в брокколи содержится в 2 раза больше белков и аскорбиновой кислоты, в 50 раз больше каротина, в 1,5–2 раза больше минеральных солей. Универсальный источник индолов (соединения азота, которые уменьшают вероятность развития опухолевых процессов)
	Салат	Содержит почти все известные витамины, а также органические кислоты, соли калия, кальция, железа, марганца, кобальт, медь, йод, цинк, молибден, каротин, витамины С, В ₁ , В ₂ , Е, К, РР, фолиевую кислоту. По содержанию солей кальция салат занимает первое место среди овощей, по содержанию железа — третье место после шпината и шнитт-лука, а по содержанию магния уступает лишь гороху и кольраби
	Молодые листья горчицы	Богаты витаминами, микроэлементами, минеральными солями. В них содержатся каротин, рутин, витамины В ₁ , В ₂ , РР, особенно много витамина С (56–80 мг%), а также значительное количество солей кальция, фосфора и железа
	Шпинат	Листья шпината содержат 34% белка и 4,58% жира. По содержанию белка шпинат уступает только мясу. Помимо белков особую ценность шпинату придает большое количество органически связанного и легкоусваиваемого организмом человека железа (до 0,12%). В листьях шпината содержится большое количество минеральных веществ, особенно калия, а также витамины С, А, В ₁ , В ₂ , В ₆ , РР, Р, Е, D ₂ , К
	Кресс водяной	Содержит большое количество фосфора, железа, калия, азотистых веществ, витаминов А, В, С, Е, К, гликозид
	Зеленая репа	Является универсальным источником витаминов А, В ₁ , В ₂ , В ₅ , РР, каротина, а также калия, кальция, фосфора, магния, железа, натрия, серы, марганца и йода. По содержанию витамина С репа почти вдвое превосходит апельсины, лимоны и капусту
Оранжевые овощи	Морковь	В корнеплодах моркови содержатся соли кальция, фосфора, йода, железа, а также эфирные масла и фитонциды, сахара, клетчатка. Морковь — признанный лидер среди овощей по содержанию провитамина А, количество которого составляет 7–11 мг% на 100 г, а в некоторых сортах — до 20–37мг% на 100 г. В моркови содержатся также витамины В ₁ , В ₂ , В ₉ , С, К, РР
	Тыква	Мякоть тыквы богата сахарами, пектином, фосфорной кислотой, калием, кальцием, магнием, каротином, витаминами В ₁ , В ₂ , В ₆ , С, Е, РР, а также витамином Т, способствующим ускорению обменных процессов в организме — интенсивному усвоению мяса и другой тяжелой пищи
	Батат (сладкий картофель)	Источник ниацина, витаминов А и С, железа, витаминов группы В, фосфора
Бобовые	Фасоль	В семенах фасоли содержится до 25% белка, который по своей пищевой ценности превосходит многие сорта мяса, рыбы и усваивается на 70–80%. Фасоль — это источник аргинина, который оказывает инсулиноподобное действие, а также витаминов (В ₂ и В ₆ , С, Е и РР) и минеральных веществ (калий, магний, железо)
	Чечевица	Плоды чечевицы занимают лидирующие позиции среди овощей по содержанию лецитина и метионина, превосходят фасоль по содержанию белка (28,4%) и калия
	Соя, тофу (соевый творог)	Семена сои называют «великими бобами» из-за максимального содержания диетического легкоусваиваемого белка (38–42%), полиненасыщенных жирных кислот, наличия токоферолов, изофлавонов, рекордного количества макро-, микроэлементов (17 наименований) и витаминов (10 наименований)



обработки овощей, рекомендуется употреблять эти продукты как в сыром виде, так и высушенными, тушеными, консервированными, замороженными. Наиболее предпочтительно употреблять овощи, содержащие максимальное количество полезных веществ, витаминов и минералов: темные салатные овощи, бобовые, овощи оранжевого цвета (табл. 2).

Особое место в рационе современного человека занимают овощи, богатые крахмалом: зеленый горошек, картофель. В то же время эксперты-диетологи рекомендуют не забывать и про другие широко распространенные овощные культуры: артишок, спаржу, пророщенные бобы, свеклу, брюссельскую и цветную капусту, сельдерей, огурцы, баклажаны, болгарский перец, грибы, лук, пастернак, помидоры.

Пищевая категория «Фрукты» наиболее обширна, к этой группе относят любые фрукты или 100% фруктовый сок. Здоровый человек может разнообразить свой рацион любыми фруктами, которые произрастают в ареале его проживания, употребляя их свежими или после минимальной кулинарной обработки (консервирование, замораживание, высушивание, копчение, вяление). В соответствии с действующей концепцией рационального питания чрезмерное включение в рацион фруктов, произрастающих в других географических зонах, нецелесообразно. Поэтому жителям Украины желательно активно употреблять в пищу яблоки, абрикосы, землянику, малину, вишню, виноград, дыню, арбуз, персик, грушу, сливы, а «заморские» фрукты (авокадо, бананы, грейпфрут, киви, лимон, лайм, манго, апельсин, нектарин, папайя, ананас, мандарин) кушать редко и в небольших количествах.

В пирамиде питания выделяют пищевую категорию «Мясо, орехи», в состав которой входят: мясо животного происхождения, мясо птицы, рыба, орехи, яйца, семечки, моллюски. В действующих рекомендациях по рациональному питанию отмечается, что используемые мясные продукты, а также птица должны иметь низкий процент жирности или быть обезжиренными, при этом является целесообразным заменить прием мяса, птицы на употребление рыбы, орехов, семян, которые содержат адекватное количество белка и полиненасыщенных жирных кислот.

Мясо птицы и мясо животного происхождения обеспечивают организм человека белком, необходимого для построения собственных клеток и тканей, синтеза антител, ферментов и гормонов. Мясо животного происхождения ценится из-за высокого содержания незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин), а также витаминов (группы B, PP, A, E), макро- и микроэлементов (железо, фосфор, калий, кальций, магний). Пищевая ценность мяса определяется также присутствием в нем экстрактивных веществ (пуриновых оснований, креатина, карнозина), которые являются сильными возбудителями желудочной секреции, усиливая функционирование пищеварительных желез. Содержание белков в мясе различных животных варьирует от 9,9 до 19,7%. Мясо крупного рогатого скота (говядина) содержит 18,9% белка, в то время как в телятине содержание полноценных белков возрастает до 19,7% при минимальном уровне жиров, что облегчает его всасывание и переваривание. Наиболее жестким мясом является баранина, содержащая максимальное количество соединительной ткани, концентрация белка в ней достигает 16,7%. Свинина также не является диетическим продуктом из-за высокой жирности (27–33% жиров, 14,6–16,4% белков), несмотря на мягкость мяса. Конину, крольчатину, оленину, верблюжатину относят к высококачественному диетическому

мясу, исходя из высокого содержания белка (19,5; 19,0; 19,5; 18,9% соответственно) и относительно незначительной концентрации жира (9,9; 8,7; 8,5; 9,4% соответственно), наличия нежного вкуса, минимальных аллергизирующих свойств.

Мясо птицы (курятина, индейка) содержит легкоусвояемые белки, количество соединительной ткани в нем минимально. Однако курятина обладает весьма высокими аллергенными свойствами, в то время как мясо индейки отличается низкой способностью вызывать аллергические реакции. Мясо водоплавающей птицы (утки, гуся) характеризуется высоким содержанием жиров, что ограничивает его широкое употребление в повседневной жизни.

Все разновидности орехов содержат большое количество белка, представленного преимущественно незаменимыми аминокислотами, жиров, витаминов группы B, C, PP, микроэлементов (железо, кобальт, йод), эфирных масел. Ядра орехов сохраняют без всяких потерь свои витамины и питательные свойства в течение нескольких лет. Ежедневное употребление орехов должно быть ограничено из-за наличия у них аллергических свойств — количество ядер орехов, которое можно употреблять здоровому человеку, не превышает одной горсти в сутки. Наиболее целесообразно включать в пищевой рацион ядра миндаля, кешью, фундука, арахиса, фисташек, грецких орехов, а также семена тыквы, подсолнечника, сезама (кунжут).

Еще одним источником полноценного легкоусвояемого белка является рыба (пикша, палтус, сельдь, макрель, сайда, морской окунь, лосось, меч-рыба, форель, тунец). Высокое содержание фосфора, триптофана, лизина, метионина, таурина делает рыбу незаменимым компонентом рационального питания. Мясо рыбы весьма ценно также по содержанию важнейших в физиологическом отношении минеральных веществ. Морская рыба особенно богата йодом, марганцем, медью, цинком, необходимыми для нормального обмена веществ. Особенно много йода в составе тканей донных рыб (треска, камбала, зубатка). Морские рыбы концентрируют в своем теле целый ряд микроэлементов (бор, железо, литий, фтор, бром и др.) в большем количестве, чем пресноводные, а моллюски (мидии, устрицы, а также крабы, раки, омары, осьминоги, кальмары, креветки) превосходят морскую рыбу по питательности и содержанию микроэлементов.

Безусловным фаворитом в пищевой категории «Масла» являются жидкие масла, содержащие большое количество полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из разнообразных растений (рапсовое, кукурузное, оливковое, сафлоровое, соевое, подсолнечное, сезамовое, оливковое), жирных сортов рыбы, орехов. Твердые масла животного происхождения (свиной, куриный, говяжий жиры) входят в перечень продуктов для рационального питания человека, однако их доля в пищевой категории «Масла» незначительна.

Особое место в пирамиде рационального питания занимают *молочные продукты*. Спектр молочных продуктов, необходимых для рационального питания человека, достаточно широк и включает в себя цельное молоко и 1 или 2%, молоко со вкусовыми наполнителями (шоколад, земляника) и низким содержанием лактозы, разнообразные молочные десерты (пудинги, замороженный йогурт, мороженое), сыры (чеддер, моцарелла, швейцарский сыр, пармезан, мягкие сыры, творог), любые типы йогуртов (обезжиренный, с низким содержанием жиров, йогурты из цельного молока, питьевой йогурт). Пищевая ценность молочных

продуктов обусловлена наличием легкоусвояемого белка, витаминов А, В₂, кальция, фосфора, ацидофильных бактерий и экстрактивных веществ.

Пробиотики

В настоящее время к пробиотикам относят живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах позволяет улучшить состояние здоровья организма-хозяина; к пребиотикам — неперевариваемые вещества, обеспечивающие достижение полезного физиологического эффекта для организма хозяина путем селективной стимуляции роста или жизнедеятельности бактерий-комменсалов [3].

К пробиотическим штаммам относят анаэробные, грамположительные палочки из рода *Lactobacilli* (*acidophilus*, *casei*, *plantarum*, *reuteri*, *rhamnosus*, *salivarius*), *Bifidobacteria* (*animalis*, *breve*, *infantis*, *longum*), кокки из рода *Enterococcus*, а также *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*), бациллы *Bacillus clausii* (О/С, NR, SIN, T). Пробиотические штаммы широко используют в пищевой промышленности для активации процессов ферментации и брожения, хранения мяса, рыбы, фруктов, овощей, зерна и корнеплодов, а также в качестве пищевой добавки в молочнокислые продукты.

К пребиотикам относят олигофруктозу, инулин, галакто-олигосахариды, лактулозу (синтетический дисахарид). Олигофруктоза и инулин — природные полисахариды, которые не подвергаются перевариванию в верхних отделах пищеварительного канала, подвергаются ферментации в толстом кишечнике, что сопровождается увеличением количества бифидобактерий, повышением абсорбции кальция, снижением уровня липидов в плазме крови, уменьшением времени фекального транзита, увеличением объема фекальных масс. Инулин и олигофруктоза содержатся во множестве растений: в репчатом луке и луке порее, чесноке, зернах ячменя и пшеницы, бананах, клубнях топинамбура и корнях цикория. Использование инулина и олигофруктозы в пищевой промышленности сводится к замене жиросодержащих веществ.

Молекулы олигосахаридов имеют очень сложное строение, и основной их особенностью является наличие большого количества остатков галактозы. Благодаря тому, что олигосахариды не подвергаются расщеплению в верхних отделах пищеварительного канала, они способны выполнять функции пребиотиков и стимулировать рост бифидобактерий в толстом кишечнике. Олигосахариды преимущественно содержатся в молоке и молочнокислых продуктах.

Механизмы, благодаря которым пробиотические препараты способствуют осуществлению ряда физиологических эффектов в организме хозяина, весьма разнообразны. В настоящее время известно, что пробиотическим продуктам присущи иммунологические и неиммунологические аспекты действия. К иммунологическим свойствам относят: активацию локальных макрофагов, увеличение синтеза секреторного иммуноглобулина, модуляцию содержания цитокинов, индукцию развития гипореактивности к пищевым аллергенам. К неиммунологическим механизмам относят изменение местного рН в кишечнике, синтез бактериоцинов, ингибирующий рост патогенной микрофлоры, стимуляцию продукции муцина слизистыми клетками кишечника, улучшение функционирования кишечного барьера, конкуренцию за адгезию с патогенами, модифицирование патогенных бактериальных эндотоксинов. В ряде исследований была продемонстрирована антибактериальная активность пробиотических бактерий как

in vitro, так и *in vivo* [3]. Выявленное свойство было объяснено способностью пробиотиков самостоятельно продуцировать антибактериальные вещества. Так, антибактериальная активность пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, включает в себя выработку секретируемых соединений, таких как органическая кислота, перекись водорода, а также различных антибиотиков и/или бактериоцинов. Пробиотические штаммы *Bacillus clausii* продуцируют субстанции, обладающие антимикробными свойствами в отношении некоторых грамположительных бактерий, а именно — *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile* [4, 5].

Механизмы действия пребиотиков также весьма разнообразны: кроме увеличения объема фекальных масс и уменьшения времени фекального транзита они способствуют увеличению синтеза секреторного иммуноглобулина А, модулируют содержание цитокинов, содействуют продукции коротких цепей жирных кислот, ускоряют метаболизм липидов и облегчают всасывание ионов кальция, железа, магния.

За период с 1984 по 2009 год было проведено и опубликовано 2217 клинических исследований, рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов, обзоров и практических рекомендаций, посвященных эффективности, безопасности приема пробиотических продуктов. Полученные данные были систематизированы и представлены в виде всемирного руководства «Пробиотики и пребиотики, 2008» («Probiotics and prebiotics, 2008»). Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) отмечают, что лакто- и бифидобактерии являются представителями нормальной микрофлоры кишечника, не имеют инвазионной способности или токсичности; молочнокислые бактерии, которые традиционно используют в процессах брожения и ферментации пищи, являются абсолютно безопасными для перорального употребления в качестве пищевой добавки у здоровых лиц. В руководстве «Probiotics and prebiotics, 2008» специально указывается, что эффективность и побочные эффекты одного и того же пробиотического продукта, выпущенного различными производителями, будут сильно различаться в зависимости от используемого штамма, продукта, фирмы. Высока вероятность того, что генерические пробиотики, которые не подтвердили своей эффективности в ходе клинических исследований, будут иметь совершенно иной уровень эффективности и безопасности.

Эксперты ВГО подчеркивают, что полученные данные о специфичности и уникальности, эффективности и безопасности одного пробиотика не могут быть экстраполированы на другие штаммы или виды бактерий, применяющихся в качестве других пробиотиков, так как даже изменение состава дополнительных веществ, содержащихся в продукте (наполнители, балластные вещества, состав оболочки), может существенно изменить фармакологические свойства пробиотика и снизить его эффективность.

В настоящее время нет четкого юридического определения термина «пробиотический продукт», поэтому состав, форма выпуска, сроки годности пробиотиков устанавливаются фирмами-производителями самостоятельно и могут значительно варьировать в зависимости от стандартов производителя.

Минимальные критерии для пробиотических продуктов по мнению ВГО:

- микроорганизмы, входящие в состав препарата, должны быть живыми;



- содержание микроорганизмов в препарате должно находиться примерно в одинаковой концентрации на протяжении всего срока годности, минимально варьировать в различных партиях препарата;

- препарат должен подтвердить свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях у людей [3].

В соответствии с требованиями ВГО этикетка пробиотического продукта должна содержать следующие сведения:

- род, вид используемых микроорганизмов с обязательным указанием их спецификации, полным научным названием штаммов бактерий;
- количество содержащихся в препарате микроорганизмов;
- количество жизнеспособных штаммов к моменту окончания срока годности;
- рекомендуемые условия хранения;
- безопасность продукта в условиях рекомендуемого хранения;
- рекомендуемая доза, необходимая для достижения желаемого физиологического эффекта;
- точное описание физиологического эффекта, которого можно достичь при приеме продукта при соблюдении всех рекомендаций;
- контактная информация фирмы-производителя для проведения пост-маркетинговых исследований [3].

Пробиотические продукты

В настоящее время среди жителей Украины бытует мнение о том, что пробиотик — это обязательно лекарственный препарат, который продается в аптеке. Однако живые пробиотические культуры могут входить в состав не только лекарственных средств, но и являться составной частью продуктов питания. Среди всех продуктов питания наиболее часто штаммами живых микроорганизмов, свойственных человеческому организму (лактобактериями и бифидобактериями), искусственно обогащают молочнокислые продукты.

С целью обеспечения потребителя качественными и безопасными продуктами питания производство молочных продуктов в Украине регламентируется многими законодательными актами, в том числе законами «Про молоко та молочні продукти» №1870-IV от 2004 г. [6], «Про безпечність та якість харчових продуктів» №2809-IV от 2005 г., а также многочисленными государственными стандартами: ДСТУ ISO 11869:2007 «Йогурт. Визначення титрової кислотності потенціометричним методом», ДСТУ 4417:2005. «Кефір. Технічні умови».

Какие же молочные продукты могут содержать пробиотические добавки? В соответствии с действующими законодательными актами любой вид молока (парное, пастеризованное, стерилизованное, гомогенизированное, топленое) не может содержать какие-либо пищевые добавки, в то время как в другие виды кисломолочных продуктов (кефир, йогурт) добавление пробиотических культур разрешено.

Такой известный кисломолочный напиток, как кефир, получают из цельного или обезжиренного коровьего молока путем кисломолочного и спиртового брожения с применением кефирных грибов. Кефирный гриб — это продукт симбиоза более десяти видов микроорганизмов, растущих и размножающихся вместе: молочнокислые стрептококки и палочки, уксуснокислые бактерии и дрожжи. Кефирный гриб — продукт естественного происхождения и до настоящего времени не имеет искусственных аналогов.

Другой кисломолочный продукт — йогурт — изготавливают путем сквашивания с использованием йогуртовой закваски из обезжиренного молока. Йогуртовая закваска — это смесь чистых культур болгарской палочки и термофильного стрептококка, которые способны выживать в пищевом канале и синтезировать бактериальную лактазу, а также обеспечивать элиминацию некоторых патогенных микроорганизмов. Йогуртовую закваску изготавливают на основе особо чистого молока, прошедшего тесты на содержание антибиотиков и химических веществ (в некачественном, загрязненном химическими добавками молоке живые пробиотические культуры сразу погибают). В некоторых случаях молоко, используемое для изготовления йогурта, нормализуют — доводят некоторые свойства молока (жирность, содержание углеводов, витаминов, минеральных веществ) до стандартных значений или соответствующих техническим условиям путем смешивания его с молоком, имеющим другие свойства. В соответствии с действующими государственными стандартами в процессе производства йогурта допускается добавление различных пищевых добавок, в том числе фруктов, овощей, злаков или продуктов их переработки, а также пробиотических культур. Содержание пробиотиков в йогурте строго регламентируется: в готовом продукте количество живых микроорганизмов на конец срока годности должно быть не менее 10⁷ КОЕ в 1 г продукта. В ходе производства йогурта, его транспортировки и продажи специальные холодильные установки обеспечивают сохранность и необходимую концентрацию пробиотических культур в готовом продукте — это так называемая «линия холода». При строгом соблюдении требований технологии «линии холода» срок годности йогурта не превышает одного месяца. При нарушении температурного режима хранения йогурта изменяется его микробиологическая безопасность, а также пищевая и биологическая ценность. Некоторые производители, пытаясь увеличить сроки хранения йогурта, подвергают свою продукцию термической обработке, удлинняя срок годности молочнокислого продукта, но абсолютно лишая его живых микроорганизмов, биокультур. Так как действующий ГОСТ запрещает в таких случаях писать на упаковке «йогурт», производители молочной продукции вместо заветного слова указывают на этикетке другие названия: «йогуртер», «биоурт», «йогуртовый продукт», «йогуртович», «йогурт-крем», «молочный десерт». Эти продукты вкусны, но бесполезны.

Такие кисломолочные продукты, как биорезанка и биопростокваша, изготавливают с использованием специальных пробиотических заквасок, содержащих штаммы ацидофильных палочек, бифидобактерий, термофильных и мезофильных молочнокислых стрептококков, защищающих организм от многих неблагоприятных факторов. Срок годности биорезанки и биопростокваши, в отличие от йогуртов, менее длительный и составляет 5 и 7 суток соответственно.

Пробиотические молочнокислые продукты, отвечающие принципам рационального питания, содержат сниженное количество жира (уменьшается нагрузка на ферментный аппарат пищевого канала), относятся к низкокалорийным (снижается риск возникновения ожирения и других алиментарных болезней), содержат бактериальные метаболиты, необходимые для саморегуляции пробиотической микрофлоры, обладают лактазной активностью (способствуют более легкому расщеплению и усвоению лактозы).

Дополнительные составляющие пробиотических продуктов

В соответствии с действующим законом Украины в молочных продуктах процентное содержание молока не должно быть меньше 50% (в аналогичном ГОСТе Советского Союза этот показатель составлял 99%), остальные составляющие молочных продуктов строго не регламентируются [6]. Как правило, немолочная часть представлена такими химическими веществами, как консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы, загустители, регуляторы кислотности.

Консерванты — пищевые добавки, которые повышают срок хранения продуктов, защищая их от порчи, вызываемой микроорганизмами (бактериями, дрожжами, плесенью). Общие требования к консервантам, предъявляемые современной пищевой промышленностью, таковы:

- они должны быть эффективными в небольших количествах;
- быть безвредными для организма человека (в объеме вносимой дозы) или легко удаляться из продукта перед его употреблением в пищу;
- не вступать в химическую реакцию с материалами, из которых изготовлены оборудование или тара;
- не снижать пищевой ценности продуктов и не придавать им постороннего, нежелательного привкуса и запаха.

Консерванты могут оказывать бактерицидное действие (уничтожать микроорганизмы) или обладать бактериостатическими свойствами (останавливать или замедлять рост и размножение микроорганизмов). При этом эффективность консервантов в отношении разных микроорганизмов неодинакова. Она также зависит от физико-химических свойств самого продукта и способа его технологической обработки. Поэтому консерванты зачастую используют не по отдельности, а в сочетании. Допустимая суточная доза природных консервантов составляет 5 мг на 1 кг массы тела человека, синтетических — от 0,05 (дифенил Е 230) до 0,15 мг (уротропин Е 239).

Наиболее часто в молочной промышленности используют следующие консерванты. Низин (Е 234) — антибиотик естественного происхождения, продукт жизнедеятельности молочнокислых бактерий; активно подавляет рост термоустойчивых грамположительных спорообразующих бактерий, предотвращает образование ботулиновых токсинов. Бензоат натрия (Е 211) — широко распространенный консервант, который в небольших количествах тормозит рост аэробных микробов, а при более высокой концентрации подавляет дрожжевые и плесневые грибы. Также в качестве консервантов используются пропионовая (Е 280–283) и молочная кислоты (Е 270). Кроме добавления консервантов в выпускаемую продукцию, для дезинфекции тары используют целый ряд консервирующих веществ, наиболее часто — двуокись серы и ее производные (Е 220–228). Эти вещества активно действуют на плесневые грибы, дрожжи и аэробные бактерии, в меньшей степени — на анаэробные бактерии.

Кроме консервантов в состав молочнокислых продуктов вносят пищевые стабилизаторы. Это особая группа добавок, применяемых в разных отраслях пищевой промышленности, главным назначением которых является формирование и сохранение консистенции, текстур, форм и потребительских качеств продуктов молочного производства. Обычно выделяют три главные группы пищевых стабилизаторов: пектины, каррагинаны и камеди. Все они являются производными натуральных веществ, сырьем для них служат яблоки, плоды citrusовых, пшеница, кукуруза, морские водоросли, смолы различных

наземных растений. Пектин (Е440) — натуральное желеобразующее вещество, содержащееся во фруктах и многих видах овощей. Пектин обычно получают в результате экстракции из citrusовых или яблок. Особенность пектина — способность формировать гели в водных растворах только в присутствии определенного количества сахара и кислоты или ионов кальция. К другой группе относятся камеди трех видов: гуаровая (Е412), ксантана (Е 415) и камедь рожкового дерева (Е 410). Камеди являются загустителями, стабилизаторами, гелеобразователями, средством для капсулирования. Камеди также применяют в связке с другими загустителями и гелеобразователями для регулирования процесса. Наиболее часто в молочных продуктах используют гуаровую и ксантановую камеди. Каррагинан (Е 407) — природный загуститель, получаемый при переработке красных морских водорослей класса *Rhodophyceae*. Этот класс водорослей произрастает практически по всей акватории Земли, на подводных скалах на глубине до трех метров. В настоящее время считается, что пищевые стабилизаторы не опасны для здоровья человека.

Как правило, технология получения загустителей достаточно простая, нетрудоемкая, поэтому их себестоимость очень низка. При этом для придания достаточной густоты 100 л йогурта требуется всего 50–70 г загустителя. Вот почему многие производители молочных продуктов с удовольствием используют гуаровую или ксантановую камеди в производственном процессе.

Другими частями составляющими кисломолочных продуктов являются ароматизаторы. В пищевой промышленности часто используют натуральные ароматизаторы и ароматизаторы, идентичные натуральным. Ароматизатор, идентичный натуральному, — это продукт искусственного происхождения, который не имеет никакого отношения к естественным, натуральным ароматизаторам. Следует отметить, что любой синтезированный ароматизатор при регистрации проходит проверку на токсичность.

Немолочная составляющая молочнокислых продуктов не имеет никакого положительного влияния на состояние здоровья организма, лишена каких-либо пробиотических и пребиотических свойств, не является желательным компонентом для продуктов, соответствующих требованиям рационального питания. Чтобы избежать употребления большого количества балластных химических веществ вместе с полезными пробиотическими культурами, следует обращать внимание на состав кисломолочных продуктов, наличие в них консервантов, срок годности, а также приобретать в магазинах, имеющих специальное холодильное оборудование.

Таким образом, поддержание и соблюдение принципов рационального питания способствует сохранению здоровья и препятствует развитию многих заболеваний. Принципы рационального питания предусматривают применение пробиотических продуктов с профилактической целью (поддержания нормального состава микробиоты толстого кишечника, коррекции иммунитета, профилактики побочных действий лекарственных средств). Правильный и рациональный выбор молочнокислого продукта позволит обеспечить организм пребиотиками и пробиотиками, избежать употребления ненужных балластных химических веществ: «Ваша пища должна быть лекарством, а ваше лекарство должно быть пищей».

Список литературы находится в редакции.