

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

EXPERIMENTAL & CLINICAL GASTROENTEROLOGY



127

(3)

2016

ISSN 1682-8658



9 771682 865003

05001



>

Не для распространения  
Перепечатывания и переработки



Научно-практический рецензируемый медицинский журнал для специалистов в области гастроэнтерологии и других смежных нозологий. Журнал посвящен научным проблемам гастроэнтерологии, включая вопросы экспериментальной и клинической гастроэнтерологии, научные обзоры и лекции для практикующих врачей, случаи из клинической практики, а также информацию о последних научных форумах в России и за рубежом по основным проблемам гастроэнтерологии.  
Scientific-and-practical peered reviewed medical journal.

**Расширенная редколлегия:**

Абдулганиева Д. И. (Казань),  
Абдулхаков Р. А. (Казань),  
Алексеев С. А. (Владивосток),  
Алиева Э. И. (Москва),  
Ахмедов В. А. (Омск),  
Барановский А. Ю. (Санкт-Петербург),  
Бордин Д. С. (Москва),  
Бурдули Н. М. (Владикавказ),  
Бурков С. Г. (Москва),  
Бутов М. А. (Рязань),  
Вахрушев Я. М. (Ижевск),  
Губергриц Н. Б. (Донецк, Украина),  
Джужай Г. С. (Тверь),  
Добрица П. П. (Санкт-Петербург),  
Еремينا Е. Ю. (Саранск),  
Ефремов Л. И. (Москва),  
Звенигородская Л. А. (Москва),  
Звягинцева Т. Д. (Харьков, Украина),  
Иванников И. О. (Москва),  
Исаков В. А. (Москва),  
Каримов М. М. (Ташкент, Узбекистан),  
Касьяненко В. И. (Москва),  
Кашин С. В. (Ярославль),  
Королев М. П. (Санкт-Петербург),  
Королюк Г. Ф. (Краснодар),  
Корожанская Н. В. (Краснодар),  
Курилович С. А. (Новосибирск),  
Ливзан М. А. (Омск),  
Лоранская И. Д. (Москва),  
Миллер Д. А. (Тверь),  
Неронов В. А. (Москва),  
Нечаева Г. И. (Новосибирск),  
Никитин И. Г. (Москва),  
Орешко Л. С. (Санкт-Петербург),  
Пальцев А. И. (Новосибирск),  
Рустамова М. Т. (Узбекистан),  
Саифутдинов Р. Г. (Казань),  
Сарсенбаева А. С. (Челябинск),  
Симаненков В. И. (Санкт-Петербург),  
Скипенко О. Г. (Москва),  
Сторожаков Г. И. (Москва),  
Федоров Е. Д. (Москва),  
Фирсова Л. Д. (Москва),  
Ткачев А. В. (Ростов на Дону),  
Цуканов В. В. (Красноярск),  
Чернин В. В. (Тверь),  
Шербаков П. Л. (Москва)

**Extended editorial board:**

D. I. Abdulganieva (Kazan),  
R. A. Abdulhakov (Kazan),  
V. N. Ahmedov (Omsk),  
S. A. Alexeenko (Vladivostok),  
E. I. Aliyeva (Moscow),  
A. Baranovskiy (St. Petersburg),  
D. S. Bordin (Moscow),  
N. M. Burduli (Vladikavkaz),  
S. G. Burkov (Moscow),  
M. A. Butov (Ryazan),  
Y. M. Vakhroushev (Izhevsk),  
N. B. Gubergrits (Donetsk, Ukraine),  
G. S. Dzhuhalai (Tver),  
V. P. Dobritsa (St. Petersburg),  
E. Y. Eremina (Saransk),  
L. I. Efreimov (Moscow),  
L. A. Zvenigorodskaya (Moscow),  
T. D. Zvyagintseva (Kharkov, Ukraine),  
I. O. Ivanikov (Moscow),  
V. A. Isakov (Moscow),  
M. M. Karimov (Tashkent, Uzbekistan),  
V. I. Kasjanenko (Moscow),  
S. V. Kashin (Yaroslavl),  
M. P. Korolev (St. Petersburg),  
G. F. Korot'ko (Krasnodar),  
N. V. Korochanskaya (Krasnodar),  
S. A. Kurilovich (Novosibirsk),  
M. A. Livzan (Omsk),  
I. D. Loranskaya (Moscow),  
D. A. Miller (Tver),  
V. A. Neronov (Moscow),  
G. I. Nechayev (Novosibirsk),  
I. G. Nikitin (Moscow),  
L. S. Oreshko (St. Petersburg),  
A. I. Pal'tsev (Novosibirsk),  
R. T. Rustamov (Uzbekistan),  
R. G. Saifutdinov (Kazan),  
A. S. Sarsenbaeva (Chelyabinsk),  
V. I. Simanenko (St. Petersburg),  
O. G. Skipenko (Moscow),  
G. I. Storzahakov (Moscow),  
E. D. Fedorov (Moscow),  
L. D. Firsova (Moscow),  
A. V. Tkachev (Rostov-on-Don),  
V. V. Tsukanov (Krasnoyarsk),  
V. V. Chernin (Tver),  
P. L. Shcherbakov (Moscow).

**Главный редактор**

Лазебник Л. Б. — д-р мед. наук, проф.

**Научные редакторы:**

Ардатская М. Д. — д-р мед. наук, проф., Ситкин С. И. — д-р мед. наук  
Заведующий редакционно-издательским отделом  
Мажуга П. А.

**Члены редколлегии:**

Белова Г. В. д-р мед. наук, проф. (Москва), Белоусова Е. А. д-р мед. наук, проф. (Москва), Голованова Е. В. д-р мед. наук, проф. (Москва),  
Гриневич В. В. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Голофеевский В. Ю. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Деровс А., д-р мед.  
наук (Рига, Латвия), Думитраску Д., проф. (Клуж, Румыния), Жебрун А. Б. д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Казюлин А. Н., д-р мед.  
наук, проф. (Москва), Козлова И. В. д-р мед. наук, проф. (Саратов), Комиссаренко И. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Костюченко Л. Н., д-р  
мед. наук, проф. (Москва), Лычкова А. Э., д-р мед. наук (Москва), Лунделл Л., проф. (Стокгольм, Швеция), Маев И. В., д-р мед. наук, проф.,  
Член-корр. РАН (Москва), Максимов В. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Мальфертайнер П., проф. (Магдебург, Германия), Мартынов А. И.,  
д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва), Минушкин О. Н., д-р мед. наук, проф. (Москва), Кретиц М., проф. (Белград, Сербия),  
Осипенко М. Ф., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск), Пасечников В. Д., д-р мед. наук, проф. (Ставрополь), Пейра Д., проф. (Вирджиния,  
США), Подымова С. Д., д-р мед. наук, проф. (Москва), Радченко В. Г., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург), Рустамов М. Н., д-р мед.  
наук, проф. (Минск), Сагынбаева В. Э., канд. мед. наук, доцент (Москва), Самсонов А. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Титгат Г., проф.  
(Амстердам, Нидерланды), Трубицина И. Е., д-р мед. наук (Москва), Тарасова Л. В., д-р мед. наук, проф. (Чебоксары), Халиф И. Л., д-р мед.  
наук, проф. (Москва), Харитонов А. А., д-р мед. наук, проф. (Москва), Хольц П., д-р мед. наук, проф. (Нью Йорк, США), Хомерики С. Г., д-р  
мед. наук, проф. (Москва), Чернышев А. Л. д-р мед. наук, проф. (Москва), Эрдес С. И., д-р мед. наук, проф. (Москва), Яковенко Э. П. д-р мед.  
наук, проф. (Москва)

**Editor-in-Chief**

Prof. L. B. Lazebnik, PhD. MD

**Scientific Editors:**

M. D. Ardat'skaya, PhD. MD, S. I. Sitkin MD.

**Head of the publishing department**

P. A. Mazhuga

**Members of Editorial Board:**

G. V. Belova Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), E. A. Belousova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), E. V. Golovanova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow),  
V. B. Hrynevich, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), V. Y. Golofeevsky, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), A. Derovs, Dr. Med. Sciences (Riga,  
Latvia), D. Dumitrascu PhD. MD, (Cluj, Romania), A. B. Zhebrun, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), A. N. Kazulin, Dr. Med. Sciences, Prof.  
(Moscow), I. V. Kozlova Dr. Med. Sciences, Prof. (Saratov), I. A. Komissarenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), L. N. Kostyuchenko, Dr. Med. Sciences,  
Prof. (Moscow), M. Krstic PhD. MD, (Belgrade, Serbia), L. Lundell PhD. MD, (Stockholm, Sweden), A. E. Lychkova, Dr. Med. Sciences (Moscow), I. V. Maev,  
Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD (Moscow), V. A. Maksimov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), P. Malfertheiner  
PhD. MD, (Magdeburg, Germany), A. I. Martynov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), O. N. Minushkin, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), M. F. Osipenko,  
Dr. Med. Sciences, Prof. (Novosibirsk), V. D. Pasechnikov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Stavropol), D. Peura PhD. MD, (Virginia, USA), S. D. Podymova,  
Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), V. G. Radchenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (St. Petersburg), M. N. Rustamov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Minsk, Belorussia),  
V. E. Sagynbaeva, Dr. Med. Sciences, Associate Prof. (Moscow), A. A. Samsonov, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), G. Titgat PhD. MD, (Amsterdam,  
Netherlands), I. E. Trubitsina, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), L. V. Tarasova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Cheboksary), I. L. Khalif, Dr. Med. Sciences, Prof.  
(Moscow), L. A. Kharitonova, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), P. Holt PhD. MD, (New York, USA), S. G. Khomeriki, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow),  
A. L. Chernyshev, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), S. I. Erdes, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow), E. P. Yakovenko, Dr. Med. Sciences, Prof. (Moscow)

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК.

Журнал включен в Реферативный журнал, Базы данных ВИНТИ  
Входит в единую реферативную базу данных Scopus (www.scopus.com)

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory"

Содержания всех номеров размещены на сайте журнала: www.nogr.org  
Полный текст статей — на сайте Научной электронной библиотеки:

www.elibrary.ru

Адрес редакции: Москва, Китайгородский проезд, дом 7,  
Консультативно-диагностический центр (КДЦ) ГНИИЦ  
профилактической медицины Минздрава России.

2 этаж, 603 кабинет

Email: EC.Garticle@gmail.com, cholerez@mail.ru

Тел.: +7 (917) 561 9505

**КАК ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ?**

Уполномоченное агентство подписки —

АРИПК ИД «Экономическая газета» —

«Пресса России» Тел.: +7 (495) 1527463, alt@ekonomika.ru

Индекс подписки 42372

Индекс Роспечати: 47230

По телефону: +7 (917) 561 9505

Бланк подписки вы можете найти на стр. 81

Анонс изданий и подписка:

www.nogr.org

**Заместитель главного редактора:**

Ткаченко Е. И. — д-р мед. наук, проф.

**Выпускающий редактор:**

Стефанюк О. В.

**Ответственный секретарь:**

Левченко С. В. — канд. мед. наук

**Deputy Editor-in-Chief**

E. I. Tkachenko, PhD. MD

**Publishing Editor:**

O. V. Stefanyuk

**Executive secretary:**

S. V. Levchenko, MD.

Оригинал-макет, дизайн, финобеспечение издания, печать, распространение:

ООО «Глобал Медиа технологии»

Тел: +7 (917) 561 9505

Верстальщик Д. Жаровский

Корректор Л. Зелексон

Формат 60×90/8 Format 60×90/8

Печать офсетная. Бумага офсетная. Тираж 2500 экз. Издается:

12 выпусков в год.

Publisher: Global Media Technologies GmbH.

"Experimental and Clinical Gastroenterology" Journal

"Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia"

12 issues per year

(ISSN 1682-8658)

Design Dmitry Zharovskiy

Proofreader L. Zelekson

Customer service e-mail: journal@cniig.ru,

Tel.: +7 (917) 561 9505

С требованиями к подаваемым для публикации материалам

можно ознакомиться на стр. 80

Требования для авторов статей:

http://www.nogr.org/zhurnal-eikg/dlya-avtorov/123-pravilo-podachi-stati.html

Для удобства статью можно подать on-line:

http://www.nogr.org/podat-statyu.html





Уважаемые коллеги!

2016 год богат на юбилеи. Это и 90-летие Александра Михайловича Уголева — крупнейшего советского физиолога, открывшего мембранное пищеварение и являющегося основоположником трофологии — учения о пище, питании и трофических связях на всех уровнях развития живого от клеточного до биосферного. Следующая юбилейная дата — 50 лет с момента основания Всесоюзного общества гастроэнтерологов на Учредительной конференции в Минске 8-10 июня 1966, преемником которого является Научное общество гастроэнтерологов России. К этой дате будет приурочен Съезд НОГР в ноябре 2016 года. В этом же году празднуют свои юбилеи ведущие медицинские ВУЗы России — 80-летие Тверского государственного медицинского университета и вековой юбилей Пермского государственного медицинского университета, которому и посвящен мартовский выездной Пленум НОГР.

Праздничный выпуск нашего журнала открывает статья профессоров А. В. Туева и О. В. Хлыновой, в которой отображены все этапы становления Высшего медицинского образования на Западном Урале и представлена история университета с богатыми историческими, творческими и профессиональными традициями.

Раздел «Клиническая гастроэнтерология» открывается материалом коллектива авторов из Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера, изучивших влияние выработки фактора некроза опухоли-альфа (*TNF $\alpha$* ) и значимость полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) в прогрессировании хронического гепатита С и язвенного колита. В следующей работе, выполненной под руководством профессора Ю. В. Туева, авторы поделились собственным опытом консервативной превенции камнеобразования у больных с разными эхографическими формами билиарного сладжа в процессе длительного (трехгодичного) диспансерного наблюдения.

В разделе «Экспериментальная гастроэнтерология» представлена предрегистрационная оценка антагонистической активности и безопасности (острой и хронической токсичности) в доклиническом исследовании комплексного пробиотика «Бифилакт-БИЛС», разработанного в Пермском НПО «Биомед».



Рубрика «Обзоры» предлагает вашему вниманию подробную и очень интересную статью профессора А. А. Терентьева и соавт. о влиянии серотонина (5-НТ), его рецепторов, транспортера SERT и нуклеарного фактора *Nf-kB* на иммунную функцию организма, в частности, в ЖКТ. Изложены механизмы синтеза, метаболизма и катаболизма 5-НТ, мишенями которого являются иммуноактивные клетки — нейтрофилы, эозинофилы, лейкоциты, моноциты и дендритные клетки.

Лекция профессора И. В. Козловой с коллегами возвращает нас к проблеме кандидоза желудочно-кишечного тракта: представлены его эпидемиология, патогенез, факторы риска, классификация, клинические проявления, диагностика и методы терапии

Обращаем ваше внимание на клиническое наблюдение коллектива авторов из ЛПУ Москвы с глубоким анализом современных возможностей дифференциальной диагностики новообразований толстой кишки, которая позволяет определить тактику ведения пациентов с данной патологией.

Мы очень рады возможности возродить нашу рубрику «История медицины». На этот раз она представлена статьей А. П. Щёковой и соавт. об одном из замечательных русских врачей Федоре Христофоровиче Грале, жизнь и отношение к врачебному долгу которого должны являться примером для подражания многим медикам нашего и будущих поколений

Завершает номер материалы Пленума Научного общества гастроэнтерологов России и научно-практической конференции, посвященных 100-летию Пермского государственного медицинского университета

Желаем приятного и полезного прочтения!

Президент НОГР

Л. Б. Лазебник



# Gastro Update Europe 2016

## 3<sup>rd</sup> European Update Congress in Gastroenterology

Prague, 29–30 April 2016

- Complete medical field in two days
- Cutting-edge study results
- Ensured practical relevance

Submit  
an ePoster  
Save  
200 €



**Esophagus / Stomach /  
Duodenum**  
Peter Malfertheiner, Germany



**Large / Small Bowel I**  
Olivier Lincq, Belgium



**Pancreas**  
Tomasz Sarna, Germany



**Hepatology I**  
Armin Wehner, Germany



**Upper / Lower GI Tract**  
Gerrit Hoffmann, Germany



**Hot Topic: 44 Intensive  
Round Table**



**Motility & Functional  
Disorders**  
Lutz Eck, Germany



**Endoscopy I: Upper GI and  
Small Bowel**  
Andreas Hahn, Germany



**Endoscopy II: ERCP and EUS**  
Manfred Stock, Switzerland



**Colorectal: Lower GI Tract**  
Robert O'Donoghue, Ireland



**Hot Topic: Imaging**  
Sven Hahn, Germany



**Large / Small Bowel II**  
Tobias Kopylov, Finland



**Endoscopy III: Lower GI**  
Sven Hahn, Germany



**Hepatology II**  
Frederik Nawro, Belgium

### Scientific board

Peter Layer (Germany)  
Lars Lundell (Sweden)  
Jan Tack (Belgium)  
Guido Tytgat (Netherlands)

### National Chair

Julius Spicak (Czech Republic)

Registration and further information  
[www.gastro-update-europe.eu](http://www.gastro-update-europe.eu)



Media Partner

Congress Host





УДК 61:378.661:93(470.53)

## 100-ЛЕТИЕ ПЕРМСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА

Туев А.В., Хлынова О.В.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## THE CENTURY OF WAGNER PERM STATE MEDICAL UNIVERSITY

Tuev A.V., Khlynova O.V.

Public budgetary educational institution of higher education "Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russia

**Хлынова О.В.**, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, профессор, доктор медицинских наук

**Хлынова Ольга Витальевна**

Khlynova Olga V.

olgakhlynova@mail.ru

**Туев А.В.**, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, профессор, доктор медицинских наук

**Khlynova O.V.**, Wagner Perm State Medical University, Therapy department, professor, PhD, SM.D.

**Tuev A.V.**, Wagner Perm State Medical University, Therapy department, professor, PhD, SM.D.

2016

### Резюме

Город Пермь — крупный промышленный, научно-образовательный и культурный центр в Приволжском федеральном округе, один из старейших и красивейших городов Урала. Высшее медицинское образование на Западном Урале берет свое начало в 1916 году. В статье отражены основные этапы развития Пермского государственного медицинского университета — основной кузницы специалистов различных врачебных специальностей, научно-педагогических кадров, специалистов среднего звена системы здравоохранения, а также история вуза с богатыми историческими, творческими и профессиональными традициями. 2016 год — год 100-летия Высшего медицинского образования на Западном Урале и юбилейный год для Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

**Ключевые слова:** Пермь, медицинское образование, 100 — летний юбилей, медицинский университет

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 5–8

### Summary

Perm City is the large industrial, scientific, educational and cultural center in Volga Federal District. Also it is one of the oldest and the most attractive Ural cities. Higher medical education on the West Ural was founded in 1916. The main stages of the development of Perm State Medical University are lightened in the article. Perm State Medical University is the peculiar school of experts of different medical specialties, scientific and educational personnel, specialists of the middle range of the health care system. The history of the university is full of historical, professional and creative traditions. 2016 year is the century of the higher medical education on the West Ural and the anniversary year for Perm State Medical University by E.A. Wagner.

**Keywords:** Perm, medical education, centenary, medical university

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 5–8



Пермь. Центр города (2015)



Пермь. Краевая картинная галерея. Набережная р.Кама (2015)



Пермский государственный университет. Медицинский факультет (1917 г.)



Профессор В.В. Парин (в центре) среди коллег и студентов Пермского медицинского института (1940)



Город Пермь — крупный промышленный, научно-образовательный и культурный центр в Приволжском федеральном округе, один из старейших и красивейших городов Урала, сохранивший уникальные памятники архитектуры и градостроительства XVIII–XIX веков. Он расположился у подножья Уральских гор, разделяющих Европу и Азию. Город занимает территорию в 799 кв. км, уступая по этому параметру (среди российских городов) лишь Москве.

Высшее медицинское образование на Западном Урале берет свое начало в 1916 году, когда в Перми был открыт государственный университет.

Первоначально это было медицинское отделение в составе физико-математического факультета. Именно сюда было принято больше всего абитуриентов: медики составляли 43% от числа всех студентов. Это было вызвано тем, что Россия остро нуждалась в медицинских кадрах. Поэтому уже в 1917 году отделение стало самостоятельным медицинским факультетом, а 23 февраля 1931 года в соответствии с постановлением Совнаркома РСФСР — Пермским медицинским институтом.

Первым ректором (директором, так тогда называлась эта должность) был ассистент кафедры кожных и венерических болезней Н.Ф. Большаков. В разные годы институт возглавляли: военный врач, доцент П.П. Сумбаев (1935–1950 гг.), профессора кафедры нормальной анатомии А.Ф. Мамоико (1951–1952 гг.), И.И. Косицын (1953–1960 гг.), доцент кафедры фармакологии Т.В. Ивановская (1961–1969 гг.), профессор кафедры госпитальной хирургии Е.А. Вагнер (1970–1994 гг.), зав. кафедрой госпитальной хирургии, профессор В.А. Черкасов (1995–2005 гг.). С 2005 г. академию (с 2014 г. — Университет) возглавляет заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Ирина Петровна Корюкина.

Первое время (1916 г.) обучение студентов велось на общефакультетских кафедрах университета. По мере развития медицинский факультет, а затем институт создавал свои кафедры. Первыми из клинических были открыты в 1920 году кафедры

факультетской терапии и хирургии, болезней уха, горла, носа.

Первый набор студентов проводился на семь факультетов: лечебно-профилактический, санитарно-гигиенический, охраны материнства и младенчества, подготовки фельдшеров без отрыва от производства, рабфак, высших медицинских кадров, химико-фармацевтический. Впоследствии некоторые из них, учитывая новые требования, которые выдвигало развивающееся здравоохранение, были закрыты, другие — преобразованы.

Учитывая сложное время и то, что многие ученые были временно направлены на работу в Пермь, перед институтом встала задача подготовки собственных кадров. И она была успешна решена. Здесь работали ученые специалисты высокой квалификации с большим опытом учебной, клинической, научно-исследовательской работы. Это — профессора Б.В. Вериго, В.К. Шмидт, А.А. Заварзин, В.Ф. Симонович, А.С. Лебедев, В.Н. Ларин, В.П. Первушин, П.И. Пичугин, П.И. Чистяков, К.Н. Шапшев и многие другие. Они стали развивать лучшие традиции, присущие российской медицине.

С первых лет существования медицинский факультет был тесно связан с органами здравоохранения, городским отделом народного образования, что позволило с 1923 года издавать «Пермский медицинский журнал», главным редактором которого был В.Н. Парин. Центральная медицинская пресса считала «Пермский медицинский журнал» одним из лучших провинциальных изданий.

Уже в начале 30-х гг. при учебной части института был создан научно-исследовательский сектор. Под его началом разрабатывалось более 150 тем. К научной работе стали активней привлекаться студенты: они занимались в кружках при кафедрах, выступали с докладами. А в 1937–1938 учебном году с целью самостоятельной разработки тем и помощи преподавателям в научных исследованиях создано студенческое научное общество (СНО). Институт рос и развивался и к началу 40-х гг. стал крупным центром высшего медицинского образования и научно-исследовательской работы, способным



Ректор ПГМУ, профессор  
И.П. Корюкина (2015)

Административный корпус  
ПГМА. Ул. Куйбышева, 39  
(2011)

Академик Е.А. Вагнер



Почетный профессор  
ПГМУ, академик Е.И. Чазов  
(в центре). Профессор В.А.  
Четвертных (слева). Заслуж.  
деятели науки РФ, профес-  
сор А.В. Туев (справа)

Аудитория клиники и кафе-  
дры госпитальной терапии  
(2013)

решать глобальные задачи. В годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) на плечи вуза легла ответственная работа по подготовке врачей для фронта, по организации эвакуационных и квалифицированной помощи раненым и населению. Уже в первые дни войны 92 научных работника и многие студенты ушли на фронт. В сложных условиях институт продолжал готовить военных врачей. Только в 1941 году было выпущено 730 врачей, а всего за время войны — 1540 врачей.

По мере развития страны менялись требования к специалистам, улучшались возможности для повышения уровня подготовки врачей. В институте начали активно формироваться научно-практические школы по основным направлениям — терапии, хирургии, акушерству, педиатрии.

В 60-е — 70-е гг. вуз достиг своего расцвета. Здесь уже работало немало специалистов с высокими званиями и степенями. В это время достаточно динамично начало развиваться практическое здравоохранение, шло строительство крупных лечебно-профилактических учреждений, учебных корпусов, студенческих общежитий. Была организована Центральная научно-исследовательская лаборатория, оснащенная современной аппаратурой, что позволило начать комплексные исследования, основанные на сотрудничестве различных кафедр внутри института, а также с другими вузами и научно-исследовательскими институтами.

Творческий потенциал ученых был направлен на выполнение отраслевых союзных и республиканских программ, на решение проблем, актуальных для Перми и Пермской области. Ученые института стали принимать участие в форумах международного масштаба, заметно расширились связи с зарубежными специалистами.

С середины 70-х гг. была создана патентно-лицензионная группа, и при планировании научных исследований стал обязательным информационно-патентный поиск. Началась активная изобретательская и рационализаторская работа.

На каждом этапе, развития здравоохранения возникали свои особенности и требования, свои

трудности и проблемы, но все поколения ведущих пермских ученых-медиков всегда объединяли преданность своему делу, высокая ответственность и самоотверженный труд, даже в самых сложных условиях. И сегодня ученые вуза свято чтят и продолжают традиции, заложенные их предшественниками, чьи имена стали гордостью отечественной медицины. Черпая из накопленного опыта самое лучшее, они делают главное, как и во все времена, дело — готовят высококвалифицированных врачей.

В 1994 году приказом Государственного Комитета РФ по высшему образованию Пермский медицинский институт переименован в Пермскую государственную медицинскую академию.

В 2006 г. к 75-летию академии присвоено имя выдающегося ученого, талантливого врача и педагога, лауреата Государственной премии РФ, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, первого академика АМН СССР на Урале Евгения Антоновича Вагнера. Ученый с мировым именем он внес огромный вклад в развитие медицины и вуза, который возглавлял более четверти века.

2014 году академии присвоен статус Университета.

На протяжении последних 15 лет Пермский государственный медицинский университет в числе крупных и авторитетных медицинских вузов Российской Федерации. В составе университета 6 факультетов: лечебный, педиатрический, стоматологический, медико-профилактический, факультет высшего сестринского образования и факультет последипломного образования врачей, 86 кафедр разного профиля, центральная научно-исследовательская лаборатория, отделы учебно-методического и научного обеспечения, библиотеки фундаментальная и электронных изданий на иностранных языках, компьютерные классы с выходом в Интернет. Работают подготовительное отделение для абитуриентов и центр послевузовской подготовки. В вузе продолжает издаваться «Пермский медицинский журнал». В 2003 году он удостоен диплома на Международной выставке «Медицина

2016



и здоровье» и признан победителем в конкурсе на лучшее медицинское издание. С 2013 года функционирует Клиника Пермского государственного медицинского университета. В её состав входят: стоматологическая клиника (хирургический стационар, поликлиника, лечебно-консультационный центр по лечению и диспансеризации детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области), рентгенкабинет, клиничко-диагностическая лаборатория, здравпункт, поликлиника.

Ученые университета и студенты принимают участие в реализации программ международного, федерального и регионального уровней. Начиная с 1992 года, в вузе действует программа международных студенческих обменов в рамках IFMSA. За это время подготовлено свыше 100 специалистов, которые успешно трудятся в лечебных учреждениях Ближнего Востока, Африки и Азии. В настоящее время в академии обучаются иностранные граждане из 16 стран ближнего и дальнего зарубежья: Сирии, Судана, Марокко, Афганистана, Пакистана, Саудовской Аравии, Омана, Иордании, Палестины, Узбекистана, Украины, Грузии, Азербайджана, Литвы, Эстонии. Иностранцы защищают кандидатские диссертации.

В контексте Болонского процесса и расширения международных связей с каждым годом увеличивается количество международных научных и научно-практических конференций на базе академии и при участии сотрудников ПГМУ. С 1997 года Пермская медицинская академия — член Европейской Ассоциации медицинских школ Европы (AMSE).

В 2007 году за многолетнюю плодотворную научную, педагогическую и врачебную деятельность ПГМА был удостоен *Благодарности Президента Российской Федерации*. В 2008 году вуз награжден почетной грамотой с занесением во Всероссийский национальный регистр «Сто лучших вузов России» в рубрике «Элита образования России» за выдающиеся профессиональные достижения и значительный вклад в развитие просвещения, образования и духовно-нравственного воспитания молодежи. В 2010 году университет получил сертификат соответствия системы менеджмента качества применительно к образовательной деятельности в области здравоохранения требованиям ГОСТа. Стал лауреатом конкурса «Лучший вуз Приволжского федерального округа».

Сегодня Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера — крупный общепризнанный научный центр высшего медицинского образования

и научно-исследовательской работы. В университете трудятся 607 высококвалифицированных преподавателей, в том числе 147 докторов и 365 кандидатов медицинских наук. Среди них лауреаты Государственной премии, заслуженные деятели науки РФ, заслуженные работники высшей школы РФ, заслуженные врачи РФ, лауреаты областной премии имени выдающегося ученого Пермской области профессора П.А. Ясницкого, обладатели почетных грамот Министерства здравоохранения РФ, стипендиаты государственных научных стипендий для выдающихся ученых и талантливых молодых ученых России, стипендиаты Пермской области. 80% штатных преподавателей университета имеют учёную степень. Это самый высокий показатель среди вузов Пермского края и один из самых высоких среди медицинских вузов страны. В настоящее время в ПГМУ сформированы и усиленно функционируют крупные научные школы кардиологов-терапевтов (научный руководитель: засл. деятель науки РФ, профессор А.В. Туев), педиатров (научный руководитель: засл. деятель науки РФ, профессор И.П. Корюкина), хирургов (научный руководитель: профессор М.Ф. Заривчацкий), неврологов (научный руководитель: профессор А.А. Шутов) и др.

Ежегодно университет лидирует по числу полученных патентов на изобретения и полезные модели среди высших учебных заведений региона. Вузу отводится главная роль в реализации национальных проектов в здравоохранении и образовании Пермского края.

Ежегодно в университете проводится обучение более 3 400 студентов. Обучаются 482 клинических интерна — по 22 специальностям, 303 клинических ординатора — по 36 специальностям, 149 аспирантов — по 25 специальностям. За год повышают свою профессиональную квалификацию свыше 2 000 врачей — более чем по 80 специальностям. Университет ежегодно выпускает свыше 500 врачей разного профиля.

В университете действуют 4 диссертационных совета с правом присуждения ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Накопленный за долгие годы опыт научной, клинической, педагогической, организационной работы и сложившиеся определенные традиции — надёжный фундамент для успешного решения сегодняшних проблем, стоящих перед высшей школой и здравоохранением.

С вековым Юбилеем, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера!



УДК 616.36–002–022:578.891+616.345–002.44]–078.33

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА И ПОЛИМОРФИЗМА ЕГО ГЕНА (RS1800629) НА ТЯЖЕСТЬ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

<sup>1</sup>Булатова И.А., <sup>1</sup>Третьякова Ю.И., <sup>1</sup>Щёктова А.П., <sup>1</sup>Щёкотов В.В., <sup>2</sup>Кривцов А.В., <sup>1</sup>Насибуллина Н.И.

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермь);

<sup>2</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения Роспотребнадзора (Пермь);

## THE INFLUENCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND POLYMORPHISM OF ITS GENE (RS1800629) ON THE SEVERITY AND PROGRESSION OF CHRONIC HEPATITIS AND ULCERATIVE COLITIS

<sup>1</sup>Bulatova I.A., <sup>1</sup>Tretyakova Y.I., <sup>1</sup>Shchekotova A.P., <sup>1</sup>Shchekotov V.V., <sup>2</sup>Krivtsov A.V., <sup>1</sup>Nasibullina N.I.

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State University of Medicine named after Academician E.A. Wagner» of the Russian Federation Ministry of Health (Perm);

<sup>2</sup>Federal Research Center of preventive health management health risk Rosпотребнадзора (Perm)

**Булатова И. А.**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Третьякова Юлия Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»;

**Щёктова А. П.**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Щёкотов В. В.**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Кривцов А. В.**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуно-генетики ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения Роспотребнадзора, г. Пермь.

**Насибуллина Н. И.**, заочный аспирант кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера».

**Bulatova I. A.**, candidate of Medical Sciences, assistant professor of the Department of clinical laboratory diagnostics, Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Tretyakova Yuliya Igorevna**, candidate of Medical Sciences, assistant professor of the department of internal medicine and outpatient therapy, State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner;

**Shchekotova A. P.**, Doctor of Medical Science, professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics. Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Shchekotov V. V.**, Doctor of Medical Science, professor, head of the department of internal medicine and outpatient therapy. Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Krivtsov A. V.**, MD, candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunogenetics of Federal Research Center of preventive health management health risk Rosпотребнадзора.

**Nasibullina N. I.**, post-graduate student of the department of internal medicine and outpatient therapy. Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Третьякова Юлия Игоревна**  
Tretyakova Yuliya I  
tretyakovay@gmail.com



## Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние выработки фактора некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ) и значимость полиморфизма гена TNF $\alpha$ (rs1800629) в прогрессировании хронического гепатита С (ХГС) и язвенного колита (ЯК).

**Материал и методы.** Обследовано 90 больных ХГС, 50 пациентов с ЯК и 50 здоровых доноров. В крови оценивали концентрацию TNF $\alpha$  и полиморфизм гена TNF $\alpha$  в участке rs1800629.

**Результаты.** Уровень TNF $\alpha$  в крови у больных ХГС был повышен по сравнению с группой контроля и коррелировал с выраженностью цитолиза и фиброза ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). При медленной скорости формирования фиброза печени TNF $\alpha$  составил 1,5(0,9–2,8) пг/мл, при быстрой скорости — 2,3(1,4–8,2) пг/мл ( $p=0,006$ ). У пациентов с ЯК при 3–4 степени эндоскопической активности выработка TNF $\alpha$  достигала 6,5(1,7–9) пг/мл, что достоверно превышало значения, полученные при 1–2 степени эндоскопической активности при ЯК — 0,25(0–0,8) пг/мл ( $p=0,001$ ). При сравнении встречаемости аллельных вариаций гена TNF $\alpha$  в группах пациентов ХГС с разной скоростью формирования фиброза печени статистически значимых отличий не выявлено. Установлена аллель, ассоциированная с тяжелым прогрессирующим течением ЯК и повышенной выработкой провоспалительного цитокина — аллель риска А гена TNF $\alpha$  и генотип GA, и наоборот, ассоциированные с медленным прогрессированием ЯК — «протективные» аллель G и генотип GG гена TNF $\alpha$ .

**Заключение.** Определение уровня TNF $\alpha$  позволяет оценить тяжесть поражения печени, выраженность и скорость прогрессирования фиброза печени при ХГС, а также тяжесть воспаления в слизистой кишки при ЯК. Наличие аллели А гена TNF $\alpha$ (rs1800629) является предиктором тяжелого течения и прогрессирования ЯК. Определение генетического полиморфизма TNF $\alpha$  у больных ЯК может служить дополнительным фактором для оценки прогноза болезни.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, язвенный колит, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа, фиброз печени.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 9–14

## Summary

**Aim of the study.** To investigate the effect of generation of tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) and the importance of TNF $\alpha$ (rs1800629) gene polymorphism in the progression of chronic hepatitis C (CHC) and ulcerative colitis (UC).

**Material and methods.** The study involved 90 patients with chronic hepatitis C, 50 patients with UC and 50 healthy donors. The blood concentrations TNF $\alpha$  and TNF $\alpha$  gene polymorphism (rs1800629) were evaluated.

**Results.** TNF $\alpha$  levels in the blood in patients with chronic hepatitis C were increased compared with the control group and correlated with the severity of cytolytic and fibrosis ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). At slow speed the formation of liver fibrosis TNF $\alpha$  amounted to 1.5(0.9–2.8) pg/ml, with a fast speed — 2.3(1.4–8.2) pg/ml ( $p=0.006$ ). Patients with UC at 3–4 degrees endoscopic activity production of TNF $\alpha$  reached 6.5(1.7–9) pg/ml, which was significantly higher than the value obtained at 1–2 degrees endoscopic activity — 0.25(0–0.8) pg/ml ( $p=0.001$ ). The allelic variations of TNF $\alpha$  in groups of patients with CHC at different rates forming LF statistically differences were not found. The allele, associated with severe progressive course of UC and increased production of TNF $\alpha$  — A risk allele and genotype GA TNF $\alpha$ , associated with a slow progression of UC — “protective” G allele and genotype GG TNF $\alpha$  gene were determined.

**Conclusion.** Determining the level of TNF $\alpha$  allows to evaluate the severity of liver disease, heaviness and progression of liver fibrosis speed in CHC, and the severity of inflammation in the intestinal mucosa in UC. The presence of the allele A of TNF $\alpha$ (rs1800629) is a predictor of severe and progression of UC. Determining genetic polymorphism TNF $\alpha$  in patients with UC may be an additional factor to assess the prognosis of the disease.

**Keywords:** chronic hepatitis, ulcerative colitis, tumor necrosis factor alpha, gene polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$ , liver fibrosis.

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 9–14

## Введение

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта в настоящее время занимают одно из ведущих мест в современной гастроэнтерологии. Особое значение придается патологии печени вирусного генеза и воспалительным заболеваниям кишечника. В последние десятилетия инфицированность вирусом гепатита С в мире достигла почти 180 миллионов человек, а распространенность неспецифического язвенного колита (ЯК) колеблется от 5 до 223 больных на 100 тыс. населения [1, 2].

Одним из ведущих механизмов в развитии и прогрессировании обеих нозологических форм

является иммуновоспалительный процесс. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между клиническими характеристиками инфекционного процесса и уровнем продукции молекул цитокинов [3].

В литературных источниках представлены многочисленные данные об изменении уровня различных цитокинов при ХГС. Показано, что нарушение структуры печени с развитием в ней некротических и фибротических изменений связано с уровнем продукции провоспалительных цитокинов — в том числе фактора некроза опухоли-альфа

(TNF- $\alpha$ ) [4, 5, 6, 7, 8]. По мнению некоторых исследователей определение цитокинового статуса при хроническом гепатите играет важную роль для определения прогноза, так как уровень цитокинов отражает интенсивность регенераторных процессов в печени и прогрессирование болезни и даже уровень летальности [9, 10, 11]. Однако, актуальным остается вопрос об информативности определения уровня цитокинов на разных стадиях фиброза печени и прогностическое значение в отношении скорости развития фиброза (СРФ) печени.

При ЯК внимание клиницистов также привлекает дисбаланс цитокинов. Одним из самых мощных индукторов TNF- $\alpha$  считают бактериальные липополисахариды, которые при ЯК находятся в просвете толстой кишки в большом количестве. Проведенные ранее исследования показали, что у 77,8% больных ЯК в период обострения в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) уровень TNF- $\alpha$  повышается [12]. Однако нет однозначных сведений об уровне данного цитокина в сыворотке крови при разной активности процесса у больных ЯК.

Необходимо отметить, что воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта в настоящее время относят к болезням с генетически гетерогенной комплексной предрасположенностью. В последние годы выполнено большое число работ, выявивших ассоциации между вариантами аллелей генов регуляторных молекул воспаления, характером продукции соответствующих белков и предрасположенностью к тем или иным заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, с другой стороны, подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [13]. Ген *TNF- $\alpha$*  локализуется в 6 хромосоме в регионе класса III главного комплекса гистосовместимости [14]. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) этого гена, локализованных в основном в промоторной области, наиболее изученным из

которых является полиморфизм  $-308G/A$  промоторной области гена *TNF- $\alpha$*  [15]. Результаты исследований участия полиморфного гена *TNF- $\alpha$*  при гепатите С противоречивы, что может быть связано с разной этнической принадлежностью пациентов, а также различной величиной выборок. По данным мета-анализа, проведенного Chen Y. и Pei J. на основе результатов 12 исследований за период 2004–2007 гг. не было обнаружено значимой ассоциации между полиморфизмом  $-308G/A$  гена *TNF- $\alpha$*  и степенью тяжести, вирусной нагрузкой и частотой самопроизвольной элиминации вируса гепатита С среди всех лиц разных этнических групп [16]. Хотя по данным С. Y. Dai et al. *TNF- $\alpha$*  полиморфизм промотора в позиции  $-308$  коррелирует с тяжестью фиброза и вирусной нагрузкой при ХГС [17]. При исследовании полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  у пациентов с ЯК в сравнении со здоровыми лицами самые высокие статистически значимые изменения наблюдались в положении  $-308G/A$  [18, 19]. По другим данным частота генотипов и аллелей *A* и *G* гена *TNF- $\alpha$*  ( $-G308A$ ) в группе пациентов с ЯК не отличалась от популяционной [20].

Таким образом, совокупность высокой социальной и медико-экономической значимости обеих нозологических форм, общность иммуновоспалительного механизма, роль цитокинового статуса в оценке тяжести ХГС и ЯК, а также неоднозначность данных по оценке влияния полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  на прогрессирование поражения печени и кишечника определили цель нашего исследования.

**Цель исследования:** определить уровень провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С в зависимости от скорости развития фиброза печени и пациентов с язвенным колитом в зависимости от степени эндоскопической активности. Оценить функциональную значимость полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  (*rs1800629*) в прогрессировании данных нозологических форм у больных в Пермском крае.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 90 пациентов с ХГС в фазе реактивации в возрасте от 18 до 70 лет, в среднем —  $38,3 \pm 10,4$  года, 43 женщины и 47 мужчин. Диагноз ХГС устанавливали на основании комплекса данных клинико-лабораторного и инструментального обследования. Степень фибротических изменений в печени оценивали при помощи эластографии.

Обследовано 50 больных ЯК в фазе обострения в возрасте от 20 до 61 года, в среднем —  $35,38 \pm 11,06$  лет, 26 женщин и 24 мужчины. Диагноз ЯК был установлен на основании данных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, включающих ирригографию, ректороманоскопию, колонофиброскопию с биопсией и патологогистологическим исследованием. Степень тяжести ЯК определяли на основании критериев Truelove и Witts (1955 г.), дополненных М.Х. Левитаном; оценивали степень эндоскопической активности (ЭА) и индекс ЭА по B. Rachmilewits (1989 г.).

Аналогичная по половому составу контрольная группа включала 50 практически здоровых лиц в среднем возрасте  $36,3 \pm 7,9$  лет (от 22 до 65 лет), не имеющих заболеваний пищеварительной системы.

Концентрацию TNF- $\alpha$  в сыворотке крови обследуемых лиц измеряли методом ИФА с использованием одноименных наборов российского производства и регистрацией результатов на фотометре, (США). Для выявления полиморфных вариантов маркера *rs1800629* гена *TNF- $\alpha$*  использовали одноименный набор реагентов «SNP-скрин» для определения однонуклеотидных полиморфизмов ДНК человека методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time «CFX-96» (США). Для определения генотипов указанного гена у пациентов с ХГС, ЯК и здоровых доноров проводилось выделение ДНК из цельной венозной крови, предварительно стабилизированной ЭДТА.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы



Statistica 7.0. Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные при ненормальном распределении представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей, при правильном распределении в виде средней (M) ± ошибки средней (σ). Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффициента

ранговой корреляции по Спирмену и Кендаллу (r). Для частотного анализа  $\chi^2$  применялся критерий Фишера. Отношение шансов (OR) определяли как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками проводилось по таблице сопряженности (кросстабуляции). Сила связи признаков измерялась коэффициентом сопряженности (информативности) Пирсона. Различия между выборками считались достоверными при значении для  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Уровень TNF $\alpha$  в крови у больных ХГС был повышен по сравнению с группой контроля до 1,9(1,1–4,2) пг/мл ( $p=0,0001$ ) и коррелировал с выраженностью цитолиза по уровню аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), при этом концентрация АЛТ достигала 76,41 ± 54,23 Ед/л, АСТ — 48,61 ± 32,26 Ед/л. Выявлены достоверные взаимосвязи между TNF $\alpha$  и АЛТ ( $r=0,23$ ,  $p=0,03$ ) и между TNF $\alpha$  и АСТ ( $r=0,39$ ,  $p=0,0001$ ), что согласуется с литературными данными [4, 5, 6, 7, 8]. Содержание TNF $\alpha$  в крови было повышено у 94% больных ХГС и отражало тяжесть поражения печени по выраженности синдрома цитолиза гепатоцитов. Также выявлена достоверная корреляция между TNF $\alpha$  показателем эластографии печени ( $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ). Эти результаты свидетельствуют об ассоциации фиброза печени с выраженностью воспалительного синдрома, оцениваемого по содержанию данного цитокина в сыворотке крови и согласуется с другими исследованиями [9, 10]. Полученные результаты подтверждает возможность использования TNF $\alpha$  в качестве непрямого маркера фиброза печени, как фактора, опосредованно участвующего в активации фиброгенеза [21].

У пациентов с ЯК данный цитокин также достоверно превышал показатели в группе контроля и составил 3,38(0,85–4,3) пг/мл ( $p=0,01$ ). Среди обследованных TNF $\alpha$  — был повышен у 86,2% пациентов, сходные результаты получали и другие исследователи [3].

Таким образом, у большей части больных ХГС и ЯК содержание провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  в сыворотке крови в несколько раз превышало нормальные значения, что свидетельствует о наличии сходного воспалительного ответа при различной этиологии воспаления в печени и кишечнике [20].

При изучении распространенности генотипов и аллелей полиморфизма гена *TNF- $\alpha$*  в позиции *rs1800629* нами не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами здоровых, больных ХГС и пациентов с ЯК в Пермском крае. Во всех исследуемых группах преобладал генотип GG. Патологическая гомозигота AA при ХГС и в популяции доноров не встречалась, но была найдена у 2% пациентов с ЯК. Также не было отмечено достоверных различий в частоте встречаемости протективного аллеля G и минорного аллеля A гена *TNF $\alpha$*  в позиции *rs1800629* в исследуемых

группах, что подтверждается данными некоторых исследователей [19].

Для сравнительного анализа уровня провоспалительного цитокина и оценки влияния полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) на СРФ печени больные ХГС были разделены на две подгруппы в зависимости от темпа прогрессирования фиброза с учетом давности заболевания и стадии фиброза печени по данным эластографии. В I подгруппу ( $n=54$ ) вошли пациенты с медленно прогрессирующим течением ХГС. В этой группе все больные имели 0–1 стадию фиброза при давности инфицирования не менее 10 лет, средний темп прогрессирования фиброза — 0,22 ед. фиброза/год. Индекс эластичности печени в этой подгруппе пациентов составил по данным эластографии в среднем 5,66±0,96 кПа. Во II подгруппу ( $n=36$ ) включены больные с быстро прогрессирующим течением ХГС, имеющих 2–4 стадию фиброза печени при длительности заболевания менее 10 лет со средним темпом прогрессирования фиброза — 0,5 ед. фиброза/год. Среднее значение эластографии печени в этой подгруппе составило 15,6±12,46 кПа, что превышало показатель группы с медленной СРФ ( $p=0,000$ ).

Для сравнительного анализа уровня TNF $\alpha$  и для оценки функциональной значимости полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) в прогрессировании ЯК больные были разделены на две подгруппы с учетом степени и индекса эндоскопической активности (ИЭА) по данным ректороманоскопии и колонофиброскопии. В I подгруппу ( $n=29$ ) вошли пациенты ЯК с легким и среднетяжелым течением с редкими рецидивами заболевания, 1–2 степень ЭА и средним ИЭА — 4,03±1,17 баллов. Во II подгруппу ( $n=21$ ) включены больные с тяжелым непрерывным и часто рецидивирующим течением ЯК, 3–4 степень ЭА и средним ИЭА — 8,45±2,17 баллов, что было значительно выше показателя в I подгруппе ( $p=0,000$ ).

Уровень TNF $\alpha$  у больных ХГС с быстрой скоростью формирования ФП достоверно превышали значения, полученные у лиц с медленной СРФ печени ( $p=0,006$ ) (табл.). При сравнении встречаемости аллельных вариаций гена *TNF $\alpha$*  в позиции *rs1800629* в группах пациентов ХГС с различной скоростью формирования ФП статистически значимых отличий выявить не удалось (см. табл.).

Уровень TNF $\alpha$  у больных ЯК с высокой ЭА достоверно превышал значения, полученные у лиц

TNF $\alpha$ , Генотип /аллели гена <i>TNF<math>\alpha</math></i>	ХГС, n=90			p1	ЯК, n=50			p2
	Скорость развития фиброза		ОШ (95%ДИ)		Эндоскопическая активность		ОШ (95%ДИ)	
	Медленная n=54	Быстрая n=36			1–2ст. n=29	3–4ст. n=21		
TNF- $\alpha$ , пг/ мл	1,5 (0,9–2,8)	2,3 (1,4–8,2)	—	0,006	0,25 (0–0,8)	6,5 (1,7–9)	—	0,000
GG,%	80	72	0,67 (0,25–1,78)	0,43	96,5	28,5	0,01 (0–0,13)	0,000
GA,%	20	28	1,5 (0,56–4,03)	0,43	3,5	66,5	56,0 (6,2–501)	0,000
AA,%	0	0	0,00	0,32	0	5	0,00	0,32
G- аллель,%	90	86	0,7 (0,28–1,75)	0,46	98	62	0,03 (0–0,23)	0,000
A- аллель,%	10	14	1,42 (0,57–3,55)	0,46	2	38	35,1 (4,4–278)	0,000

**Таблица**

Уровень TNF $\alpha$  и частота встречаемости аллельных вариантов гена TNF $\alpha$  (rs1800629) в подгруппах ХГС в зависимости от СРФ печени и в подгруппах ЯК при разной степени ЭА

**Примечание:**

p1 — значимость различий в подгруппах ХГС;  
p2 — значимость различий в подгруппах ЯК.

с ЭА 1–2 степени (p=0,000) (см. табл.). Аллельные вариации гена *TNF $\alpha$*  (rs1800629) при разной эндоскопической активности ЯК у пациентов с протективной аллельной парой GG достоверно чаще встречались в группе с ЭА 1–2, легким и средне-тяжелым течением и легкими рецидивами, чем в группе с 3–4 степенью активности и тяжелым, часто рецидивирующим течением (p=0,000). Также у пациентов с высокой ЭА аллельная пара GA и минорный аллель риска A встречались чаще, чем у пациентов с низкой степенью ЭА: 66,5% (p=0,000) и 38% (p=0,000) против 3,5% и 2%, соответственно (см. табл.). Следовательно, наличие аллеля A гена *TNF $\alpha$*  (rs1800629) является предиктором тяжести и прогрессирования ЯК.

Таким образом, сывороточная активность провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  при ХГС отражает процессы фиброгенеза в печени, и может применяться для оценки СРФ печени и в целом, тяжести поражения печени по выраженности воспаления и цитолиза гепатоцитов. При этом полиморфизм гена *TNF $\alpha$*  (rs1800629) не является значимым для оценки СРФ печени при ХГС.

У пациентов с ЯК показатели TNF $\alpha$  демонстрируют значимую прямую взаимосвязь со степенью ЭА (p=0,01) то есть адекватно оценивает выраженность воспалительного процесса. Оценка сывороточного уровня TNF $\alpha$  у больных ЯК может быть информативна для определения степеней ЭА и обсуждения вопросов коррекции терапии что подтверждает данные некоторых исследователей [12]. При этом у больных ЯК выявлена ассоциация полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (rs1800629) с разной степенью ЭА, что может служить дополнительным

фактором при обсуждении прогнозирования тяжести и течения болезни.

Определение зависимости между изучаемыми качественными признаками по таблице сопряженности (кросстабуляции) в группе больных ЯК выявило ассоциацию полиморфизма маркера rs1800629 гена *TNF $\alpha$*  с выработкой цитокина TNF $\alpha$  (p<0,001). То есть, высокий уровень провоспалительного цитокина и выраженный воспалительный синдром достоверно чаще наблюдается у пациентов ЯК, имеющих аллельный вариант GA (rs1800629) гена *TNF $\alpha$* . Наличие исследуемого полиморфизма в данном регионе гена при ЯК и его взаимосвязи с тяжестью процесса в литературе нам не встретилось. Выявленные генетические особенности подтверждают предрасположенность к активации синтеза TNF $\alpha$  при ЯК и могут использоваться в качестве теста прогнозирования тяжелого прогрессирующего течения заболевания.

Таким образом, не смотря на важную роль воспаления, маркером которого служит TNF $\alpha$ , при ХГС его активность обычно уходит, как и других провоспалительных цитокинов, на фоне элиминации этиологического фактора, либо поддерживает развитие фиброза печени в случае персистенции вируса, участвуя в активации звездчатых клеток печени — ключевых клеток выработки грубой соединительной ткани [4, 21].

При ЯК воспаление играет важнейшую роль в патогенезе заболевания, что генетически детерминировано, в том числе выработкой TNF $\alpha$ , особенно при наличии неблагоприятного полиморфизма данного гена, что частично подтверждается литературными данными [19].

## Заключение

Сывороточная активность провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  при ХГС отражает процессы воспаления и цитолиза гепатоцитов и фиброгенез в печени, а также активность воспалительного процесса в слизистой толстой кишки при ЯК. Полученные данные позволяют использовать TNF $\alpha$  в качестве дополнительного неинвазивного маркера для определения стадии и скорости развития фиброза печени при ХГС и оценки степени

выраженности поражения слизистой толстой кишки при ЯК.

Генетический полиморфизм гена цитокина TNF $\alpha$  в позиции rs1800629 является фактором, определяющим индивидуальные особенности активности воспалительного синдрома при ЯК. Установлена аллель, ассоциированная с тяжелым прогрессирующим течением ЯК и повышенной выработкой провоспалительного цитокина — аллель риска

2016



А гена *TNFA* (*rs1800629*) и генотип *GA*, и наоборот, ассоциированные с более благоприятным редко рецидивирующим течением ЯК — «протективные» аллель *G* и генотип *GG* гена *TNFA*. Следовательно, наличие аллели *A* гена *TNFA* (*rs1800629*) является

предиктором прогрессирования ЯК. Таким образом, определение генетического полиморфизма *TNFA* (*rs1800629*) у больных ЯК может служить дополнительным фактором при обсуждении прогнозирования тяжести и течения заболевания.

## Литература

1. Rosen H. R. Chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 364, no. 25, pp. 2438.
2. Абдулхаков С. Р., Абдулхаков Р. А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины*, 2009, т. 2, № 1, сс. 32–41.
3. Железникова Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*, 2009, т. 8, № 1, сс. 10–7.
4. Каплина Н. А., Жукова Е. А., Романова С. В. и др. Изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии. *Цитокины и воспаление*, 2011, т. 3, № 10, сс. 130–4.
5. Коротчаева Ю. В., Самоходская Л. М., Сперанский А. И. и соавт. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С. *Рос журн гастроэнтерол гепатол и колопроктол*, 2008, т. 2, № 18, сс. 42–7.
6. Скляр Л. Ф. Цитокиновый профиль и фиброгенез при хроническом вирусном гепатите С. *Фундаментальные исследования*, 2004, № 1, с. 85.
7. Daniela A. I., Radulescu M., Victoria A. et al. Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. *BMC Infectious Diseases* 12/2013, vol. 13(suppl 1). DOI: 10.1186/1471-2334-13-S1-O32.
8. Lapinski T. W. The levels of cytokines in HCV patients. *Arch Immunol Ther Exp*, 2001, vol. 49, pp. 311–6.
9. Li K. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 3, pp. 666–75.
10. Farci P. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, vol. 109, no. 36, pp. 14562–7.
11. Nakagawa H., Fujiwara N., Tateishi R., Arano T., Nakagomi R. Impact of serum levels of interleukin-6 and adiponectin on all-cause, liver-related, and liver-unrelated mortality in chronic hepatitis C patients. *J of Gastroenterol and Hepatol*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 379–388.
12. Царегородцева Т. М., Серова Т. И., Ильченко Л. Ю. и соавт. Цитокины и цитокинотерапия при заболеваниях органов пищеварения. *Тер арх*, 2004, № 4, сс. 69–72.
13. Симбирцев А. С., Громова А. Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. *Цитокины и воспаление*, 2005, т. 4, № 1, сс. 3–10.
14. Goyal A., Kazim S. N., Sakhuja P., Malhotra V., Arora N., Sarin S. K. Association of TNF-beta polymorphism with disease severity among patients infected with hepatitis C virus. *J Med Virol*, 2000, vol. 72, no. 1, pp. 60–65.
15. Zein N. N., Germer J. J., El-Zayadi A. R., Vidigal P. G. Ethnic differences in polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 genes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Trop Med Hyg*, 2004, vol. 70, no. 4, pp. 434–7.
16. Chen Y., Pei J. An assessment of a TNF polymorphic marker for the risk of HCV infection: meta-analysis and a new clinical study design. *Infect Genet Evol*, 2009, vol. 9, no. 6, pp. 1356–63.
17. Dai C. Y., Chuang W. L., Lee L. P. et al. Associations of tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms at position -308 and -238 with clinical characteristics of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2006, vol. 13, pp. 770–4.
18. Gök İ., Uçar F., Ozgur O. Inflammatory cytokine gene polymorphism profiles in Turkish patients with ulcerative colitis. *Med Glas (Zenica)*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 33–9.
19. Song Y., Wu K. C., Zhang L., Hao Z. M., Li H. T., Zhang L. X., Qiao T. D., Li C. N., Fan D. M. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis*, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 170–4.
20. Валуйских Е. Ю., Светлова И. О., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Максимов В. Н., Воевода М. И. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол и колопроктол*, 2008, т. 18, № 6, сс. 68–74.
21. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*, 2008, vol. 214, pp. 199–210.

## МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Стёпина Е. А., Копосова К. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Василец Л. М.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России)

## SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS AND MICROALBUMINURIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Stepina E. A., Kuposova K. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Vasilets L. V.

Perm state medical University named after academician E.A. Wagner of Ministry of healthcare of the Russian Federation

Стёпина Е. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

Копосова К. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

Хлынова О. В. — профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н.

Туев А. В. — профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н.

Василец Л. М. — профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н.

**Хлынова Ольга Витальевна**  
Khlynova Olga V.  
olgakhlynova@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Изучить особенности функции эндотелия у пациентов с ВЗК.

**Материал и методы.** Обследован 61 пациент с ЯК и БК в фазе обострения или с впервые выявленными формами заболевания. Группу с БК составили 16 человек (8 женщин и 8 мужчин) их средний возраст  $35,63 \pm 5,51$  лет. В группу с ЯК вошли 45 пациентов (18 женщин и 27 мужчин), их средний возраст  $36,76 \pm 3,17$ . Для оценки эндотелиальной дисфункции исследовали уровень МАУ по тест полоскам Micral-Test. В качестве маркеров системного воспаления определяли концентрацию в сыворотке СОЭ, СРБ, ФНО- $\alpha$ , альфа-1 и альфа-2-глобулинов, фибриногена.

**Результаты:** У пациентов с БК выявлено достоверное повышение величины МАУ при тяжелых формах заболевания  $32 \pm 10,95$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Кроме того, МАУ была значительно выше у лиц имеющих внекишечные проявления и осложнения БК ( $28,01 \pm 17,89$  мг/л и  $20,00 \pm 14,14$  мг/л соответственно). Получена достоверная взаимосвязь уровня МАУ со степенью тяжести БК ( $r = 0,797$ ,  $p = 0,0002$ ) и наличием внекишечных симптомов ( $r = 0,625$ ,  $p = 0,0096$ ). Оценка маркеров системного воспаления показала достоверное увеличение уровня СОЭ, СРБ при тяжелых формах ВЗК. Выявлена положительная связь МАУ с концентрацией СОЭ ( $r = 0,802$ ,  $p = 0,0021$ ), СРБ ( $r = 0,773$ ,  $p = 0,0004$ ), альфа-2 глобулином ( $r = 0,534$ ,  $p = 0,0298$ ) и фибриногеном ( $r = 0,647$ ,  $p = 0,0067$ ) при БК.

**Выводы.** У больных с ВЗК обнаружена эндотелиальная дисфункция, которая выражается в повышении уровня МАУ. Величина МАУ может выступать в качестве критерия степени тяжести течения БК, а также служить признаком неблагоприятного течения заболевания.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, дисфункция эндотелия, микроальбуминурия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 15–19

### Summary

**Purpose.** The aim of the investigation was to study the characteristics of endothelial function in patients with IBD.

**Materials and methods.** 61 patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in the acute phase or with newly diagnosed forms of the disease were examined. CD group included 16 people (8 women and 8 men) mean age  $35.63 \pm 5.51$  years. UC group included 45 patients (18 women and 27 men), their average age was  $36.76 \pm 3.17$  years. To assess the endothelial dysfunction the level of microalbuminuria (MAU) was examined with Micral-Test strips. Serum concentration levels of CRP, TNF —  $\alpha$ , alpha 1 and alpha 2-globulins, fibrinogen as well as ESR were evaluated as the markers of systemic inflammation.

**Results:** In CD patients a significant increase of MAU in severe forms of the disease  $32 \pm 10.95$  mg/l ( $p < 0.05$ ). was revealed. Furthermore, MAU was significantly higher in individuals with extraintestinal manifestations and complications of CD ( $28.01 \pm 17.89$  mg/l and  $20.00 \pm 14.14$  mg/l, respectively). A significant relationship of the MAU levels and severity of CD ( $r = 0.797$ ,  $p = 0.0002$ ) as well as the presence of extraintestinal symptoms ( $r = 0.625$ ,  $p = 0.0096$ ) were identified. The evaluation of the systemic inflammation markers showed a significant increase of CRP levels and ESR in severe forms of IBD. A positive correlation of CD with the ESR ( $r = 0.802$ ,  $p = 0.0021$ ), CRP ( $r = 0.773$ ,  $p = 0.0004$ ), alpha-2 globulin ( $r = 0.534$ ,  $p = 0.0298$ ) and fibrinogen ( $r = 0.647$ ,  $p = 0.0067$ ) was identified.

**Conclusions:** The evidence of endothelial dysfunction in patients with IBD was revealed that was expressed in the MAU levels elevation. The MAU level can be regarded as the criterion of the CD severity as well as the sign of its unfavorable course.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, endothelial dysfunction, microalbuminuria

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 15–19



2016

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Частота вновь выявляемых случаев заболевания в экономически развитых странах составляет 7–8 случаев на 100000 человек [1]. Не является исключением и Пермский край. По нашим данным у большинства пациентов с ВЗК имеются тяжелые распространенные формы. Так, среди больных, внесенных в формируемый регистр по Пермскому краю, тяжелое течение заболевания наблюдается у 26,8% пациентов, тотальное поражение кишечника — у 23,5%, при этом частота внекишечных проявлений заболеваний составляет 15,1%, а осложнений — 24,1% [2].

В связи с получением новых данных о патогенезе ВЗК, за последние десятилетия кардинально изменился взгляд на диагностику и лечение данной патологии [3]. Согласно современным представлениям в основе развития ВЗК лежат изменения иммунной системы слизистой оболочки кишечника, особая роль при этом отводится сосудистому эндотелию [4].

В настоящее время уже достаточно изучена роль эндотелия при различных заболеваниях. Так доказано, что эндотелиальная дисфункция является независимым фактором риска развития ряда сердечно-сосудистых болезней (атеросклероз, артериальная гипертензия), осложнений сахарного диабета и бронхо-легочной патологии [5, 6]. Кроме того, обозначена роль эндотелия и при различных

гастроэнтерологических заболеваниях, таких как панкреатит, гепатит, язвенная болезнь [7, 8]. Однако, несмотря на значимые открытия в этой области, до сих пор нет единого мнения о роли сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании ВЗК.

Рядом ученых были проведены клинические исследования, подтверждающие, что у пациентов с ЯК и БК имеются нарушения в регуляции функции эндотелия, что оказывает непосредственное влияние на развитие патогенетических этапов ВЗК и даже увеличивает риск сердечно-сосудистых событий среди таких больных [9, 10]. Известно, что системная эндотелиальная дисфункция находит свое отражение и в повреждении стенки клубочкового аппарата почек, что в свою очередь приводит к повышенной экскреции альбумина с мочой. Поэтому именно микроальбуминурия (МАУ) на сегодняшний день является общепризнанным доказанным ранним признаком дисфункции эндотелия [11], что также может быть использовано при обследовании больных с ВЗК с целью оценки у них состояния сосудистого эндотелия.

Таким образом, изучение роли и места эндотелиальной дисфункции в развитии и становлении ВЗК является предметом интереса и дискуссий. Более того, оценка эндотелиальных маркеров может стать перспективным направлением в стратификации риска прогрессирования и развития осложнений при ЯК и БК.

**Цель исследования:** изучение особенности функции эндотелия у пациентов с ВЗК.

## Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», в период с 2014 г. по 2015 г. Это простое открытое исследование, в котором приняли участие 61 пациент с ЯК и БК в фазе обострения или с впервые выявленными формами заболевания.

Критериями включения в исследование были следующие: возраст от 18 до 60 лет, пациенты с впервые установленным диагнозом ЯК и БК, пациенты с ранее верифицированным диагнозом ЯК и БК, находящиеся в период обострения заболевания.

Критериями исключения из исследования явились: гипертоническая болезнь, распространенный атеросклероз, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, патология свертывающей системы крови (болезнь Виллебранда, гемофилия, синдроме Бернара-Сулье), тяжелая сопутствующая соматическая патология (печеночная недостаточность, онкологические заболевания, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, тяжелая пневмония, сепсис), лечение антиагрегантами, беременность, ВЗК в стадии ремиссии.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее опрос и осмотр с подробной детализацией жалоб. Выполнялось исследование биохимического анализа крови (определение

уровня С-реактивного белка (СРБ), коагулограммы (фибриноген), определение белковых фракций крови (альфа-1 и альфа-2-глобулинов). Для уточнения характера поражения слизистой оболочки кишечника всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование, включающее фиброколоноскопию и ректороманоскопию с биопсией. Для оценки протяженности поражения, а также при подозрении на наличие стриктур, свищей проводились рентгенологические методы исследования, а именно ирригография и R-скопия ЖКТ с барием. Диагноз ВЗК был верифицирован согласно рекомендациям Российской группы по изучению ВЗК [12, 13].

Для изучения функции эндотелия был использован один из общепризнанных и доступных в клинической практике метод определения уровня МАУ по тест-полоскам Micral-Test (Roche Diagnostics, Германия), результат считался положительным, если в двух из трех анализах мочи окрашивание тест-полоски соответствовало 20 мг/л и более. Исследование уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) с использованием набора реагентов «Human TNF-alpha Platinum ELISA» (Австрия).

Обработка статистических данных осуществлялась на персональном компьютере Intel Pentium с установленной операционной системой Windows XP, с применением программных пакетов «Microsoft

Excel 2007» и «Statistica 6». При нормальном распределении, описание количественных данных представлялось в виде среднего арифметического ( $M$ ) и среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), а для проверки значимости различий при данных условиях применялся критерий Стьюдента.

## Результаты исследования

Для достижения поставленной цели все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. Первую группу составили 16 человек с верифицированным диагнозом болезнь Крона, среди которых было 8 (50%) женщин и 8 (50%) мужчин, их средний возраст составил  $35,63 \pm 5,51$  лет. По тяжести атаки у пациентов с БК выявлено следующее распределение: легкая атака отмечена у 6 человек (38,9%), средняя — у 5 чел. (33,3%), тяжелая — у 5 чел. (33,3%). В соответствии с локализацией патологического процесса: энтерит — у 6 человек (38,9%), колит — у 6 чел. (38,9%), энтероколит — у 4 чел. (27,8%).

Во вторую группу вошли 45 пациентов с диагнозом язвенный колит. Из них 18 (40%) женщин и 27 (60%) мужчин, средний возраст  $36,76 \pm 3,17$  лет. 14 человек (31,1%) имели легкую атаку заболевания, 24 (53,3%) — среднюю и 7 (15,6%) — тяжелую. Среди больных дистальная локализация ЯК (проктит) диагностирована у 12 человек (26,7%), левостороннее поражение, включая проктосигмоидит у 16 (35,6%) и тотальное — у 17 (37,8%).

Средний уровень МАУ в группе пациентов с БК составил  $15,94 \pm 13,81$  мг/л, с ЯК —  $14,83 \pm 11,69$  мг/л ( $p=0,7703$ ). При дифференциальном анализе изучаемого показателя в зависимости от тяжести атаки при БК оказалось, что его значения превышают нормальные при тяжелых формах и составляют  $32 \pm 10,95$  мг/л, что достоверно отличается от МАУ при легкой ( $5,83 \pm 8,01$  мг/л,  $p=0,0054$ ) и средней тяжести атаки ( $12 \pm 3,92$  мг/л,  $p=0,0013$ ). Полученные данные были подтверждены корреляционным анализом, при котором выявлена сильная прямая связь уровня МАУ со степенью тяжести БК  $r=0,797$ ,  $p=0,0002$ . В группе пациентов ЯК достоверного повышения уровня МАУ в зависимости от степени тяжести выявлено не было.

При сравнительной оценке уровня МАУ в зависимости от локализации патологического процесса повышенные значения отмечены при распространенных формах БК (энтероколите)  $25,00 \pm 10,00$  мг/л, тогда как при изолированной поражении тонкой кишки составил  $14,17 \pm 14,29$  мг/л, а при колите —  $11,67 \pm 14,72$ . Однако, достоверности различий получено не было ( $p>0,05$ ). Сравнительный анализ показателей МАУ при тотальных и изолированных формах ЯК также не показал статистически значимых отличий.

Несомненный интерес представляет результат сравнительного анализа показателей МАУ у пациентов с внекишечными симптомами заболеваний. Такové у пациентов с БК были отмечены в 31,3% случаев (5 человек), а наиболее частыми были: афтозный стоматит 22,2% (3 чел.), псориаз 16,7% (2 чел.), остеопороз 11,1% (1 чел.) и нефролитиаз 11,1%

Корреляционный анализ проводился при помощи коэффициента ранговой корреляции rs Спирмена (Spearman). При анализе малой выборки (менее 30 наблюдений) применяли поправку Ван дер Вардена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении  $p<0,05$  [14].

(1 чел.). Средний уровень МАУ у данных больных составил  $28,01 \pm 17,89$  мг/л, тогда как у пациентов не имеющих внекишечные проявления данный показатель имел более низкие значения  $10,45 \pm 7,23$  мг/л ( $p=0,0124$ ). Данные различия подтверждены выявленной умеренной корреляционной связью между МАУ и наличием внекишечных симптомов  $r=0,608$ ,  $p=0,0124$ , особенно с диагностированным афтозным стоматитом ( $r=0,625$ ,  $p=0,0096$ ).

В группе пациентов с ЯК системные проявления заболевания были выявлены у 11 человек (24,4%). Так у 4-х чел. (8,9%) был псориаз, у 3-х (6,7%) — узловатая эритема, 3 чел. (6,7%) имели артралгии, 2 (4,4%), — конъюнктивит, 1 (2,2%) — остеопороз, 1 (2,2%) — нефролитиаз, 1 (2,2%) афтозный стоматит и 1 (2,2%) — первичный склерозирующий холангит. При этом средний уровень МАУ не превышал референтных значений и составил  $13,64 \pm 12,06$  мг/л. Проведенный корреляционный анализ не выявил значимой взаимосвязи МАУ с системными проявлениями при ЯК.

Осложненное течение ВЗК было диагностировано у 11 участников исследования (66,7%) с установленным диагнозом БК и у 7 с ЯК (15,6%). Средний уровень МАУ при осложненном течении БК имел пограничное значение и составил  $20,00 \pm 14,14$  мг/л, а при ЯК его значения были несколько ниже —  $13,57 \pm 7,48$  мг/л. Однако, статистически достоверных различий не было получено ( $p>0,05$ ). Данные представлены в таблице 1.

Второй этап нашего исследования включал оценку уровня сывороточных маркеров системного воспаления, а именно СОЭ, СРБ, ФНО, фибриногена, альфа-1 и альфа-2 глобулинов в зависимости от степени тяжести первых атак или рецидива (табл. 2, 3).

Так в группе пациентов с БК было отмечено достоверное большее значение средних величин СОЭ при тяжелых формах заболевания ( $39,6 \pm 3,33$  мм/час против  $13,17 \pm 4,40$  мм/час,  $p=0,00001$  при легкой и  $22,40 \pm 9,79$  мм/час,  $p=0,0141$  при средней тяжести атаки). Также характеризовались средние значения уровня СРБ. При тяжелых атаках это было  $38,51 \pm 26,96$  мг/л, тогда как при легких и средних формах его величины были равны  $0,66 \pm 0,79$  мг/л,  $p=0,0349$  и  $5,04 \pm 3,52$  мг/л,  $p=0,0494$  соответственно. Достоверного отличия уровня ФНО, фибриногена, альфа-1 и альфа-2 глобулинов при БК в зависимости от степени тяжести выявлено не было.

В группе пациентов с ЯК прослеживается похожая тенденция. При оценке уровня СОЭ при тяжелом течении ЯК мы наблюдали достоверно большую величину ( $24,07 \pm 16,46$  мм/час в сравнении с легкими формами заболевания  $11,57 \pm 9,53$  мм/час,  $p=0,0039$ ). Исследование уровня СРБ показало

2016

**Таблица 1**

Корреляционный анализ уровня МАУ с внекишечными проявлениями и осложнениями у пациентов с БК и ЯК

Критерий	БК n (%)	МАУ мг/л		ЯК n (%)	МАУ мг/л	
		r	p		r	p
<b>Внекишечные проявления</b>	5 (33,3%)	<b>0,608</b>	<b>0,0124</b>	12 (26,7%)	-0,062	0,6871
Конъюнктивит	—	—	—	2 (4,4%)	0,002	0,9890
Остеопороз	1 (11,1%)	0,465	0,0698	1 (2,2%)	-0,064	0,6775
Нефролитиаз	1 (11,1%)	0,465	0,0698	—	—	—
ПСХ	—	—	—	1 (2,2%)	-0,064	0,6775
Артралгии	—	—	—	3 (6,7%)	-0,192	0,2108
Афтозный стоматит	3 (22,2%)	<b>0,625</b>	<b>0,0096</b>	1 (2,2%)	0,067	0,6634
Узловая эритема	—	—	—	3 (6,7%)	0,285	0,0604
Псориаз	2 (16,7%)	-0,168	0,5344	4 (8,9%)	-0,065	0,6736
<b>Осложнения</b>	11 (66,7%)	0,451	0,0798	7 (15,6%)	-0,049	0,7497
Стриктуры	4 (27,8%)	0,067	0,8039	2 (4,4%)	0,097	0,5329
Перфорация	—	—	—	1 (2,2%)	-0,196	0,2012
Кишечное кровотечение	1 (11,1%)	-0,115	0,6724	5 (11,1%)	0,004	0,9819
Свищи	4 (27,8%)	<b>0,499</b>	<b>0,0490</b>	—	—	—
Парапроктит	2 (16,7%)	0,397	0,1274	—	—	—
Кишечная непроходимость	3 (22,2%)	0,266	0,3199	—	—	—

**Примечание:**

r — критерий и коэффициент корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (p<0,05)

**Таблица 2**

Анализ показателей системного воспаления у пациентов с БК (M±s)

Показатель	Группы сравнения (тяжесть атаки)			p
	Легкое (n=6)	Среднее (n=5)	Тяжелое (n=5)	
СОЭ (мм/час)	13,17±4,40	22,40±9,79	39,60±3,36	p <sub>1-2</sub> =0,0664 p <sub>2-3</sub> = <b>0,0141</b> p <sub>1-3</sub> = <b>0,0000</b>
СРБ (мг/л)	0,66±0,79	5,04±3,52	38,51±26,96	p <sub>1-2</sub> = <b>0,0483</b> p <sub>2-3</sub> = <b>0,0494</b> p <sub>1-3</sub> = <b>0,0349</b>
ФНО (пг/л)	0,26±0,19	0,32±0,33	1,64±1,25	p <sub>1-2</sub> =0,7381 p <sub>2-3</sub> =0,0768 p <sub>1-3</sub> =0,0687
α1-глобулин (%)	5,25±4,45	3,97±1,27	5,69±1,56	p <sub>1-2</sub> =0,6470 p <sub>2-3</sub> =0,1801 p <sub>1-3</sub> =0,8556
α2-глобулин (%)	12,40±2,26	11,37±4,05	15,31±2,57	p <sub>1-2</sub> =0,7711 p <sub>2-3</sub> =0,1722 p <sub>1-3</sub> =0,2492
Фибриноген (г/л)	4,48±1,20	4,42±1,78	6,13±0,36	p <sub>1-2</sub> =0,9285 p <sub>2-3</sub> =0,2203 p <sub>1-3</sub> =0,2919

**Примечание:**

p — t-критерий. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (p<0,05)

**Таблица 3**

Анализ показателей системного воспаления у пациентов с ЯК (M±s)

Показатель	Группы сравнения (тяжесть атаки)			p
	Легкое (n=14)	Среднее (n=24)	Тяжелое (n=7)	
СОЭ (мм/час)	11,57±9,53	22,83±15,01	24,07±16,46	p <sub>1-2</sub> = <b>0,0077</b> p <sub>2-3</sub> =0,7807 p <sub>1-3</sub> = <b>0,0039</b>
СРБ (мг/л)	2,70±3,52	8,07±7,59	11,02±10,43	p <sub>1-2</sub> = <b>0,0055</b> p <sub>2-3</sub> =0,2592 p <sub>1-3</sub> = <b>0,0006</b>
ФНО (пг/л)	0,46±0,52	0,99±1,55	1,40±2,59	p <sub>1-2</sub> =0,1320 p <sub>2-3</sub> =0,4985 p <sub>1-3</sub> =0,0834
α1-глобулин (%)	3,82±0,97	4,40±1,53	4,22±1,49	p <sub>1-2</sub> =0,3426 p <sub>2-3</sub> =0,7364 p <sub>1-3</sub> =0,5037
α2-глобулин (%)	10,32±4,57	9,79±2,22	10,35±2,23	p <sub>1-2</sub> =0,7650 p <sub>2-3</sub> =0,8905 p <sub>1-3</sub> =0,8924
Фибриноген (г/л)	4,12±1,41	4,12±1,45	4,35±1,40	p <sub>1-2</sub> =1,000 p <sub>2-3</sub> =0,7288 p <sub>1-3</sub> =0,8069

**Примечание:**

p — t-критерий. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты (p<0,05)



наличие статистически значимой разницы средних величин данного маркера при легких и средних формах заболевания ( $2,70 \pm 3,52$  мг/л против  $8,07 \pm 7,59$  мг/л соответственно,  $p=0,0055$ ), а также между легкими и тяжелыми формами ( $2,70 \pm 3,52$  мг/л против  $11,02 \pm 10,43$  мг/л соответственно,  $p=0,0006$ ). Ожидаемого достоверного увеличения концентрации в сыворотке ФНО, альфа-1 и альфа-2 глобулинов в группе с ЯК по мере повышения тяжести атаки получено не было.

Следует отметить, что группа пациентов с ЯК имела достоверно более низкий уровень альфа-2-глобулина, чем группа с БК ( $10,16 \pm 1,10\%$  против  $13,35 \pm 2,15$ ,  $p=0,0098$ ).

## Обсуждение полученных результатов

У  $\frac{1}{3}$  пациентов, включенных в исследование, были диагностированы тяжелые распространенные формы заболеваний. Большая частота осложнений и внекишечных системных проявлений 11 (66,7%) и 5 (33,3%) выявлена у пациентов с БК, что обусловлено особенностями патологического процесса, а именно трансмуральным поражением стенки кишки.

Отмечены достоверно большие значения показателя МАУ у лиц с тяжелыми и распространенными формами БК. Данный факт подтвержден выявленной положительной корреляцией между уровнем МАУ и степенью тяжести атаки при БК,

Проведенный нами корреляционный анализ в группе с БК, установил наличие прямой достоверной сильной связи МАУ с уровнем СОЭ ( $r=0,802$ ,  $p=0,0021$ ) и с уровнем СРБ ( $r=0,773$ ,  $p=0,0004$ ). Кроме этого была выявлена прямая достоверная связь средней силы между уровнем МАУ и альфа-2 глобулином ( $r=0,534$ ,  $p=0,0298$ ) и концентрацией фибриногена крови ( $r=0,647$ ,  $p=0,0067$ ). В группе пациентов с ЯК была установлена слабая положительная корреляционная связь величины МАУ с уровнем фибриногена ( $r=0,301$ ,  $p=0,0472$ ), а корреляции значения МАУ с остальными показателями системного воспаления не достигли уровня статистической достоверности.

что может свидетельствовать о влиянии дисфункции эндотелия на развитие и прогрессирование БК. Кроме того, в данной группе обнаружена достоверная сильная положительная взаимосвязь МАУ и показателями системного воспаления — СОЭ, СРБ, фибриногеном, альфа-2-глобулином, тогда как при ЯК достоверных корреляций отмечено не было.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что величина МАУ может выступать в качестве критерия степени тяжести течения БК, а также служить признаком неблагоприятного течения заболевания.

## Литература

1. Travis S., Gert Van Assche, Axel Dignass et al. On the second ECCO Consensus on Crohn's disease // Journal of Crohn's and Colitis. — 2010. — Vol.4. — P. 1–6.
2. Алексеева Е. А., Копосова К. А., Хлынова О. В. «Пермский вариант» воспалительных заболеваний кишечника // Дневник Казанской медицинской школы. — 2013. — № 1. — С. 82.
3. Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Никитина К. Е., Волынская Е. И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. — 2012. № 3 (58). С. 17–22.
4. Cromer W. E., Mathis J. M., Granger D. N., et al. Role of endothelium in inflammatory bowel diseases // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(5). — P. 578–593.
5. Polovina M. M., Potpara T. S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // Postgraduate medicine. — 2014; 126 (2); 38–53.
6. Садыкова Д. И., Сергеева Е. В., Афлятумова Г. Н. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков // Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С. 24–27.
7. Загородских Е. Б., Черкасов В. А., Шёктова А. П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите, тяжелое течение // Фундаментальные исследования. 2013. № 9–3. С. 355–361.
8. Stehouwer C. D., Fischer H. R., Van K. A. et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM // Diabetes. — 1995. — Vol. 44(5). — P. 561–564.
9. Siddharth S., Harkirat S., Edward Loftus V., Darrell P. S. Risk of Cerebrovascular Accidents and Ischemic Heart Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2014. Vol. 12(3). P. 382–393.
10. Roifman I, Sun YC, Fedwick JP et al. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. — Clin. Gastroenterol. Hepatol. — February 1, 2009; 7 (2); P. 175–182.
11. Абдулганиева Д. И., Хусаинова Д. К. Связь клинических проявлений язвенной болезни с функцией эндотелия. Практическая медицина. 2011. № 6 (54). С. 130–132.
12. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона / В.Т. Ивашкин [и соавт.] // Рекомендации «Российской гастроэнтерологической ассоциации», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и «Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника» при «Ассоциации колопроктологов России» — 2013. — С. 23.
13. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с язвенным колитом / В.Т. Ивашкин [и соавт.] // Рекомендации разработаны экспертной комиссией ООО «Ассоциация гастроэнтерологов России», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России. — 2014. — С. 25.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2003.





## ЛАБОРАТОРНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «БИФИЛАКТ-БИЛС», КАПСУЛЫ

Несчисляев В. А., Столбова М. Г., Мокин П. А., Орлова Е. В., Ершов А. Е.  
НПО «Микроген», Москва, Пермь, Россия

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE COMPLEX PROBIOTIC PREPARATION "BIFILACT-BILS" IN CAPSULATED FORM

Neschislyayev V. A., Stolbova M. G., Mokin P. A., Orlova E. V., Ershov A. E.  
Federal State Unitary Company "Microgen", Moscow, Perm, Russian Federation

**Столбова Мария Георгиевна**  
Stolbova Mary G  
maryscu@mail.ru

**Несчисляев В. А.**, Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед», начальник отделения препаратов бактериотерапии, ведущий научный сотрудник.

**Столбова М. Г.**, Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед», микробиолог отделения препаратов бактериотерапии.

**Мокин П. А.**, Филиал ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед», технолог участка готовых лекарственных форм отделения препаратов бактериотерапии.

**Орлова Е. В.**, Директор Филиала ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»

**Ершов А. Е.**, Начальник Управления регистрации и медицинских исследований НПО «Микроген».

### Резюме

В Пермском НПО «Биомед» разработан состав и технология получения комплексного пробиотика в твердых желатиновых капсулах, содержащего штаммы: *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, *L. acidophilus* K<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> и *Bifidobacterium bifidum* 1. Лабораторно-экспериментальное (доклиническое) изучение этого препарата включало исследование антагонистической активности, «острой» и «хронической» токсичности, влияния препарата на гистологические и гематологические показатели лабораторных животных. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что такой комплексный пробиотик по ингибирующей активности в отношении условно-патогенной микрофлоры превосходит монопрепараты в тесте отсроченного антагонизма и не оказывает токсического воздействия на организм животных.

**Ключевые слова:** комплексный пробиотический препарат, антагонистическая активность, острая и хроническая токсичность.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 20–23

### Summary

The composition and technology of complex probiotic in hard gelatin capsules was developed in Perm Branch «Biomed» of «Microgen» State Company. The preparation contains three production strains: *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, *L. acidophilus* K3Ш24 and *Bifidobacterium bifidum* 1. Laboratory and experimental (preclinical) study of the probiotic included investigation of the antagonistic activity, "acute" and "chronic" toxicity, the effect of the preparation on histology and hematology of laboratory animals. The results of these studies suggested of the probiotic had high inhibitory activity against pathogenic microflora when compared with probiotic monopreparations and had no toxic effects on laboratory animals.

**Keywords:** complex probiotic preparation, antagonist activity, acute and chronic toxicity.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 20–23



## Введение

В Пермском НПО «Биомед» разработана технология получения комплексного пробиотического препарата «Бифилакт-БИЛС» в твердых желатиновых капсулах, бактериальная композиция которого содержит три производственных штамма: *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, *L. acidophilus* К<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> и *Bifidobacterium bifidum* 1, сочетание которых

обеспечивает высокую биологическую активность пробиотика.

Цель: проведение лабораторно-экспериментального (доклинического) изучения капсульной формы комплексного пробиотического препарата «Бифилакт-БИЛС» для перорального введения.

## Материал и методы исследования

В работе использовали порошок пробиотика «Бифилакт-БИЛС», предназначенный для наполнения твердых желатиновых капсул.

Изучение комплексного пробиотика «Бифилакт-БИЛС» включало исследование антагонистической активности, «острой» и «хронической» токсичности, влияния препарата на гистологические и гематологические показатели лабораторных животных.

В тесте отсроченного антагонизма испытывали препараты: Бифилакт-БИЛС, Лактобактерин сухой, Бифидумбактерин сухой, Ацилакт сухой. Активность препаратов по отношению к индикаторным культурам изучали методом перпендикулярных штрихов [1]. В качестве тест-культур использовали штаммы: *Staphylococcus aureus* 209P, *Escherichia coli* 157, *Shigella flexneri* 337 и 170, *Sh. sonnei* 5063, *Proteus mirabilis* 56/10 и Н-237 и *Pr. vulgaris* 177. Для культивирования клеток применяли плотные питательные среды МРС-5 и Блаурокка, в анаэробных условиях (анаэростат с использованием газогенерирующих пакетов «BD BBL™», США) условиях при температуре 37 °С в течение 96 часов. Индикаторные культуры, предварительно выращенные на мясо-пептонном агаре в течение 24 часов в аэробных условиях, смывали 0,9% раствором натрия хлорида и перед посевом доводили их оптическую плотность до 5 единиц по ОСО 42–28–86–86.

Токсичность в «остром» опыте при однократном введении экспериментального препарата и в «хроническом» опыте при многократном введении препарата определялась на двух видах животных — белых мышах (б.м.) и белых крысах (б.к.).

Белые мыши получены из отделения воспроизводства лабораторных животных Пермского НПО «Биомед». Белые крысы поставлялись из питомника ГУ НЦБМТ РАМН филиал «Андреевка», г. Москва. Все животные содержались на стандартном рационе.

Дозы препарата рассчитывали на массу тела животных по методике, изложенной в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [1, 2, 3].

Для изучения острой токсичности белым мышам (массой 20 г) вводили испытуемый препарат по 0,5 мл перорально однократно в двух дозах: 9,3 мг/б.м. (10 доз), 93 мг/б.м. (100 доз). Белым крысам (массой 170 г) вводили испытуемый препарат по 1,0 мл перорально однократно в двух дозах: 35 мг/б.к. (10 доз), 350 мг/б.к. (100 доз). Животным контрольной группы вводили перорально аналогичное количество 0,9% раствора натрия хлорида.

Для изучения хронической токсичности белым мышам вводили испытуемый препарат ежедневно в течение 10 суток по 0,5 мл перорально в двух дозах: 9,3 мг/б.м. (10 доз) и 93 мг/б.м. (100 доз). Белым крысам вводили испытуемый препарат по 1,0 мл перорально ежедневно в течение 10 дней в двух дозах: 35 мг/б.к. (10 доз), 350 мг/б.к. (100 доз). Животным контрольной группы ежедневно в течение 10 дней вводили перорально аналогичное количество 0,9% раствора натрия хлорида.

Наблюдение за животными для выявления отклонений в состоянии здоровья и смертности проводили один раз в день непосредственно перед введением препарата. Клинический осмотр каждого животного проводился один раз до начала введения препарата и ежедневно в последующем. Отмечали проявление и выраженность следующих признаков: симптомы интоксикации, нарушение поведения, поза, походка, внешний вид (истощение, ожирение, состояние шерстяного покрова).

Изучение влияния пробиотика на внутренние органы проводили при тестировании токсичности препарата на крысах в «остром» и «хроническом» опытах для дозы 350 мг/б.к. (100 доз) через 24 ч и 7 суток после окончания введения препарата. Контролем послужили животные, которым вводили 0,9% раствор натрия хлорида. У животных, подвергнутых эвтаназии, взвешивали и фиксировали следующие органы: тимус, сердце, легкие, печень, селезенку, почки. Гистологические исследования проводили на базе кафедры патологической анатомии ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера.

Определение влияния препарата на гематологические показатели проводили при изучении токсичности на крысах в «остром» и «хроническом» опытах. Забор крови (1–2 мл) производили непосредственно перед забоем животных. В цельной крови определяли содержание гемоглобина, общее число эритроцитов и лейкоцитов по общепринятым методикам. В мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, подсчитывали содержание различных популяций лейкоцитов путем микроскопии под масляной иммерсией с помощью светового микроскопа «Micros» (окуляр ×10, иммерсионный объектив ×100). Для каждой популяции лейкоцитов вычисляли относительные и абсолютные величины.

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel». Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



2016

**Таблица 1**  
Антагонистическая активность пробиотических препаратов

Питательная среда	Тест-штамм Испытуемый препарат	Зона задержки роста подсеваемого тест-штамма, мм							
		St. aureus 209P	E. coli 157	Sh. flexneri 337	Sh. flexneri 170	Sh. sonnei 5063	Pr. mirabilis 56/10	Pr. mirabilis H-237	Pr. vulgaris 177
Среда Блаурокка	Бифидо-лакт-БИЛС	>30	>30	22,0 ± 2,00	>30	>30	>30	23,0 ± 7,00	22,0 ± 0,00
	Бифидо-дум-бактерин	27,0 ± 3,00	26,0 ± 4,00	18,0 ± 1,05	26,5 ± 3,50	0,00 ± 0,00	8,50 ± 1,50	10,0 ± 0,30	10,0 ± 1,07
Среда МРС-5	Бифидо-лакт-БИЛС	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
	Лактобактерин	26,67 ± 3,33	>30	24,0 ± 6,00	>30	>30	25,0 ± 5,00	27,33 ± 2,67	>30
	Ацилакт	>30	>30	24,67 ± 2,73	>30	>30	>30	28,67 ± 1,33	22,0 ± 0,00

**Таблица 2**  
Изменение массы органов белых крыс в опыте хронической токсичности

Средние значения массы внутренних органов — m и их процентное соотношение к массе тела —%	Бифидо-лакт-БИЛС		Контроль	
	10 доз	100 доз	ФР	
<b>через 24 часа после многократного введения препарата</b>				
Тимус	m	0,57 ± 0,05	0,46 ± 0,04	0,53 ± 0,02
	%	0,25 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02
Сердце	m	0,71 ± 0,06	0,80 ± 0,04	0,84 ± 0,10
	%	0,32 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,34 ± 0,01
Легкие	m	1,99 ± 0,20	1,83 ± 0,15	2,00 ± 0,14
	%	0,87 ± 0,04	0,84 ± 0,05	0,83 ± 0,03
Печень	m	8,54 ± 0,33	8,15 ± 0,45	8,90 ± 1,48
	%	3,81 ± 0,29	3,73 ± 0,15	3,60 ± 0,26
Селезенка	m	0,70 ± 0,05	0,67 ± 0,12	0,61 ± 0,04
	%	0,31 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,25 ± 0,02
Почки	m	1,58 ± 0,16	1,63 ± 0,10	1,64 ± 0,15
	%	0,69 ± 0,04	0,75 ± 0,05	0,68 ± 0,04
<b>через 7 суток после многократного введения препарата</b>				
Тимус	m	0,60 ± 0,10	0,62 ± 0,08	0,61 ± 0,06
	%	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,23 ± 0,01
Сердце	m	0,75 ± 0,04	0,76 ± 0,06	0,84 ± 0,03
	%	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,32 ± 0,02
Легкие	m	2,19 ± 0,34	2,28 ± 0,35	1,93 ± 0,06
	%	0,92 ± 0,14	0,92 ± 0,11	0,74 ± 0,04
Печень	m	9,67 ± 0,92	8,51 ± 1,08	10,5 ± 1,30
	%	4,01 ± 0,11	3,43 ± 0,25	3,94 ± 0,19
Селезенка	m	0,79 ± 0,02	0,69 ± 0,11	0,74 ± 0,10
	%	0,34 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,28 ± 0,02
Почки	m	1,59 ± 0,18	1,49 ± 0,14	1,78 ± 0,14
	%	0,66 ± 0,02	0,62 ± 0,01	0,67 ± 0,01

**Таблица 3**  
Гематологические показатели белых крыс через 7 суток после многократного введения препарата

Клетки крови	10 доз	100 доз	Контроль (ФР)			
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)	4,34 ± 0,22	5,60 ± 0,71	5,36 ± 0,69			
Гемоглобин (г/л)	119,0 ± 3,16	112,0 ± 5,02	111,0 ± 3,72			
Лейкоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	7,38 ± 0,37	7,16 ± 0,54	7,65 ± 0,30			
<b>Лейкоцитарная формула</b>						
	%	(*10 <sup>9</sup> /л)	%	(*10 <sup>9</sup> /л)	%	(*10 <sup>9</sup> /л)
П/я нейтрофилы	1,75±0,75	0,13±0,06	1,50±0,65	0,11±0,05	0,75±0,48	0,06±0,04
С/я нейтрофилы	20,3±1,25	1,50±0,09	27,3±1,11*	1,95±0,08	20,3±2,75	1,55±0,21
Эозинофилы	2,00±0,82	0,15±0,06	2,00±0,71	0,14±0,05	1,25±0,25	0,10±0,02
Базофилы	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	75,5±2,06	5,58±0,15	67,8±1,18*	4,85±0,08*	77,8±2,50	5,95±0,19
Моноциты	0,50±0,29	0,04±0,02	1,00±0,58	0,07±0,04	0,00	0,00

**Примечание:**  
\* - p < 0,05 по сравнению с контролем. П/я — палочкоядерные; С/я — сегментоядерные.



## Результаты исследования

Индикаторные культуры на питательной среде Блаурокка оказались наиболее чувствительными к препарату бифилакт-БИЛС, зона задержки роста составляет более 30 мм, тогда как активность препарата бифидумбактерин заметно уступает, показатели зоны задержки колеблются от 0 до 27 мм. На среде МРС-5 все препараты проявляют высокую активность по отношению к тест-штаммам, но следует отметить пробиотик бифилакт-БИЛС, у которого зона задержки роста подсеваемых штаммов составляла во всех случаях выше 30 мм (табл. 1).

Таким образом, препарат бифилакт-БИЛС, бактериальная композиция которого включает три штамма лакто- и бифидобактерий, по своей совокупной ингибирующей активности в отношении условно-патогенной микрофлоры превосходит монопрепараты в тесте отсроченного антагонизма.

В ходе исследования острой и хронической токсичности по данным ежедневной регистрации было установлено, что у белых мышей и крыс средний показатель прироста массы тела в каждой группе достоверно не отличался от контроля. Патологических отклонений в поведении и двигательной активности не наблюдалось, изменений внешнего вида животных в сравнении с контрольной группой не было. К концу срока наблюдения не отмечалось снижения массы тела опытных животных по сравнению с контролем.

Через 24 ч и 7 суток после однократного и многократного введения препарата «Бифилакт-БИЛС» и физиологического раствора (ФР) было подвергнуто эвтаназии по 5 мышей и по 4 крысы от каждой группы. Животные были вскрыты, внутренние органы извлечены, осмотрены и взвешены. У крыс произведен забор крови для гематологического анализа, внутренние органы извлечены, осмотрены, взвешены и помещены в 10% раствор формалина для гистологических исследований (табл. 2).

Различий в патоморфологической картине органов через 24 ч и 7 суток после введения

испытуемого пробиотика и ФР не было выявлено. Внутренние органы животных имели все характерные признаки и строение. Оболочки, выстилающие внутренние полости, влажные, серовато-розового цвета, без признаков воспаления.

Таким образом, однократное и многократное введение препарата «Бифилакт-БИЛС» белым мышам и белым крысам не вызывало гибели животных, изменения внешнего вида, двигательной активности и не привело к патоморфологическим изменениям внутренних органов животных.

Проведенные гистологические исследования органов крыс в «остром» и «хроническом» опыте показали, что при введении максимальной дозы препарата (100 доз) наблюдаются признаки слабо выраженной гидропической дистрофии печени, которая не может расцениваться как проявление токсического повреждения органа. В тимусе отмечается гиперплазия коркового вещества, которая выражена умеренно и может быть расценена как иммунный ответ на введение препарата. Таким образом, у комплексного пробиотического препарата «Бифилакт-БИЛС» не обнаружено токсического действия на организм животных.

Результаты гематологического анализа показали, что однократное и многократное введение комплексного бактериального препарата «Бифилакт-БИЛС» формы в изучаемых дозах не вызывает выраженных изменений в общем анализе крови лабораторных животных (табл. 3).

Практически во всех случаях отмечалось небольшое повышение количества лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. После многократного введения препарата «Бифилакт-БИЛС» в исследуемых дозах к концу срока наблюдения у всех опытных крыс наблюдалось повышение числа эритроцитов и содержания гемоглобина в крови по сравнению с контролем. Повышенное содержание гемоглобина можно расценивать как положительное влияние пробиотического препарата.

## Выводы

Таким образом, по результатам проведенных исследований установлено, что комплексный пробиотический препарат «Бифилакт-БИЛС» по своей совокупной ингибирующей активности в отношении

условно-патогенной микрофлоры превосходит монопрепараты в тесте отсроченного антагонизма и не оказывает токсического воздействия на организм животных.

## Литература

1. МУК 4.2.2602-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых для производства пробиотиков / Под ред. Н.В. Медуницына и др. — Москва. — 2008. — 78 с.
2. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / сост. Е.В. Арзамасцев, Т.А. Гуськова, И.В. Березовская и др. — М. — 14 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. члена-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. — Москва. — 2005. — 14 с.



## КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ТРАНСЛОКАЦИЯ ИЕРСИНИЙ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА (YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS) ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Чичерин И. Ю.<sup>1</sup>, Погорельский И. П.<sup>2</sup>, Лундовских И. А.<sup>2</sup>, Дармов И. В.<sup>2</sup>, Горшков А. С.<sup>2</sup>, Шабалина М. Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научное общество «Микробиота», Сергиев Посад

<sup>2</sup>Вятский государственный университет, Киров

## INTESTINAL FAILURE AND YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS TRANSLOCATION IN THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL GENERALIZED INFECTION

Chicherin I. Yu.<sup>1</sup>, Pogorelsky I. P.<sup>2</sup>, Lundovskikh I. A.<sup>2</sup>, Darmov I. V.<sup>2</sup>, Gorshkov A. S.<sup>2</sup>, Shabalina M. R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific society «Microbiota», Sergiev Posad

<sup>2</sup>Vyatka State University, Kirov

### Чичерин Игорь Юрьевич

Chicherin Igor Yu  
gpatron@mail.ru

Чичерин Игорь Юрьевич Президент научного общества «Микробиота», к.м.н., Научное общество «Микробиота», Сергиев Посад, Россия

Погорельский Иван Петрович Профессор каф. микробиологии Биологического факультета ФГБОУ ВО «ВятГУ», д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия,

Лундовских Ирина Александровна Доцент каф. микробиологии Биологического факультета ФГБОУ ВО «ВятГУ», к.х.н., доцент, ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия,

Дармов Илья Владимирович Зав. кафедрой микробиологии Биологического факультета ФГБОУ ВО «ВятГУ», д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия,

Горшков Антон Сергеевич преподаватель Биологического факультета ФГБОУ ВО «ВятГУ», к.м.н., ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия,

Шабалина Марина Робертовна Зав. кафедрой математики факультета прикладной математики и телекоммуникаций ФГБОУ ВО «ВятГУ», к.п.н., ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия,

Chicherin Igor Yurevich Scientific society «Microbiota», Sergiev Posad, Russia

Pogorelsky Ivan Petrovich Vyatka State University, Kirov, Russia

Lundovskikh Irina Alexandrovna Vyatka State University, Kirov, Russia

Darmov Ilya Vladimirovich Vyatka State University, Kirov, Russia

Gorshkov Anton Sergeevich Vyatka State University, Kirov, Russia

Shabalina Marina Robertovna Vyatka State University, Kirov, Russia

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Установить значение кишечной недостаточности и транслокации бактерий *Y. pseudotuberculosis* и нормальной микрофлоры кишечника в инициации и генерализации инфекции при экспериментальном псевдотуберкулезе конвенциональных белых мышей, а также патоморфологические ее проявления как реакцию на адгезию и колонизацию слизистой оболочки патогенными бактериями *Y. pseudotuberculosis*.

**Материалы и методы.** В экспериментах по моделированию псевдотуберкулеза у конвенциональных белых мышей использовали патогенный штамм *Y. pseudotuberculosis* 147 I серотипа, содержащий плазмиду кальцийзависимости с молекулярной массой 47 МДа. Выращивание культуры псевдотуберкулезного микроба с учетом его психрофильности проводили на агаре Хоттингера при температуре (4–5) °С. Штамм лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 выделен из лиофилизированного пробиотического коммерческого препарата Лактобактерин (производство ФГУП «НПО Микроген», Россия) и использован для получения надосадочной жидкости нативной культуры лактобацилл, компонентный состав которой определяли методом газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием. Гентамицин для парентерального введения произведен ОАО «Биохимик», Россия. Патоморфологические исследования проводили на 4–6 сутки эксперимента. У павших животных для исследования отбирали фрагменты тонкой кишки, печени, почек, легких. Ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в изопропанолу и заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином, исследовали на микроскопе «Микмед-2» (ООО «ЛОМО», Россия) при увеличении ×200 – ×1000. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по методу Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева.

**Результаты.** Установлена роль кишечной недостаточности и транслокации бактерий *Y. pseudotuberculosis*, а также нормальной микрофлоры кишечника в инициации и генерализации инфекции у животных. Доказано, что пероральное введение животным надосадочной жидкости, содержащей микробные метаболиты, как и внутримышечное введение гентамицина, в одинаковой степени предотвращают развитие генерализованной формы псевдотуберкулеза и выраженность патоморфологических изменений в кишечнике и в других органах животных.

**Заключение.** Метаболиты пробиотических лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 купируют развитие псевдотуберкулезной инфекции у экспериментальных животных, инфицированных возбудителем *Y. pseudotuberculosis*, на ранней стадии развития патологического процесса, обуславливая не только сохранение колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника, предотвращая адгезию и колонизацию патогена, но и путем антимикробного их воздействия на диссеминированные бактерии возбудителя псевдотуберкулеза в организме животных.

**Ключевые слова:** псевдотуберкулёз, кишечная недостаточность, транслокация, лактобациллы, метаболиты.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 24–31

## SUMMARY

**The objective.** To determine the value of intestinal failure and translocation of bacteria *Y. pseudotuberculosis*, and normal intestinal microbiota in the initiation and generalization of infection in experimental pseudotuberculosis in conventional white mice, as well as pathological manifestation of it as a response to the adhesion and colonization of the mucosal membrane by pathogenic bacteria *Y. pseudotuberculosis*.

**Materials and methods.** Experimental models of pseudotuberculosis in conventional white mice used the pathogenic *Y. pseudotuberculosis* 147 serotype I strain, containing a calcium-dependence plasmid with a molecular weight of 47 MDa. Cultivation of the pseudotuberculosis pathogen given its psychrophilic was performed on Hottinger agar at a temperature of (4–5) °C. The lactobacilli strain *L. plantarum* 8P-A3 was isolated from a lyophilized commercial probiotic Lactobacterin (manufactured by «NPO Microgen», Russia) and used to obtain native culture supernatant fluid of lactobacilli, the composition of which was detected by gas-liquid chromatography with mass-selective detection. Gentamicin for parenteral administration was manufactured by JSC «Biochemist», Russia. Pathomorphological examination was performed on the 4–6th day of the experiment. Fragments of the small intestine, liver, kidneys, and lungs from dead animals were chosen for examination. Tissues were fixed in 10% neutral formalin, dehydrated in isopropanol and embedded in paraffin. Preparations were stained with Ehrlich hematoxylin and eosin, examined on the microscope «Mikmed-2» (JSC «LOMO», Russia) under magnification  $\times 200$  –  $\times 1000$ . Statistical processing of the experimental results was carried out according to the method of Kerber in modification of I.P. Ashmarin and A.A. Vorobyov.

**Results.** The role of intestinal failure and translocation of bacteria *Y. pseudotuberculosis*, and normal intestinal microbiota in the initiation and generalization of infection in animals has been found. It has been proved that the oral administration of supernatant fluid containing microbial metabolites to animals as intramuscular administration of gentamicin equally prevent the development of generalized pseudotuberculosis and intensity of pathomorphological changes in the intestine and other organs of animals.

**Conclusion.** Metabolites of the probiotic lactobacilli strain *L. plantarum* 8P-A3 jugulate the development of pseudotuberculosis at an early stage of the pathological process in experimental animals infected with pathogen *Y. pseudotuberculosis*, not only causing the preservation of the colonization resistance of the intestinal mucosa that prevents the adhesion and colonization of the pathogen, but also through their antimicrobial impact on the disseminated pseudotuberculosis pathogen bacteria in animals.

**Keywords:** pseudotuberculosis, intestinal failure, translocation, lactobacilli, metabolites.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2016; 127 (3): 24–31

2016

## Введение

История изучения псевдотуберкулеза, начиная с выделения *L. Malassez* и *W. Vignal* возбудителя инфекции в 1883 г. [1], включает в себя несколько этапов, важнейший из которых связан с проведенными отечественными учеными исследованиями по созданию учения о псевдотуберкулезной инфекции у человека [2]. В этой связи следует особо отметить исследования В.А. Знаменского и А.К. Вишнякова [3], высказавших предположение о том, что псевдотуберкулезный микроб является этиологическим агентом дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки, широко распространенной в свое время на Дальнем Востоке, в Сибири, в Ленинградской и Новгородской областях. Опыт самозаражения В.А. Знаменским культурой псевдотуберкулезного микроба позволил ему сделать

окончательный вывод о действительной причастности возбудителя *Y. pseudotuberculosis* к инициации инфекции, которую впоследствии стали именовать эпидемическим псевдотуберкулезом [4].

Псевдотуберкулез широко распространен и встречается повсеместно, хотя и неравномерно [2, 5–7]. Анализ публикаций, посвященных псевдотуберкулезу, дает основание полагать, что в большинстве случаев возбудитель обнаружен в странах Европы, но часто культуры возбудителя выделяют и на других континентах. Получены доказательства того, что возбудитель *Y. pseudotuberculosis* циркулирует на всей территории России и стран СНГ — там, где проводятся диагностические лабораторные исследования и может быть выделен возбудитель [5].



Псевдотуберкулезный микроб относится к патогенным бактериям рода *Yersinia*. Он вызывает острую зоонозную бактериальную инфекцию, для которой характерны: полиморфизм клинических проявлений, поражение желудочно-кишечного тракта и суставов, кожные высыпания, интоксикация, лихорадка, склонность к рецидивам, обострениям и переходу в хроническую форму [2, 5, 6]. Даже при проведении этиотропного лечения заболевания, сопровождающегося псевдотуберкулезной септициемией, летальность может достигать 75% [7].

Сама же проблема патогенности бактерий рода *Yersinia*, по мнению Б.М. Мишанькина [8], представляет собой едва ли не самый интересный раздел биологии иерсиний. Эта проблема привлекает внимание ученых в связи с необходимостью разработки средств и методов борьбы с заболеваниями, вызываемыми патогенными иерсиниями. Однако многовариантность проблемы приводит в ряде случаев к столкновению мнений ученых, которое в случае возбудителя *Y. pseudotuberculosis*, к счастью, оказалось конструктивным в плане всеобщего признания того неоспоримого научного факта, что псевдотуберкулез у человека сразу развивается как генерализованная инфекция, и возбудитель быстро проникает в кровяное русло макроорганизма и обсеменяет все внутренние органы [2].

Второе, в чем совпадает мнение ученые, состоит в констатации такого уникального биологического свойства иерсиний псевдотуберкулеза, как психрофильность, что обеспечивает возбудителю высокий потенциал клеточной и тканевой инвазивности и быстрому (в течение 10–15 мин.) проникновению через слизистые оболочки кишечника в кровь и внутренние органы теплокровного организма, обуславливая генерализацию инфекционного процесса [2, 9].

Важно при этом подчеркнуть, что многозначность патогенетической цепи определяет

выраженный полиморфизм и многообразие клинических проявлений различных форм псевдотуберкулеза. В инфекционных стационарах эти проявления регистрируются в виде абдоминальной (40–60%) или энтеральной (30–50%) форм инфекций [2], а в детской хирургической практике псевдотуберкулез скрывается под диагнозами «острый аппендицит», «первичный перитонит», «острый терминальный илеит», «острый мезентериальный илеит» [2, 10, 11]. Выделение на основании материалов, полученных при изучении патогенеза псевдотуберкулеза [10], таких форм инфекций, как абдоминальная, экстраабдоминальная, экзантемная, артралгическая, септическая, комбинированная, стертая, свидетельствует о множественном поражении органов и систем человеческого организма.

Ввиду того, что при энтеральном пути заражения, естественном при псевдотуберкулезе, возбудитель быстро колонизирует слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и проникает в кровь и внутренние органы, можно говорить о том, что возбудитель, первично поражая такой естественный барьер, как слизистая оболочка, вызывает кишечную недостаточность — энтераргию (по Ю.М. Гальперину, 1975 г.) [11]. Под кишечной недостаточностью понимается проявление сочетанного нарушения двигательной, секреторной, переваривающей и всасывательной функций тонкой кишки, что приводит к выключению ее из обменных процессов и создает предпосылки для необратимых расстройств гомеостаза [11, 12].

Цель исследования — установить значение кишечной недостаточности и транслокации бактерий *Y. pseudotuberculosis* и нормальной микрофлоры кишечника в инициации и генерализации инфекции при экспериментальном псевдотуберкулезе конвенциональных белых мышей, а также патоморфологические ее проявления как реакции на адгезию и колонизацию слизистой оболочки патогенными бактериями *Y. pseudotuberculosis*.

## Материал и методы исследования

В экспериментах по моделированию псевдотуберкулеза у конвенциональных белых мышей (n=45) использовали патогенный штамм *Y. pseudotuberculosis* 147 I серотипа, содержащий плазмиду кальцийзависимости с молекулярной массой 47 МДа. Величина LD<sub>50</sub> для белых мышей при пероральном введении составляет 8,5·10<sup>4</sup> живых микробов [9]. Выращивание культуры псевдотуберкулезного микроба с учетом его психрофильности [2, 5, 9] проводили на агаре Хоттингера при температуре (4–5) °С.

Штамм лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 выделен из лиофилизированного пробиотического коммерческого препарата Лактобактерин (производство ФГУП «НПО Микроген», Россия) и использован для получения надосадочной жидкости нативной культуры лактобацилл, компонентный состав

которой определяли методом газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием.

Гентамицин для парентерального введения произведен ОАО «Биохимик», Россия.

Патоморфологические исследования проводили на 4–6 сутки эксперимента. У павших животных для исследования отбирали фрагменты тонкой кишки, печени, почек, легких. Ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезжировали в изопропанолу и заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином, исследовали на микроскопе «Микмед-2» (ООО «ЛОМО», Россия) при увеличении ×200–×1000.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили по методу Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [13].

Порядковый номер	Группа животных	Количество животных		Сроки гибели, сут. $X (X_{\min} - X_{\max})$
		взяты в опыт	павших от псевдотуберкулеза	
1	Контрольная	15	15	7,1 (3–10)
2	Опытная: пероральное введение надосадочной жидкости нативной культуры лактобацилл через 6 часов после инфицирования	15	0	-
3	Опытная: внутримышечное введение гентамицина через 6 часов после инфицирования	15	0	-

Таблица

Протективная эффективность метаболитов лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 и антибиотика гентамицина при пероральном заражении конвенциональных белых мышей бактериями *Y. pseudotuberculosis*

## Результаты исследования

Использованные в экспериментах конвенциональные белые мыши были разделены на 3 группы по 15 особей в каждой. Животных трех групп перорально инфицировали возбудителем псевдотуберкулеза: заражающая доза составила  $10LD_{50}$  ( $\approx 850000$  КОЕ), что обеспечивало гарантированное развитие инфекционного процесса при пероральном введении бактериальной суспензии [9]. Первая группа являлась контрольной: животные этой группы были инфицированы перорально культурой возбудителя псевдотуберкулеза.

Животным второй опытной группы через 6 ч после перорального инфицирования культурой возбудителя псевдотуберкулеза также перорально вводили надосадочную жидкость нативной культуры лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 в объеме 0,2 мл. Ранее [14], в экспериментах на конвенциональных белых мышцах была установлена её высокая эффективность при иерсиниозах при профилактическом и лечебном курсах. Изучение компонентного состава надосадочной жидкости методом газожидкостной хроматографии показало, что основным её компонентом (70% от общего количества метаболитов) является молочная кислота, содержание которой составило  $(2400 \pm 170)$  мкг·мл<sup>-1</sup>. Вторым значимым компонентом надосадочной жидкости (14% от общего количества) являются соли фосфорной кислоты. В состав остальных компонентов надосадочной жидкости входили аминокислоты, карбоновые кислоты, жирные кислоты, сахара и многоатомный спирт.

Животным третьей опытной группы после перорального инфицирования культурой возбудителя псевдотуберкулеза через 6 ч вводили внутримышечно гентамицин в суточной терапевтической дозе. Результаты исследований приведены в таблице.

Из представленных в таблице результатов видно, что животные контрольной группы в результате инфицирования псевдотуберкулезным микробом погибли на 3–10 сутки после перорального введения суспензии микробов. Из всех внутренних органов павших животных была выделена чистая культура иерсиний псевдотуберкулеза, что является свидетельством генерализации инфекционного процесса. Практически во всех случаях при патологоанатомическом исследовании павших

животных в брюшной полости выявлялся серозный или серозно-фибринозный экссудат, содержащий иерсинии псевдотуберкулеза и представители кишечной микрофлоры.

Бактериологическое изучение содержимого толстой кишки павших от псевдотуберкулеза конвенциональных белых мышей выявило рост на селективной питательной среде бактерий *Y. pseudotuberculosis* на уровне  $(1,6 \pm 0,5) \cdot 10^8$  КОЕ·г<sup>-1</sup>. При этом отмечалось снижение общего количества нормальной микрофлоры в  $3,9 \cdot 10^5$  раз, бифидобактерий — в  $6,2 \cdot 10^4$  раз, лактобацилл — в  $3,1 \cdot 10^6$  раз, эшерихий — в  $1,5 \cdot 10^3$  раз.

Надосадочная жидкость нативной культуры лактобацилл, вводимая в объеме 0,2 мл перорально животным второй группы через 6 ч после инфицирования культурой *Y. pseudotuberculosis* на протяжении 6 дней, полностью купировала размножение псевдотуберкулезного микроба в кишечнике, генерализацию процесса, и, соответственно, гибель животных. В фекалиях этой группы животных иерсинии псевдотуберкулеза выявлены не были, однако было установлено некоторое снижение как общего количества кишечной микрофлоры (в  $2,5 \cdot 10^2$  раз), так и ее представителей — бифидобактерий (в  $1,6 \cdot 10^1$  раз), лактобацилл (в  $1,9 \cdot 10^1$  раз) и эшерихий (в  $1,3 \cdot 10^1$  раз).

Антибиотик гентамицин, вводимый парентерально по 1 мг в сутки в течение 6 дней, также полностью предотвратил генерализацию инфекционного процесса и гибель подопытных животных. У выживших после инфицирования псевдотуберкулезным микробом животных третьей опытной группы в фекалиях иерсинии псевдотуберкулеза выявлены не были. В то же время в фекалиях выживших животных этой группы было установлено снижение как общего количества кишечной микрофлоры (в  $4,5 \cdot 10^4$  раз), так и бифидобактерий (в  $1,5 \cdot 10^3$  раз), лактобацилл (в  $3,5 \cdot 10^3$  раз) и эшерихий (в  $3,6 \cdot 10^2$  раз).

При гистологическом исследовании терминального отдела тонкой кишки видно, что стенка кишки расслоена и резко истончена, слизистая некротизирована, оставшиеся клетки железистого эпителия с выраженными дистрофическими изменениями, со стороны просвета кишки определяются некротические массы (см. рисунок на цветной вклейке).

2016

Изменения в других внутренних органах животных являются следствием интоксикации организма микробными токсинами *Y. pseudotuberculosis*, а также продуктами распада тканевой кишечника. В частности, в легких просветы альвеол свободные, межальвеолярные перегородки в целом тонкие, хотя некоторые утолщены. Сосуды полнокровны, ткань легкого в отдельных полях зрения инфильтрирована клеточными элементами крови. Структура печени сохранена, сосуды полнокровны. В портальных трактах выявлена умеренная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, в перипортальных зонах гепатоциты с выраженными дистрофическими изменениями, встречаются порто-портальные некрозы. Для эпителия канальцев почек характерна

зернистая дистрофия, единичные клетки эпителия канальцев некротизированы и слущены в просвет канальца, в некоторых клубочках определяются эритроциты.

В опытных группах, где не отмечено случаев гибели животных, гистологические изменения минимальны. Так, структура тонкой кишки полностью сохранена (рисунок, 2). Печень: балочное строение сохранено, центральные вены не расширены. В некоторых полях зрения встречаются двухъядерные гепатоциты. Почка: эпителий некоторых канальцев некротизирован и слущен в просвет канальцев. Большинство канальцев не изменены, клетки эпителия имеют четкие границы и ядра. Клубочки без патологических особенностей.

## Обсуждение полученных результатов

Проведенные исследования свидетельствуют о том, помимо бактериологического доказательства развития экспериментального псевдотуберкулеза у конвенциональных белых мышей первой (контрольной) группы получены достаточно веские патоморфологические доказательства генерализации инфекционного процесса вследствие реализации высокого потенциала клеточной и тканевой инвазивности возбудителя [2, 5, 9]

Очевидно, что псевдотуберкулез, развившийся как генерализованная инфекция при пероральном введении конвенциональным белым мышам бактерий *Y. pseudotuberculosis*, не ограничивается лишь поражением органов желудочно-кишечного тракта, но и затрагивает другие органы и системы. Важно при этом отметить, что при некротизации слизистой оболочки кишечника происходит нарушение структуры микробно-тканевого комплекса и его биопленки с последующей транслокацией бактерий нормобиоты кишечника в брюшную полость и параллельным развитием выраженного дисбиоза кишечника, о чем свидетельствует изучение содержимого толстой кишки павших от псевдотуберкулеза конвенциональных белых мышей: при сохранении в кишечном содержимом бактерий псевдотуберкулеза отмечается явное снижение количественных и качественных показателей представителей нормальной кишечной микробиоты.

Животные второй группы, получавшие перорально метаболиты лактобацилл в составе надосадочной жидкости нативной культуры пробиотических микроорганизмов, перенесли инфицирование бактериями *Y. pseudotuberculosis* без летального исхода. Иными словами, при сохранении колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника под влиянием метаболитов лактобацилл для индигенной микробиоты кишечника создается определенное экологическое преимущество перед патогенными иерсиниями, что предотвращает адгезию, инвазию и колонизацию слизистой оболочки кишечника возбудителем *Y. pseudotuberculosis*, не достигающей размеров летальной популяции и, тем самым, еще на ранней стадии купируется развитие инфекционного процесса.

Полученные результаты еще раз подтверждают опубликованные данные [2, 5], согласно которым

псевдотуберкулезная инфекция может прерываться на ранней стадии и ограничиваться клинической симптоматикой расстройства функционирования желудочно-кишечного тракта.

Внутримышечное введение животным третьей группы гентамицина полностью предотвратило развитие инфекционного процесса. В то же время у выживших животных, наряду с элиминацией из организма возбудителя инфекции, были выявлены определенные изменения состава микробиоты кишечника, которые можно расценивать как среднюю степень развития дисбиоза, развившегося под воздействием антибиотика (антибиотико-ассоциированный дисбиоз).

Выделение от погибших животных бактерий псевдотуберкулезного микроба и представителей кишечной микробиоты, а также выявление во внутренних органах в ходе патогистологического исследования выраженных патологических изменений, свидетельствуют о выраженной кишечной недостаточности и развившейся на этом фоне транслокации возбудителя *Y. pseudotuberculosis* и других бактерий кишечной группы.

Весьма важным является мнение клиницистов, согласно которому синдром кишечной недостаточности выявляется при многих заболеваниях. Первые упоминания о развитии кишечной недостаточности датированы 1888 г. и связаны с изучением патофизиологических изменений у экспериментальных животных [15, 16]. Эти изменения включают в себя нарушения двигательной, секреторной, всасывательной и барьерной функций кишечника, что сопровождается резким изменением количества и качества просветной и пристеночной микробиоты, нарушением барьерной функции кишечника, созданием условий для транслокации бактерий кишечного содержимого и их токсинов в просвет брюшной полости и кровотока.

Кишечная недостаточность и, как следствие, транслокация кишечной микробиоты, могут способствовать или потенцировать развитие системной полиорганной недостаточности, либо ее прогрессирование. Таким образом, желудочно-кишечный тракт становится источником эндогенной интоксикации бактериальной и дисметаболической природы [15–17]. В этой связи уместно

упомануть болезнь Крона, среди факторов риска и причин которой на первом месте стоит инфекция, в частности псевдотуберкулезной этиологии [16]. Именно генерализация псевдотуберкулеза и тромбоз мезентериальных сосудов являются ведущими причинами кишечной недостаточности [16–18].

Само понятие «бактериальная транслокация» связано с именем американского ученого R.D. Berg [19, 20]. Однако первые сведения о бактериемии вследствие транслокации кишечной микробиоты появились в конце XIX века [21]. Именно R.D. Berg [19] впервые представил доказательства того, что травмы слизистой кишечника и бактериальные эндотоксины индуцируют развитие бактериальной транслокации. Им же в соавторстве с W.E. Owens [22] подробно описана транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта у тимусэктомированных мышей.

С течением времени понятие «бактериальная транслокация» получило право на существование, главным образом, благодаря исследованиям клиницистов — хирургов [23], терапевтов [24], педиатров [25], врачей отделений интенсивной терапии [26]. Несмотря на то, что в настоящее время взаимосвязь кишечной недостаточности с бактериальной транслокацией (эндотоксемией), инфекциями пищеварительного тракта, септическими состояниями и полиорганной недостаточностью полностью до конца еще не исследована, однако все более очевидным является тот факт, что кишечная недостаточность и транслокация кишечных бактерий или эндотоксинов в портальную, воротную или системную венозную сеть являются вполне возможными [20, 22, 27].

Защитные механизмы, а это касается в первую очередь барьерной функции кишечника, у здоровых людей обычно задерживают бактерии или эндотоксины внутри кишечника. Этот барьер на пути транслокации микробов состоит из трех относительно автономных составных элементов: физического, врожденно-иммунного и адаптивного иммунного [28]. Физическим барьером является эпителий, который покрыт мощным слоем (наружным и внутренним) слизи. Фолликулярные образования ворсинчатого эпителия содержат определенные специализированные клетки (М-клетки), которые из просвета кишечника повсеместно захватывают микроорганизмы и представляют их дендритным клеткам, которые распознают поглощенные бактерии и, мигрируя в эффекторные участки иммунной системы, опосредуют иммунный ответ.

Комменсальные микроорганизмы, в частности *F. prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron* [29], принимают активное участие в формировании структурно-функциональной организации слизистой оболочки и ее иммунной системы: обеспечивают во всем кишечном тракте увеличение бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, стимулируют появление реактивных и защитных морфо-функциональных образований, поддерживающих внутрикишечный гомеостаз; препятствуют вторжению представителей кишечной микробиоты и условно-патогенных микроорганизмов внутрь макроорганизма; создают состояние «неизменного физиологического воспаления».

Физический барьер (эпителий), дополненный ассоциацией с факторами врожденного иммунитета и комменсалами, формирует колонизационную резистентность, играет ведущую роль в индукции и экспрессии адаптивной иммунной реакции слизистой оболочки кишечника. Именно благодаря колонизационной резистентности микробно-тканевого комплекса поддерживается внутрикишечный гомеостаз — эволюционно сложившееся динамичное равновесие между реактивностью и толерантностью к микроорганизмам просвета кишечного тракта [30].

При эффективной колонизационной резистентности блокируется адгезия патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к эпителиоцитам слизистой оболочки кишечника с участием иммуноглобулинов, неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и лейкоцитов, системы комплемента и лизоцима, факторов клеточного иммунитета. Эффективность колонизационной резистентности предполагает также сохранение нормальной микробиоты кишечника и в целом полноценное функционирование микробно-тканевого комплекса, обеспечивающего подавление роста уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов, активизацию конкуренции кишечной микробиоты с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и рецепторы связывания с эпителием, а также усиление выработки нормальной микробиотой метаболитов, ингибирующих рост патогенов [31].

Одними из ведущих представителей кишечной микробиоты являются лактобациллы. Их антагонизм в отношении экзогенных патогенов обусловлен образованием не только молочной кислоты, но и таких антимикробных соединений, как лизоцим, перекись водорода, лактоцины, короткоцепочечные жирные кислоты, диацетил, гистамин и другие амины [32, 33]. Спектр антимикробной активности метаболитов лактобацилл включает сальмонеллы, шигеллы, клостридии, псевдомонады, стрептококки, стафилококки, листерии, некоторые виды грибов [34].

Использованная нами надосадочная жидкость нативной культуры лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 содержит молочную кислоту (до 70% от общего количества метаболитов), а также другие значимые компоненты (соли фосфорной кислоты, дипептиды, азотистые соединения, аминокислоты, длинноцепочечные жирные кислоты) и некоторые другие компоненты.

Введение надосадочной жидкости нативной культуры лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 перорально конвенциональным белым мышам, инфицированным возбудителем псевдотуберкулеза, со всей очевидностью показало возможность блокирования рецепторов на эпителиоцитах, что предотвратило адгезию патогенных иерсиний и устранило начальный этап инфекционного процесса — колонизацию. Именно этим обстоятельством можно объяснить факт выживания подопытных животных. В совокупности с другими компонентами надосадочной жидкости, являющимися метаболитами лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3, молочная кислота,



2016

судя по данным литературы [35], препятствует образованию медиаторов воспаления, стимулирует ферментами и токсинами иерсиний, что предупреждает увеличение проницаемости клеточных мембран и межклеточных пространств, гипоксию тканей, нарушение микроциркуляции и свертываемости крови, ведущих к снижению барьерной функции эпителия слизистой оболочки кишечника, развитию кишечной недостаточности и транслокации бактерий.

Лечебно-профилактический эффект комплекса метаболитов лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3, входящих в состав надосадочной жидкости, связанный с предотвращением развития системного псевдотуберкулеза у экспериментальных животных, аналогичен лечебному эффекту антибиотика гентамицина, хотя механизм действия последнего иной и связан с нарушением синтеза белка рибосомами, а антибактериальная активность антибиотика зависит от его максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке крови.

## Выводы

1. Пероральное введение конвенциональным белым мышам бактерий псевдотуберкулезного микроба (*Y. pseudotuberculosis*) в дозе, равной 10 LD<sub>50</sub>, вызывает развитие генерализованной инфекции с летальным исходом подопытных животных.
2. С использованием бактериологического и патогистологического методов изучения внутренних органов и кишечного содержимого павших от псевдотуберкулеза подопытных животных выявлены гистологические изменения внутренних органов с выделением из них бактерий псевдотуберкулезного микроба, свидетельствующие о сформировавшейся кишечной недостаточности и транслокации бактерий *Y. pseudotuberculosis* и нормальной микрофлоры кишечника в брюшную полость и кровотока экспериментальных животных, что имеет существенное значение в генерализации псевдотуберкулезной инфекции.
3. Сравнительный анализ терапевтической эффективности внутримышечного введения

Лактобациллы благодаря своим биологическим свойствам и широкому распространению в окружающей среде представляют значительный научный и практический интерес. В последние годы этот вид микроорганизмов привлекает внимание ученых и клиницистов в связи с возможностью их применения для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний человека и животных.

Полученные нами экспериментальные данные, как и результаты исследований других авторов в данном направлении, могут стать основой разработки новых перспективных технологий, обеспечивающих выделение из бесклеточных фильтратов или супернатантов нативных культур пробиотических микроорганизмов биологически активных метаболитов. Этот новый класс лекарственных препаратов, уже именуемых «метабиотиками», безусловно войдет в арсенал средств лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний инфекционной природы, в том числе псевдотуберкулеза.

- антибиотика гентамицина и перорального введения метаболитов надосадочной жидкости нативной культуры лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3 свидетельствует о полном освобождении организма инфицированных подопытных животных под воздействием введенных антибактериальных средств от возбудителя псевдотуберкулеза и прерывании развития псевдотуберкулезной инфекции.
4. Проведенными исследованиями доказана возможность прерывания псевдотуберкулезной инфекции у экспериментальных животных, инфицированных возбудителем *Y. pseudotuberculosis*, на ранней стадии развития псевдотуберкулезной инфекции не только путем сохранения колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника под воздействием метаболитов лактобацилл *L. plantarum* 8P-A3, предотвращающих адгезию и колонизацию патогена, но и путем антимикробного их воздействия на диссеминированные бактерии возбудителя псевдотуберкулеза в организме животных.

## Литература

1. Malassez L., Vignal W. Sur le microorganism de la tuberculose zoologique // Arch. Physiol. — 1883. — Vol.4. — P. 81–105.
2. Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н., Антоненко Ф. Ф. Псевдотуберкулез. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2001. — 256 с.
3. Знаменский В. А., Вишняков А. К. Этиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // Журн. микробиол. — 1967. — № 2. — С. 125–130.
4. Знаменский В. А. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (псевдотуберкулез). — Природно-очаговые болезни в Приморском крае, Владивосток, 1975. — С. 136–161.
5. Юшук Н. Д., Ценева Г. Я., Кареткина Г. Н., Бродов Л. Е. Иерсиниозы. — М.: Медицина, 2003. — 208 с.
6. Борисова М. А. Клиника иерсиниозов. — Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1991. — 196 с.
7. Butler T., Dennis D. T. Yersinia species, including plague. Principles and practice of infectious diseases /Ed. G.L. Mandell, J.E. Bennet, R. Dolin; 6th ed. — Churchill Livingstone, Philadelphia, PA 2005. — 2701 p.
8. Мишанькин Б. М. Интегративный характер вирулентности *Yersinia pestis* // Журн. микробиол. — 1987. — № 2. — С. 102–108.
9. Маракулин И. В., Дармов И. В., Погорельский И. П., Дробков В. И., Паутов В. Н. Экспериментальная модель псевдотуберкулезной инфекции у обезьян // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, № 7. — С. 59–62.

10. Исачкова Л. М., Жаворонков А. А., Антоненко Ф. Ф. Патология псевдотуберкулеза. — Владивосток: Дальнаука, 1994. — 189 с.
11. Учайкин В. Ф., Молочный В. П. Неотложные состояния в педиатрии: практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 256 с.
12. Савельев В. С., Петухов В. А., Каралкин А. В., Сон Д. А., Подачин П. В., Романенко К. В., Иванов В. В. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению // Трудный пациент. — 2005. — № 4. — С. 30–37.
13. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. — Л.: Медгиз, 1962. — 280 с.
14. Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А., Дармов И. В., Малов А. А. Антибактериальная активность и состав надосадочной жидкости нативной культуры *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 // Журн. международной медицины. — 2013. — Т. 1, № 2. — С. 131–139.
15. surgeryzone.net Медицинский сайт Кишечная недостаточность — Гастроэнтерология.
16. nymedicalportal.net Медицинский портал. Болезнь Крона — симптомы, диагностика и лечение.
17. Попова Т. С., Тамазашвили Т. Ш., Шестопалов А. Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
18. Bounous G. The intestinal factor in VOF and shock // Surgery. — 1990. — Vol. 107(1). — P. 118–119.
19. Berg R. D. Translocation of indigenous bacteria from the intestinal tract. — Human intestinal microflora in health and disease. — N.Y. Academic Press, 1983. — P. 333–352.
20. Berg R. D. Bacterial translocation from intestines // Jikken Dobutsu. — 1985. — Vol. 34, № 1. — P. 1–16.
21. Edmiston C. E. Jr., Condon R. E. Bacterial translocation // Surg., Gynecol., Obstet. — 1991. — Vol. 173, № 1. — P. 73–83.
22. Owens W. E., Berg R. D. Bacterial translocation from gastrointestinal tracts of thymectomized mic // Current Microbiology. — 1982. — Vol. 7, № 3. — P. 169–134.
23. Хлебников Е. П., Вишневецкий В. А., Клюкина Л. П. Бактериальная транслокация при операциях очаговых новообразований печени. <http://www.medsovet.info/book/content1797>.
24. Кунст М. А. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита. <http://pmarchive.ru/rol-mikrobnoj-infekcii-i-pronicaemosti-kischechnika-v-patogeneze-revmatoidnogo-artrita/>.
25. Урсова Н. И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника. <http://medi.ru/doc/a161117.htm>.
26. De-Souza D. A. Intestinal permeability and system infections in critically ill patients: effect of glutamine // Critical Care Med. — 2005. — Vol. 33, № 5. — P. 1125–1135.
27. Запольский К. В. Связь между кишечной и полиорганной недостаточностью. <http://www.zapolskiy.ru>.
28. Бондаренко В. М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции, 2013. <http://refereed.ru/ref8fb276fc273796ca929fc45c2bc661.html>.
29. Hill D. A., Artis D. Intestinal bacteria and regulation of immune cell homeostasis // Annual. Rev. Immunol. — 2010. — Vol. 8, № 1. — P. 411–420.
30. Петров Л. Н. Бактериальные пробиотики. Биотехнология, клиника, метод выбора. — СПб.: Изд-во ФГУП ГосНИИ ОЧБ, 2008. — 136 с.
31. Shenderov B. A. // Microbial Ecology in Health and Disease. — 2013. — Vol. 24. — P. 20399. <http://dx.doi.org/10.3042/mehd.v.240.20399>
32. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Том 3: Пробиотики и функциональное питание. — М.: ГРАНТЪ, 2001. — 289 с.
33. Глушайнова Н. А. Биологические свойства лактобацилл // Бюл. Сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 50–58.
34. Тюрин М. В., Шендеров Б. А., Рахимова Н. Г., Поспелова В. В., Лагода И. В. К механизму антагонистической активности лактобацилл. // Журн. микробиол. — 1989. — № 2. — С. 3–8.
35. Бондаренко В. М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 41–45.

2016





## МОНОАМИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА. ЧАСТЬ I

Терентьев А. А.<sup>1</sup>, Лычкова А. Э.<sup>2</sup>, Казимирский А. Н.<sup>1</sup>, Пузиков А. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

<sup>2</sup>ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

## SEROTONERGIC REGULATION OF IMMUNITY. PART I

Terentev A. A.<sup>1</sup>, Lychkova A. E.<sup>2</sup>, Kazimirsky A. N.<sup>1</sup>, Puzikov A. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GBOU VPO RNIMU after N.I. Pirogov,

<sup>2</sup>GBUZ MCSC DHM

**Лычкова Алла Эдуардовна**

Lychkova Alla E.  
lychkova@mail.ru

**Терентьев Александр Александрович**, академик РАН, д.м.н., заведующий кафедрой биохимии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Лычкова Алла Эдуардовна**, д.м.н., заведующая отделом научных и патентных исследований МКНЦ

**Казимирский Александр Николаевич**, профессор кафедры биохимии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Пузиков Александр Михайлович**, сотрудник отдела научных и патентных исследований МКНЦ

### Резюме

Статья характеризует влияние серотонина (5-HT), его рецепторов, транспортера SERT и нуклеарного фактора Nf-kB на иммунную функцию организма, в том числе, в ЖКТ. Представлены механизмы синтеза, метаболизма и катаболизма 5-HT. Мишенями серотонина являются иммуноактивные клетки — нейтрофилы, эозинофилы, лейкоциты, моноциты и дендритные клетки. Описаны рецепторные и нереперторные механизмы влияния периферического серотонина. Иммуноактивные клетки экспрессируют на своей мембране 5-HT 1A-, 5-HT1E-, 5-HT2A-, 5-HT3-, 5-HT4- и 5-HT7- подтипы рецепторов к серотонину. Активация этих рецепторов модулирует освобождение ФНО- $\alpha$ , секрецию интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ИЛ-8/CXCL8, ИЛ-12p40. Медиаторами нереперторных механизмов являются транспортер SERT, триптофангидроксилаза-1 и нуклеарный фактор Nf-kB. Генами-мишенями Nf-kB являются гены, кодирующие цитокины. Во взаимодействии не/реперторных путей участвуют 5-HT 1A- и 5-HT 3-рецепторы. Сделан вывод о многообразии путей влияния периферического серотонина на иммунную функцию организма.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 32–39

### Summary

The review describes the influence of serotonin (5-HT) and its receptor, transporter SERT and nuclear factor Nf-kB on the immune function of the body, particularly in the digestive tract. The mechanisms of the synthesis, metabolism and catabolism of 5-HT are characterized. The targets for serotonin on cell level are immunoreactive cells — neutrophils, eosinophils, leukocytes, monocytes and dendritic cells. Receptor and non-receptor described mechanisms of action of peripheral serotonin are described. Immunoreactive cells express on their membrane 5-HT1A- 5-HT1E- 5-HT2A- 5-HT3-, 5-HT4- and 5-HT7- serotonin receptor subtypes. Activation of these receptors modulate the release of TNF- $\alpha$ , secretion of interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 / CXCL8, IL-12p40. Mediators of the non-receptor mechanisms are transporter SERT, tryptophan hydroxylase-1 and nuclear factor Nf-kB. Target-genes for Nf-kB are genes encoding cytokines. The cooperation of non/receptor pathways involved 5-HT1A- and 5-HT3 receptors. It is concluded that the diversity of ways of peripheral serotonin on the immune function of the body are existed.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 32–39

Иммунная система наряду с нервной и эндокринной системами играет важную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма и обеспечении его адаптации к изменяющимся условиям внешней среды. В отличие от нервной и эндокринной систем, контролирующих гомеостаз, иммунная система охраняет качественное постоянство генетически детерминированного клеточного и гуморального состава организма [1]. Систему органов иммунной защиты и кроветворения образуют красный и костный мозг, тимус, селезенка и лимфатические узлы, а также лимфатические образования пищеварительного тракта [2].

Нервная и иммунная системы взаимодействуют в поддержании иммунного статуса в нормальном и патологически измененном гомеостазе мозга человека. Активированные иммунные клетки секретируют цитокины, влияющие на центральную нервную систему, воздействующую, в свою очередь, на периферическую нервную систему,

регулирующую активность иммунных клеток и, тем самым, величину иммунной реакции [3–6]. Этот механизм обеспечивается «принципом перекрытия»: в случае «выпадения» одного из звеньев системы его функции могут быть компенсированы другими (что возможно только при наличии общих механизмов функционирования и переноса информации. [7–9]). Функциональная деятельность эндокринной системы тесно связана с нервной и иммунной системами, которые составляют единую систему первичного реагирования, оповещения и защиты организма [4].

Регуляторным амином, объединяющим в себе функции модулятора нервной, иммунной и эндокринной систем, является серотонин. Регуляция иммунной системы осуществляется следующими основными элементами серотонинергической системы:

- серотонином, его агонистами и блокаторами,
- рецепторами,
- серотониновым транспортером.

## Серотонин

**Серотонин** (serotonin, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ) [лат. ser(um) — сыворотка, греч. ton(os) — напряжение, тонус и лат. — in(e) — суффикс, обозначающий «подобный»] — биологически активное вещество из группы биогенных аминов, содержащееся во многих тканях и клетках организма (преимущественно в ЕС-клетках слизистой кишечника, а также в тучных клетках и базофилах пищеварительного тракта, тромбоцитах и ядрах мозгового ствола), продукт превращения аминокислоты триптофана [11–13].

**Синтез серотонина.** 5-НТ синтезируется энтерохромаффинными клетками, энтеральными нейронами и освобождается из циркуляторных тромбоцитов [14, 15]. Серотонин высвобождается в ответ на раздражение или воспаление при активации тромбоцитов, компонентов комплемента (C3a и C5a) и IgE-активируемых тучных клеток [16]. В эндокринных ЕС-клетках стимулятором продукции серотонина является снижение люминального pH [17]. Этот механизм лежит в основе защитного эффекта серотонина в условиях повышенной секреции HCl, поскольку усиление его продукции сопровождается включением моторного рефлекса, ускоряющего эвакуацию, усилением секреции слизи и бикарбонатов [18–20].

Субстратом синтеза 5-НТ является аминокислота триптофан, концентрация которой может снижаться при аутоиммунных заболеваниях и ряде других патологических состояний, например при травме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых, а также при активации *индоламин 2–3-диоксигеназы* (IDO) [21]. Серотонин образуется путём последовательного 5-гидроксилирования триптофана ферментом 5-триптофангидроксилазой в результате чего получается 5-гидрокситриптофан (5-ГТ) и затем декарбоксилирования получившегося 5-гидрокситриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой. 5-триптофангидроксилаза синтезируется только в some серотонинергических

нейронов, гидроксилирование происходит в присутствии ионов железа и кофактора птеридина. В зоне воспаления активация тромбоцитов с участием фактора активации тромбоцитов, компонента системы комплемента — анафилакسينа C<sub>3a</sub> и IgE-содержащих иммунных комплексов сопровождается агрегацией тромбоцитов и освобождением 5-НТ. C<sub>3a</sub> также активирует тучные клетки и освобождает из них 5-НТ [20].

Плазменный уровень 5-НТ зависит от ряда параметров: доступности субстрата для синтеза 5-НТ, скорости синтеза и интенсивности секреции последнего, выраженности его деградации и утилизации тромбоцитами, освобождения из тромбоцитов при их стимуляции [22, 23].

**Метаболизм и катаболизм серотонина.** Под действием моноаминоксидазы (MAO-A) серотонин превращается в 5-гидроксииндолаальдегид, который, в свою очередь, может обратимо превращаться в 5-гидрокситриптофол под действием алкогольдегидрогеназы. 5-гидроксииндолаальдегид под действием ацетальдегиддегидрогеназы необратимо превращается в 5-гидроксииндолуксусную кислоту, которая затем выводится с мочой и калом. В основном инактивация серотонина происходит за счет захвата его клетками с помощью транспортера (SERT).

Экспрессия серотонина верифицирована иммуногистохимически в стенках сосудов, тельцах Гас-саля, тимоцитах, в эпителиальных клетках долек и в соединительнотканых клетках стромы тимуса человека [24]. В предшественниках Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>) иммуногистохимически обнаружена экспрессия серотонина и мелатонина; в незрелых кортикальных клетках (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) обнаружен только серотонин, в зрелых медуллярных клетках (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>) выявлен серотонин, мелатонин, бета-эндорфин и гистамин. Т-клетки, особенно активированные, могут синтезировать серотонин, чему способствует экспрессия данными клетками

2016



фермента триптофангидроксилазы-1 — катализатора конверсии L-триптофана в 5-гидроксириптофан, ближайший предшественник серотонина. Со своей стороны, серотонин играет важную роль в регуляции активности Т-клеток [25]. Дендритные клетки также являются источником серотонина, но не синтезируя, а достаточно эффективно захватывая индоламин с помощью экспрессируемого ими транспортера SERT [26]. Накопление серотонина увеличивается по мере созревания и активации дендритных клеток. В тимусных эпителиальных клетках обнаружена экспрессия серотонина, соматостатина и гастрин. В тучных клетках желудка

тоже верифицирована экспрессия серотонина, мелатонина, гистамина, вазоактивного интестинального пептида. Положительная иммунореактивность к мелатонину, серотонину, инсулину, соматостатину и бета-эндорфину зарегистрирована, кроме того, в NK-клетках естественных киллеров селезенки. Наконец, эозинофильные лейкоциты человека секретируют серотонин и мелатонин. Выявленная экспрессия гормонов в иммунокомпетентных клетках отражает важную роль присущей им гормональной функции в обеспечении молекулярной сигнальной регуляции физиологических процессов в живом организме [24].

## Мишени и эффекты серотонина в ЖКТ

Серотонин является важным медиатором воспалительных процессов со значительными иммуномодуляторными эффектами [27]. Высвобожденный серотонин способствует агрегации тромбоцитов и содействует функции макрофагов, выступая как сильный хемоаттрактант эозинофилов [28]. Благодаря этим эффектам серотонин вовлекается в патогенез воспалительных заболеваний, включая целиакию, язвенный колит, болезнь Крона, синдром воспаленного кишечника [29], аллергическую диарею [30], астму [31] и хроническую экзему [32].

Нарушение метаболизма серотонина показано при различных воспалительных заболеваниях ЖКТ. Например, при нелеченной целиакии в ДПК отмечено увеличение количества ЕС-клеток и значимое повышение уровня плазменного серотонина [33]. Причем пики подъема уровня серотонина коррелировали с приступами диспепсии, подтверждая роль 5-НТ в патогенезе и клинической манифестации данной патологии. При язвенном колите выявлено снижение количества ЕС-клеток, уровня серотонина в слизистой оболочке и мРНК, кодирующей TrH-1 и SERT, при значимом снижении иммунореактивности SERT [34]. Противоположная ситуация — повышение иммунореактивности, особенно в нейронах межмышечного сплетения, — отмечена при болезни Крона [35]. При диарейной форме СРК также установлено нарушение экспрессии триптофана TrH1 и SERT мРНК серотонина в слизистой оболочке. Показана зависимость между формой СРК и уровнем серотонина — снижение содержания серотонина и ферментов его обмена при форме, сопряженной с запорами, и повышение — при диарейной форме [36].

Благодаря такому многообразию мишеней серотонин в ЖКТ функционирует не только как нейротрансмиттер, но и как паракринный мессенджер, определяющий межклеточные и межклеточные кооперации в слизистой оболочке кишечника, а также реализацию компенсаторно-приспособительных реакций. Рядом авторов серотонин рассматривается как фактор роста, поскольку он усиливает пролиферацию клеток в кишечных криптах. В онтогенезе серотонин стимулирует развитие интрамуральных нейронов, а в постнатальном периоде повышает выживание нейронов и их пластичность за счет стимуляции 5-НТ<sub>2</sub> рецепторов. Необходимо отметить, что серотонин присутствует в нейронах и ЕС-клетках на самых ранних стадиях развития ЖКТ [37]. В связи с этим предполагается, что экспрессия серотонина определяет численность и типы нейронов, а также особенности ДЭС слизистой оболочки кишки в будущем. За счет поддержания жизнеспособности нейронов серотонин поддерживает устойчивость интрамуральной системы нейронов к действию экстрамуральных факторов и препятствует старению.

Серотонин модулирует активность иммунной системы, такие клеточные реакции как миграция, фагоцитоз, генерация супероксид аниона и продуцирование цитокинов [38]). Это обусловлено экспрессией разных 5-НТ рецепторов, регулирующих подвижность, сосудистый тонус, секрецию и восходящий поток афферентации в ЦНС.

Существуют рецепторные и нереперторные механизмы влияния серотонина на неспецифический и специфический ответы иммунной системы.

## 1. Рецепторные механизмы действия серотонина

Многообразие серотонин-опосредуемых реакций обеспечивается широким спектром рецепторов, которые при этом индоламин активирует [39]. Рецепторы серотонина являются преимущественно метаботропными, семидоменными, G-протеин-ассоциированными — 5-НТ1–2,4–7; 5-НТ3-рецептор является ионотропным [40]. Различают:

- 5-НТ1 тип (насчитывающий несколько подтипов 5-НТ1А — 5-НТ1Е, которые могут быть как пре- так и постсинаптическими), подавляет аденилатциклазу;

- 5-НТ4 и 5-НТ7 — стимулируют аденилатциклазу;
- 5-НТ2 (насчитывающий несколько подтипов: 5-НТ2А — 5-НТ2С, которые могут быть только постсинаптическими) активирует инозитол-трифосфат;
- 5-НТ5А подтип подавляет аденилатциклазу.

**Нейтрофилы.** На нейтрофилах периферической крови представлены 5-НТ<sub>2А</sub> рецепторы, активация которых сопряжена со стимуляцией фосфолипазы

$G_{\beta}$  через  $G_q$ -белок и сопровождается повышением уровня  $Ca^{2+}$  (через *инозитол-3-фосфат* –ИЗ-Ф) и активацией протеинкиназы C. Основным результатом действия серотонина на 5HT 2A рецепторы нейтрофилов является снижение экспрессии ФНО- $\alpha$  при повышении продукции ИЛ-1 $\beta$  и экспрессия молекул клеточной адгезии, потенцирующих рекрутирование нейтрофилов в зону воспаления. активация данной сигнальной системы сопровождается стимуляцией фосфолипазы  $A_2$  и запуском каскада арахидоновой кислоты, которая в нейтрофилах ведет к повышению секреции простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , продукция активных форм кислорода и модуляция Rho-киназы ведет к активации семейства *митоген-активируемых киназ* (МАРК), в частности p-38МАРК, что в нейтрофилах определяет изменение функционального ответа на уровне транскрипции. Описан также ограничивающий эффект 5-НТ на интенсивность респираторного взрыва, что связывают с торможением активности *миелопероксидазы* (МПО). Хотя, по данным других авторов, серотонин может быть субстратом МПО, обеспечивающей его инактивацию и катаболизм [41].

**Эозинофилы.** Преимущественная экспрессия 5-НТ 2 рецепторов характерна для эозинофилов и тучных клеток, в которых серотонин вызывает активацию цитоскелета и ведет к усилению миграции [41]. 5-НТ обладает активностью хемоаттрактанта для эозинофилов и тучных клеток.

В лейкоцитах серотонин регулирует фагоцитоз, миграцию, продукцию супероксидных анионов, секрецию цитокинов и др

**Моноциты.** В отличие от нейтрофилов, несущих преимущественно 5-НТ 2A рецепторы, моноциты и их производные (дендритные клетки и макрофаги) экспрессируют широкий спектр 5-НТ-рецепторов [42]. Моноциты человека экспрессируют мРНК 5-НТ1Е-, 5-НТ2А-, 5-НТ3-, 5-НТ4- и 5-НТ7- подтипы рецепторов к серотонину. Паттерн экспрессии мРНК 5-НТ рецепторов в моноцитах не изменяется под действием ЛПС. Это существенно отличается от ситуации в дендритных клетках, где экспозиция с ЛПС отрицательно регулирует содержание мРНК 5-НТ1Е и 5-НТ2А подтипов [42], но повышает экспрессию мРНК, 5-НТ4 и 5-НТ7 рецепторов. Указанные изменения тканеспецифичны.

Как и в нейтрофилах, в моноцитах 5-НТ ингибирует освобождение ФНО- $\alpha$ . Показано, что агонисты 5-НТ 1 и 5-НТ 3 рецепторов не оказывают влияния на секрецию ФНО- $\alpha$  в нестимулированных моноцитах, однако добавление 5-НТ вместе с ЛПС снижало освобождение ФНО- $\alpha$  [19]. установлено, что 5-НТ4 и 5-НТ7 вовлекаются в модуляцию секреции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ИЛ-8/СХСЛ8, ИЛ-12p40 и ФНО- $\alpha$ , тогда как 5-НТ3 подтип модулирует секрецию ИЛ-6, ИЛ-8/ СХСЛ8 и ИЛ-1 $\beta$ , но не оказывает влияния на продукцию ИЛ-12p40 и ФНО- $\alpha$ . Активация 5-НТ4 и 5-НТ7 в моноцитах ингибирует продукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12, но повышает продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и снижает уровни секреции ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$ . Активация 5-НТ3 в моноцитах стимулирует повышение продукции ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Таким образом, большинство цитокин-модулирующих

эффектов серотонина сопряжено с функционированием 5-НТ $_3$ , 5-НТ $_4$  и 5-НТ $_7$ . Эти ответы могут вносить вклад в развитие разных вариантов воспалительного паттерна, отражая регуляторную роль серотонина в иммунной системе.

**Дендритные клетки.** Основная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит дендритным клеткам (ДК) продуцирующим хемокины и цитокины, что определяет поляризацию Т-клеток. Дендритные клетки депонируют серотонин, эффективно захватывая индоламин с помощью экспрессируемого ими транспортера SERT [26]. Накопление серотонина увеличивается по мере созревания и активации дендритных клеток.

Созревание ДК может индуцироваться внешними сигналами — например, бактериальным эндотоксином, паракринными сигналами — повышением уровня ФНО- $\alpha$ ; препятствует созреванию ДК цитокин ИЛ-10 [43]. Не влияя на механизмы созревания ДК, серотонин, тем не менее, оказывает ряд эффектов на незрелые и зрелые клетки данной линии. Отмечено, что серотонин повышает миграцию незрелых ДК, хотя и не влияет на продукцию ими хемоаттрактантов. При этом незрелые ДК продуцируют высокий уровень ССЛ22, привлекающий преимущественно клетки Th2 класса. В отличие от этого ЛПС-стимулированные зрелые ДК секретируют оба типа хемоаттрактантов, регулируя миграцию Th1 и Th2 в тканях. Однако при инкубации ДК с ЛПС и серотонином отмечается дозозависимое ингибирование продукции СХСЛ10 и повышение секреции ССЛ22. Эти данные подтверждают стимуляторное влияние серотонина на ДК в отношении поляризации Th1 клеточного ответа.

Освобождение 5-НТ может иметь важное значение в рекрутировании моноцитов и их превращении в ДК в зоне воспаления. 5-НТ является хемоаттрактантом для незрелых ДК, и это связано с активацией 5-НТ1 и 5НТ2 подтипов. Использование антагониста 5-НТ1В — GR55562 и антагониста 5-НТ2А — кетансерина показало, что оба подтипа рецепторов вовлечены в 5-НТ-вызванную миграцию незрелых ДК. Однако по мере созревания ДК утрачивают способность ответа на 5-НТ через 5-НТ2А рецепторы. В зрелых ДК серотонин модулирует секрецию ИЛ-6, СХСЛ10, ССЛ22 и поляризацию иммунного ответа через активацию 5-НТ $_4$  и 5-НТ $_7$  подтипов [18].

Незрелые дендритные клетки, как показывает агонист-зависимая динамика содержания  $Ca^{2+}$ , экспрессируют связанные с  $G_{i/o}$ -протеинами функциональные 5-НТ1В-, 5-НТ1Е-, 5-НТ2А- и 5-НТ2В-рецепторы. В зрелых и незрелых дендритных клетках функционирует катионный канал 5-НТ $_3$ -рецепторов. Это различие двух типов клеток указывает на существование двух различных механизмов регуляции серотонином содержания  $Ca^{2+}$  в клетке: в незрелых дендритных клетках мобилизация  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо опосредуется 5-НТ $_1$ - и 5-НТ $_2$ -рецепторами; лиганд управляемый катионный канал 5-НТ $_3$ -рецептора реализует индуцируемый серотонином приток  $Ca^{2+}$ . В зрелых дендритных клетках единственным проводником влияния серотонина на содержание  $Ca^{2+}$  является 5-НТ $_3$ -рецептор

2016



Активация дендритных клеток инициирует иммунный ответ на развитие патологического процесса продукцией провоспалительных цитокинов — ФНО $\alpha$ , интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 и активацией других субпопуляций иммунокомпетентных клеток. ЛПС-стимулированные зрелые ДК секретируют оба типа хемоаттрактантов,

регулируя миграцию Th1 и Th2 в тканях. Однако при инкубации ДК с ЛПС и серотонином отмечается дозозависимое ингибирование продукции CXCL10 и повышение секреции CCL22. Эти данные подтверждают стимуляторное влияние серотонина на ДК в отношении поляризации Th2-ответа.

## 2. Нерцепторные механизмы действия серотонина

### 2.1. Транспортер серотонина

Активность серотониновой системы у человека и животных в значительной степени определяется встроением в пресинаптическую мембрану белком — транспортером серотонина (SERT), который обеспечивает обратный захват нейромедиатора из синаптической щели [44]. За последнее десятилетие были клонированы гены, кодирующие SERT человека, некоторых млекопитающих и *Drosophila melanogaster* [45]. Молекулярно-генетические исследования установили, что SERT принадлежит к семейству Na<sup>+</sup>- и Cl<sup>-</sup>-зависимых транспортных белков, которые осуществляют перенос ряда биогенных аминов и аминокислот, являющихся нейротрансмиттерами и нейромодуляторами: серотонина (5-окситриптамина — 5-ОТ), дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина и др. [46]. SERT был выявлен с помощью различных методов (включая, иммуноблоттинг) в мозге и во многих периферических структурах. В частности, SERT локализуется на наружных мембранах тромбоцитов, где он участвует в процессах поддержания гемостаза [45]. Молекулы SERT в нейронах и на тромбоцитах синтезируются при экспрессии одного и того же гена, и, как считают, обладают идентичными фармакологическими свойствами [45].

Транспортер серотонина, как и серотонин, синтезируется периферически, преимущественно энтерохромаффинными EC-клетками кишечника [47, 48], а также тромбоцитами, тучными клетками, лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками. Так, макрофаги экспрессируют мРНК и протеиновый компонент серотонинотранспортера [49]. Меченый тритием блокатор

обратного захвата серотонина пароксетин выявляет протеиновый компонент серотонинового транспортера в поющих лимфоцитах человека [50]. Он обладает тем же аффинитетом к индоламину, как и транспортер SERT тромбоцитов и головного мозга [51]. То есть, обратный захват серотонина характерен как для клеток, секретирующих серотонин, так и для соседних клеток, например, иммуноцитов и энтероцитов [20, 52].

Существенна роль серотонинотранспортера при патологии. Серотонинотранспортер присутствует в В-клетках злокачественных опухолей, причем, уровень SERT в нормальных поющих В-клетках невелик. Поскольку известно антипролиферативное/проапоптотное действие серотонина и его транспортера данный факт имеет несомненное терапевтическое значение.

Активация SERT может регулировать транспорт и, тем самым, содержание индоламина в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах [26, 53]. Однако, SERT — это не только транспортный белок, но и транзиттер, участвующий в передаче нервной импульсации, когда вступает в связь с субстратом [54]. Кроме того, серотонин, доставленный SERT, непосредственно воздействует на сигналопередачу, осуществляя серотонирование малых ГТФаз RhoA и Rab4, влияющих на эффекторную функцию лимфоцитов и других иммунных клеток [55].

При нарушениях функции ЖКТ позитивна роль ингибиторов обратного захвата серотонина, которые, пролонгируя действие освобожденного серотонина, усиливают его влияние на мишени как в ЦНС, так и в органах ЖКТ.

### 2.2. Триптофангидроксилаза.

T-клетки селезенки мыши экспрессируют триптофангидроксилазу-1 (ТрН1), фермент, катализирующий превращение L-триптофана в 5-гидроксириптофан, ближайший предшественник серотонина. Серотонин синтезируется через активацию двух разных триптофангидроксилаз — ТрН1 и ТрН2 -, которые найдены, соответственно, в эндокринных клетках и нейронах [23, 55]. При

язвенном колите выявлено снижение количества EC-клеток, уровня серотонина в слизистой оболочке и мРНК, кодирующей ТрН-1 и SERT, при значимом снижении иммунореактивности серотонинового транспортера SERT. Противоположная ситуация — повышение иммунореактивности, особенно в нейронах межмышечного сплетения, — отмечена при болезни Крона.

### 2.3. Нуклеарный фактор Nf-kB.

Нуклеарный фактор транскрипции Nf-kB экспрессируется многими клетками организма. Фактор Nf-kB представлен, главным образом, p50- и p65 (RelA)-субъединицами, обычно удерживаемыми в цитозоле нестимулированных клеток с помощью блокирующих молекул, принадлежащих к семейству I $\kappa$ B. Фактор некроза опухолей (ФНО $\alpha$ )

в культуре клеток вызывает активацию протеин-тирозин фосфатазы, фосфорилирование и метаболизацию I $\kappa$ B $\alpha$  и, затем, транслокацию фактора Nf-kB в ядро [57].

Nf-kB играет видную роль в регуляции иммунновоспалительных и апоптотных реакций [58]. Его функции в ЦНС предположительно связаны

с регуляцией пластичности синаптической связи. При посредстве Nf-kB осуществляется индукция синтеза ряда ключевых белков, играющих роль в процессах воспаления, иммунном ответе, адгезивных реакциях, среди которых — цитокины, ростовые факторы, металлопротеиназы и другие молекулы, регулирующие образование лейкотриенов, простагландинов и NO в различных клетках организма [59].

**5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы.** Nf-kB индуцирует 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы в митогенактивированных Т- и В-лимфоцитах селезенки мыши [60]. Отмечена положительная связь 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов с активацией Nf-kB в овариальных клетках китайского хомяка [61]. В ответ на стимулы митогенов (а также воспалительных цитокинов, токсических, вирусных и бактериальных продуктов) блокирующие молекулы семейства IκB фосфорилируются комплексом киназ IκB (IκB комплексом) и быстро распадаются по убиквитин-зависимому метаболическому каскаду. Распад блокирующих молекул IκB открывает путь транслокации в ядро свободных димеров нуклеарного фактора Nf-kB с последующей активацией его элементов [62]. Генами-мишенями

нуклеарного фактора Nf-kB являются гены, кодирующие цитокины, регуляторы жизненного цикла клетки и антиапоптозные протеины [63]. В итоге факторы активации Nf-kB являются промоторами выживания клеток и/или их пролиферации; соответственно, блокаторы активности Nf-kB ингибируют активацию лимфоцитов и являются иммуносупрессорами. Стимуляция 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов усиливает продуцирование Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и интерферона ИФ-γ [64], а также усиливает митогенактивированную пролиферацию Т-лимфоцитов [60] и В-лимфоцитов [65].

**5-HT<sub>3</sub>-рецепторы.** Серотонин активирует внутриклеточную сигналопередачу и стимулирует нуклеарный фактор транскрипции Nf-kB в спленоцитах [60]. Полагают, что этим серотонин стимулирует пролиферацию лимфоцитов. Блокатор 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов тропisetрон блокирует активацию нуклеарного фактора Nf-kB в клетках линии Jurkat.

Таким образом, приведенные данные подчеркивают многообразие путей, серотониновой регуляции иммунной функции организма.

## Литература

1. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А., Батуев А.С. и др. Начала физиологии: /Под ред. Акад. А.Д. Ноздрачева. — СПб.: «Лань», 2001.
2. Юрина Н.А., Торбек В.Э. Иммунная система и клеточные взаимодействия в иммунных реакциях. В кн.: Гистология. Афанасьев Ю.И. и др., (ред), М., Медицина, 1999, с. 452–475).
3. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2006.
4. Яглов В.В., Яглова Н.В. Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы; итоги и перспективы ее изучения. Вестник РАМН / 2012. — N4. — С. 74–81
5. Хавинсон В.Ф., Кветная Т.В. Регуляторные пептиды и гомеостаз. Рос хим журн. 2005; XLIX.1:112–117;
6. Кветной И.М., Ингель И.Э., Хавинсон В.Х. Вестн образ разв науки РАЕН, 2001, т. 5, № 2, с. 151–159.
7. Умрюхин А.Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // Фундамент исслед. — 2013. — № 3 (часть 2). — стр. 425–430;
8. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 6. — Р. 372–381;
9. Судаков К.В. Иммунные звенья системной организации поведения // Успехи физиологических наук. — 2011. — Т. 42, № 3. — С. 81–96;
10. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 259 с.
11. Серотонинергическая система. Эл ресурс: [http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=957](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=957). Найдено Гугл 20.03.14 .
12. Velazquez P. Surveillance B lymphocytes and mucosal immunoregulation / P. Velazquez, B. Wei, J. Braun // Immunopathol. 2005. — Vol. 26, N4. — P. 453–462.;
13. Yiang Y.Z. Interaction of natural killer cells with MHC class 2: Reversal of HLA DR-1 mediated cytolysis by brefelding A / Y.Z. Yiang, D. Couriel, D.A. Mavroudis, P. Lewalle // J. Immunol. — 1996. — Vol. 87, N3. — P. 481–486.
14. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A. V., Kvetnoy I.M. The role of diffuse endocrine system and regeneration of colonocytes in development of clinical variants of irritable bowel syndrome in young patients // Klin. med. — 2008. — N3. — P. 33–36.
15. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Прощаев К.И., Кветной И.В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клини. мед. — 2008. — № 5. — С. 28–30
16. Gordon J., Barnes N.M. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: agony or ecstasy? Trends Immunol 2003; 24:438–443.
17. Solcia E., Rindi G., Buffa R. Gastric endocrine cells: types, function and growth // Regul. Pept. — 2009. — Vol. 93. — P. 31–35.
18. Gershon M.D., Task J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, P. 397–414.
19. Gordon N.M. Serotonin: a real blast for T cells // Blood. — 2007. — Vol. 109, N8. — P. 3130–3131.
20. Kushnir-Sukhov N.M., Brown J.M., Wu Y. et al. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 119. — P. 498–499.
21. Walther D.J., Peter J. U., Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // Science. — 2003. — Vol. 299. — P. 76.
22. Guanglin C., Helge L. W. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N4. — P. 493–496
23. Müller T., Dürk T., Blumenthal B., Grimm M. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo // PLoS One. — 2009. — Vol. 4, N7. — P. 6453–6462.

2016



24. Полякова В.О. Молекулярно-клеточные механизмы старения тимуса человека. Автореф дис.. докт биол наук. Спб., 2007
25. León-Ponte M., Ahern G. P., O'Connell P.J. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3139–46.
26. O'Connell P.J., Wang X., Leon-Ponte M. Et al. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):1010–1017.
27. Meredith E.J., Chamba A., Holder M. J. et al. Close encounters of the monoamine kind: immune cells betray their nervous disposition. *Immunology* 2005; 115:289–295.
28. Boehme S.A., Lio F. M., Sikora L. Et al. Cutting edge: serotonin is a chemotactic factor for eosinophils and functions additively with eotaxin. *J Immunol*. 2004 Sep 15;173(6):3599–603.
29. Andresen V., Camilleri M. Irritable bowel syndrome: recent and novel therapeutic approaches. *Drugs* 2006; 66:1073–1088.
30. Brandt E.B., Strait R. T., Hershko D. Et al. Mast cells are required for experimental oral allergen-induced diarrhea. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(11):1666–1677.
31. Lechin F., van der Dijs B., Orozco B. et al. Increased levels of free serotonin in plasma of symptomatic asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:245–253
32. Huang J., Li G., Xiang J. Et al. Immunohistochemical study of serotonin in lesions of chronic eczema. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):723–726.
33. Galen C., Chandra N. S., Douglas G. F. et al. Enteroendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization // *Human Pathology*. — 2007. — Vol. 38, N4:570–580.
34. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20:3–14.
35. Sarna S.K. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 291:545–555.
36. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39. — P. 184–193.
37. Fiorica-Howells E., Maroteaux L., Gershon M. D. Serotonin and the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in the development of enteric neurons // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 294–305.
38. Cloëz-Tayarani I., Changeux J. P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc Biol*. 2007 Mar;81(3):599–606.
39. Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R. et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev*. 1994 Jun;46(2):157–203.
40. Серотонинергическая система. Эл ресурс: [http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=957](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=957). Найдено Гугл 20.03.14.
41. Ximenes V.F., Maghzal G. J., Turner R. Serotonin as a physiological substrate for myeloperoxidase and its superoxide-dependent oxidation to cytotoxic tryptamine4,5-dione // *Biochem. J.* — 2009. — Vol. 425, N1. — P. 285–293.]
42. Dürk T., Panther E., Müller T. et al. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPSprimed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes // *Intern. Immunol.* — 2005. — Vol. 17, N5. — P. 599–606.
43. Северин Е. С., Родина А. В. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии // *Успехи биологической химии.* — 2006. — Т. 46. — С. 43–64.
44. Barker E.L., Blakely R. D. Norepinephrine and serotonin transporters: molecular targets of antidepressant drugs. In: Bloom F. E., Kupfer D. J. (editors). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995, p. 321–333.
45. Lesch K.P., Wolozin B. L., Estler H. C., Murphy D. L., Riederer P. Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin transporter. *J. Neuroanal. Transm.*, 1993,91,68–73.
46. Kanner B.I. Sodium-coupled neurotransmitter transport: structure, function and regulation. *J. Exp.Biol.*, 1994,196, 237–249.
47. Racke K., Schworer H., Simson G. Effects of cigarette smoking or ingestion of nicotine on platelet 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels in smokers and non-smokers. *Clin. Investig*, 1992;70, 201–204.
48. Serafeim A., Holder M. J., Grafton G. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors directly signal for apoptosis in biopsy-like Burkitt lymphoma cells. *Blood*. 2003; 101(8):3212–3219.
49. Rudd M.L., Nicolas A. N., Brown B. L. et al. Peritoneal macrophages express the serotonin transporter. *J Neuroimmunol*. 2005 Feb;159(1–2):113–118.
50. Marazziti D., Rossi A., Giannaccini G. Et al. Presence and characterization of the serotonin transporter in human resting lymphocytes. *Neuropsychopharmacology*. 1998 Aug;19(2):154–159.
51. Rotondo A., Giannaccini G., Betti L. Et al. The serotonin transporter from human brain: purification and partial characterization. *Neurochem Int*. 1996 Mar;28(3):299–307.
52. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // *Psychopharmacology*. — 2001. — Vol. 155. — P. 1–10.
53. Lesch K.P., Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry*. 1998 Aug 1;44(3):179–192.
54. Meredith E.J., Holder M. J., Chamba A. Et al. The serotonin transporter (SLC6A4) is present in B-cell clones of diverse malignant origin: probing a potential anti-tumor target for psychotropics. *FASEB J*. 2005 Jul;19(9):1187–1189.
55. Walther D.J., Peter J. U., Winter S. (9). Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. *Cell*. 2003 Dec 26;115(7):851–862.
56. Walther D.J., Peter J. U., Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science*. — 2003. — Vol. 299. — P. 76.
57. Menon S.D., Guy G. R., Tan Y. H. Involvement of a putative protein-tyrosine phosphatase and I kappa B-alpha serine phosphorylation in nuclear factor kappa B activation by tumor necrosis factor. *J Biol Chem*. 1995 Aug 11;270(32):18881–18887.
58. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J*.1997; 336:1066–1071.
59. Рожнов У.А., Алесенко А.В. Функциональная активность фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в центральной нервной системе. *Нейрохимия* 1999;16(2); 118–132.

60. *Abdouh M., Albert P.R., Drobetsky E. et al.* 5-HT<sub>1A</sub>-mediated promotion of mitogen-activated T and B cell survival and proliferation is associated with increased translocation of NF- $\kappa$ B to the nucleus. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2004; 18: 24–34.
61. *Cowen D.S., Molino P.B., Manning D.R.* 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor-mediated increase in receptor expression and activation of nuclear factor- $\kappa$ B in transfected Chinese hamster ovary cells. *Mol. Pharmacol.* 1997; 5:221–226.
62. *Baldwin A.S. Jr.* The NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: new discoveries and insights. *Annu. Rev. Immunol.* 1996;14, 649–683.
63. *Gerondakis S., Grumont R., Rourke I., Grossmann M.* The regulation and roles of Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors during lymphocyte activation. *Curr. Opin. Immunol.* 1998;10, 353–359.
64. *Aune T.M., Golden H. W., McGrath K.M.* Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo. *J Immunol.* 1994;153:489–498.
65. *Iken K., Cheng S., Fargin A. et al.* Serotonin upregulates mitogen-stimulated B lymphocyte proliferation through 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Cell Immunol.* 1995;163:1–9.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

EXPERIMENTAL & CLINICAL GASTROENTEROLOGY

Не для распространения  
Перепечатывания и переработки

127

(3)

2016





УДК 616.33/34:616.992.282

## КАНДИДОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Козлова И. В., Лекарева Л. И., Быкова А. П., Мялина Ю. Н., Островская Л. Ю.  
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

## CANDIDIASIS GASTROINTESTINAL TRACT

Kozlova I. V., Lekareva L. I., Bykova A. P., Myalina Ju. N., Ostrovskaja L. Ju.  
Public budgetary educational institution of higher education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky» of the Ministry of Healthcare of the Russia

**Быкова Анна Павловна**  
Byikova Anna P.  
Vulpesruber@yandex.ru

**Козлова И. В.**, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор.

**Лекарева Л. И.**, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, доцент, канд. мед. наук.

**Быкова А. П.**, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, аспирант.

**Мялина Ю. Н.**, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, ассистент, канд. мед. наук.

**Островская Л. Ю.** ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапевтической стоматологии, доцент, докт. мед. наук.

**Kozlova I. V.** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department Therapy chair of Pediatric and Stomatological, Professor, Doctor of Medical sciences;

**Lekareva L. I.** Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Candidate of Medical Sciences;

**Byikova A. P.** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Postgraduate;

**Myalina Ju. N.** Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Candidate of Medical Sciences;

**Ostrovskaja L. Ju.** Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of therapeutic dentistry, Doctor of Medical sciences.

### Резюме

В обзоре рассмотрены эпидемиология, патогенез, факторы риска, классификация, клинические проявления кандидоза желудочно-кишечного тракта, диагностика и методы терапии

**Ключевые слова:** кандидоз желудочно-кишечного тракта, глубокие микозы, диагностика, антимикотики.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 40–46

### Summary

This review covers the epidemiology, pathogenesis, risk factors, classification, clinical manifestations of candidiasis gastrointestinal, diagnosis and therapies.

**Keywords:** candidiasis of the gastrointestinal tract, deep mycosis, diagnosis, antimycotics

Exsperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 40–46



Заболееваемость микозами ежегодно растет в связи с распространением иммунодефицитных состояний. [1] Большинство болезнетворных грибов, в том числе и грибы рода *Candida*, относится к 4 группе патогенности — условно-патогенным. Возбудители кандидоза — грибы рода *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. Glabrata*, *C. krusei*, принадлежат к отделу Ascomycota, порядку Saccharomycetales, семейству Saccharomycetaceae [2]. Это дрожжевые грибы, существующие преимущественно в форме почкующихся клеток, многие виды образуют псевдомицелий. *C. albicans* — единственный в роде *Candida* вид, способный к образованию истинного мицелия и хламидоконидий. Виды идентифицируют по спектру усваиваемых (ауксанограмма) и сбраживаемых (зимограмма) сахаров [3].

Наиболее распространены в организме *C. albicans*, которые колонизируют ротовую полость и кишечник здоровых лиц (100% в 82% соответственно). Частота встречаемости дрожжеподобных грибов рода *Candida* в тонкой кишке здоровых лиц 50–54%, в толстой кишке — 55–70%, в фекалиях 65–70%. [4] К факторам риска развития кандидоза желудочно-кишечного тракта относят: острые и хронические заболевания слизистой ротовой полости, болезни ЖКТ (хронические гастриты, ахалазия кардии, ГЭРБ, язвенную болезнь, дивертикулярную болезнь, полипы ЖКТ различной локализации, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая травматизация слизистой оболочки ЖКТ). Риски развития клинически выраженного кандидоза ассоциированы с возрастом и максимальны в период новорожденности, у беременных, у пожилых.

К развитию кандидоза ЖКТ предрасполагают онкологические и гематологические заболевания, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, трансплантационные операции, пребывание в палатах интенсивной терапии, аллергические реакции, длительный прием антибиотиков, цитостатиков, гормонов и других химиопрепаратов, нарушения питания, хроническая алкогольная интоксикация, курение, наркомания. [5]

Патогенез кандидоза ЖКТ патологии определяется соотношением факторов патогенности микроорганизма и снижение резистентности макроорганизма. Выделяют факторы, определяющие патогенность *C. albicans*: изменчивость за счет генетических и регуляторных механизмов: полиморфизм, «феномен переключения»; способность к грибковой адгезии: к фибриногену, ламинину, фибронектину, системе комплемента. Грибковой инвазии способствуют активные протеиназы, фосфолипаза, гиалуронидаза, гемолитический фактор, благодаря которым грибы проникают сквозь защитный гликопротеиновый слой слизистой оболочки ЖКТ [6]. По наличию факторов патогенности *C. albicans* превосходит все прочие виды *Candida*.

Анализ генетических детерминант некоторых штаммов *C. albicans* показал широкую распространённость генов резистентности к препаратам-антимикотикам FLU1, CDR1, MDR1. [7] Также доказано существование 10 генов, секретирующих аспартаг-протеиназы (SAP1–4, SAP6,7, SAP9–10

и др.), наличие в тканях субстрата действия которых во многом определяет «сценарий» прогрессирования заболевания. [8]

Неспецифическая резистентность ЖКТ представлена в основном иммунной системой, ассоциированной с кишечником. Интраэпителиальные лимфоциты, препятствующие проникновению *Candida* через lamina propria и агрегации в пейеровых бляшках, а также В-лимфоциты кишечника, — продуценты секреторных IgA и IgM, которые блокируют способность грибов к адгезии, составляют клеточную часть этой системы. [9] Т-клетки вырабатывают интерферон, усиливают фагоцитоз, активируют Т-цитотоксические лимфоциты. CD<sub>4</sub> и CD<sub>8</sub> участвуют в реакциях местного иммунитета. Фагоцитоз (макрофагальный и нейтрофильный) препятствует диссеминации кандидоза инфекции. Нейтрофилы, благодаря собственной «киллерной» субстанции, через специфический механизм запускают активацию комплемента, который усиливает фагоцитоз. [10] У ВИЧ-пациентов и пациентов с нейтропенией фагоцитоз подавлен, поэтому местная грибковая инвазия и ее диссеминация наступают стремительно. [11] Защитными факторами, препятствующими проникновению грибов *Candida*, становятся также физиологически протекающие процессы в ЖКТ: полноценная регенерация эпителиоцитов, кислотно-ферментативный барьер, достаточная перистальтическая активность. [12] Значительную роль, снижающую неспецифическую резистентность, играет длительная кислотосупрессия в желудке; в этих условиях появляются вегетирующие формы *Candida* активирует патогенные свойства, образуется псевдомицелий или мицелий, повреждающий слизистую оболочку. Лекарственно-индуцированная кислотосупрессия характерна для пациентов с ГЭРБ, пищеводом Баррета, для пожилых и полиморбидных пациентов, длительно получающих аспирин и НПВП. [13] Для ВИЧ-инфицированных также типична гипоацидность; попадающие с пищей грибы *Candida* могут вызывать кандидоз желудка, в то время как у людей с неизменным иммунитетом эта локализация встречается редко. [10]

Облигатные представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (аэробные лактобациллы, анаэробные бифидум-бактерии, нормальная кишечная палочка и др.) также играют защитную роль, снижают способность грибов рода *Candida* к инактивации лизоцима и образованию биопленки. Лактобациллы содержат вещество S-PT84, которое приводит к гибели грибов рода *Candida*. [14] Применение антибиотиков, в том числе в схемах эрадикации *H. Pylori*, негативно влияет на биоценоз, «обнажая» рецепторы для адгезии грибов на слизистой оболочке желудка. [15]

Кандидоз ЖКТ характеризуется тем, что поражению подвергается чаще всего многослойный плоский эпителий полости рта и пищевода, реже однослойный цилиндрический эпителий кишечника. В «верхних отделах» ЖКТ происходит инвазия грибов *Candida*, а в «нижних отделах» — колонизация. При этом в кишечнике, даже на стадии адгезии, могут наблюдаться клинические проявления неинвазивного кандидоза. [16]



2016

В клинической практике оптимальной является классификация кандидоза по локализации и уровню (глубине) поражения. [4] Кандидоз ЖКТ относят к глубоким микозам и выделяют перечисленные ниже локализации.

I. Орофарингеальный кандидоз:

- кандидоз полости рта у новорожденных;
- псевдомембранозный кандидоз;
- атрофический кандидоз полости рта (чаще у пожилых);
- эритематозный кандидоз (новая форма);
- срединный ромбовидный глоссит;
- лейкоплакия, ассоциированная с кандидозом;
- ангулярный кандидозный хейлит;
- кандидозный гингивит (изолированно встречается редко).

II. Кандидозный эзофагит:

- без эрозий;
- с эрозиями.

III. Кандидоз желудка:

- эрозивно-фибринозный грибковый гастрит (диффузный);
- вторичный кандидоз на фоне язвенной болезни.

IV. Кандидоз кишечника:

- псевдомембранозный колит;
- коллагеновый колит;
- лимфоцитарный колит;

V. Кандидозный проктосигмоидит;

VI. Периаанальный кандидоз;

VII. Секреторная диарея, ассоциированная с кандидозом.

Клинические проявления кандидоза ЖКТ зависят от локализации процесса.

Кандидозный стоматит новорожденных — распространенное заболевание. В первые дни после рождения слизистые оболочки ребенка устойчивы к грибам. Однако постепенно недостаточная секреция IgA и снижение антимикробного иммунитета, переданного от матери, приводят к высокой заболеваемости детей первых месяцев жизни. Патогномоничный синдром — белые творожистые налеты на слизистой полости рта. [17] У взрослых наиболее часто кандидоз ротовой полости ассоциирован с хроническим пародондитом. В 69% случаев в пародонтальных карманах персистируют грибы вида *C. albicans*. [18] Хронический кандидозный пародонтит, ассоциированный с *Candida spp.*, развивается на фоне хронических заболеваний органов пищеварения, ЛОР-органов или бронхолегочной патологии, требующей приема ингаляционных глюкокортикостероидов, и чаще у курящих пациентов. Клинические проявления кандидоза ассоциированного пародонтита неспецифичны: сухость во рту, зуд, кровоточивость десен, патологическая подвижность зубов. [19] Кандидоз полости рта ассоциирован также с ношением протезов: большое количество грибов скапливается в щечных складках на фоне хронического точечного воспаления слизистой; инвазия, как правило, отсутствует. Хронический пародонтит, ассоциированный с *Candida spp.*, характеризуется глубокими нарушениями местной иммунной защиты десны, дисбалансом цитокинов в ротовой жидкости. [20]

Кандидоз пищевода встречается у 1–2% пациентов общетерапевтического профиля, у 5–10% пациентов с сахарным диабетом 1 типа, у 15–30% пациентов с ВИЧ в стадии СПИД. [21] Экспертами ВОЗ кандидоз пищевода внесен в перечень ВИЧ-индикаторных заболеваний. [22] Часто кандидоз протекает латентно, выявляется случайно при «сплошных» исследованиях населения. Иногда пациенты отмечают боль и дискомфорт при прохождении твердой и жидкой пищи, дисфагию, гиперсаливацию. Согласно опубликованным исследованиям выявлены изменения местного иммунитета и общего иммунного статуса у пациентов с рецидивирующим кандидозом пищевода. [23] Эндоскопические признаки кандидоза пищевода условно можно разделить на катаральный, фибринозный и фибринозно-эрозивный эзофагит. Катаральный эзофагит обнаруживается наиболее часто и характеризуется диффузной гиперемией различной степени (от слабовыраженной до яркой), умеренным отеком слизистой оболочки пищевода. Характерна контактная кровоточивость с образованием нежного, белесоватого «паутинообразного» налета. Фибринозный (псевдомембранозный) эзофагит протекает с бело-серыми или бело-желтыми рыхлыми налетами в виде округлых бляшек диаметром от 1 до 5 мм, выступающих над гиперемизированной и отеочной слизистой. Типична контактная ранимость и гиперемия слизистой оболочки. Фибринозно-эрозивный эзофагит протекает с образованием грязно-серых «бахромчатых» налетов в виде «лент», расположенных на гребне продольных складок пищевода. При инструментальном отделении налетов обнажается эрозивная слизистая оболочка. Эрозии могут быть округлой или линейной формы, размерами от 0,1 до 0,4 см. Слизистая оболочка пищевода крайне ранима, отечна и гиперемизована. Выраженные изменения слизистой оболочки иногда препятствуют полноценному эндоскопическому осмотру пищевода в связи с риском кровотечения, болями и беспокойством пациента. Нередко определяют стеноз пищевода, вызванный отеком. [24]

Показаниями для целенаправленной диагностики кандидоза пищевода являются: принадлежность пациента к группе риска, симптомы эзофагита, верифицированный кандидоз других локализаций (например, орофарингеальный, урогенитальный, диссеминированный).

Кандидоз пищевода, даже протекающий субклинически, опасен своими осложнениями: стриктурой, кровотечением, перфорацией и диссеминацией. Стриктуры пищевода отмечают у 8–9% пациентов с кандидозным эзофагитом. Чаще они локализованы в верхней или средней трети грудного отдела пищевода и вызывают перманентную дисфагию, одинофагию. [25] Частым осложнением кандидоза является кровотечение. Такое occultное кровотечение приводит к хронической анемии. При фоновой цитопении кровотечение может развиваться стремительно (нередко наблюдается рвота алой кровью и псевдомембранозными массами) и приводить к геморрагическому шоку.

Кандидоз желудка возникает вторично на фоне длительного лечения ГЭРБ и язвенной болезни.

В биоптатах гастродуоденальных язв в 17–30% случаев находят дрожжеподобные грибы. [4] Для данной локализации характерны чувство тяжести и переполнения в подложечной области, приступообразные или постоянные боли в животе, тошнота, изжога после еды; отрыжка, после еды или натощак; повторная рвота, сначала содержимым желудка с кислым запахом и вкусом, затем слизью, иногда зеленоватой или желтой, горькой на вкус (желчь), возможно появление в рвотных массах прожилок алой крови. Типична гиперсальвация; иногда пациентов беспокоит сухость во рту (после нескольких приступов рвоты из-за обезвоживания). Общая симптоматика включает выраженную общую слабость, головокружение, головную боль, потливость, повышение температуры, снижение артериального давления, тахикардию.

Длительная секретолитическая терапия способствует колонизации грибов на слизистой, с последующей инвазией, особенно в зонах дефекта (язвы, эрозии), что замедляет репарацию, способствует появлению упорного болевого синдрома, иногда отмечается кровоточивость язвы. Критериями кандидоза желудка являются признаки фибринозно-эрозивного гастрита, при фокальном кандидозе определяется язва желудка больших размеров, склонная к кровотечению, рефрактерная к традиционному лечению. [26] Главным диагностическим инструментом остается морфологическое определение грибов *Candida* в тканях, взятых с края язвы желудка. [27]

Кандидозное поражение кишечника в зависимости от уровня поражения клинически проявляется различными симптомами. [1]

Для диффузного инвазивного кандидоза кишечника типичны боли спастического характера, метеоризм, патологических примеси в стуле (кровь и слизь); нередко имеются признаки системного кандидоза с поражением слизистых оболочек полости рта, гениталий. При инвазивном кандидозе прямой кишки могут отмечаться боли, тенезмы, патологические примеси в кале. В ряде случаев этому сопутствуют явления перианального кандидодерматита. При эндоскопическом исследовании выявляются изменения по типу фибринозно-язвенного колита.

Для неинвазивного кандидоза кишечника характерны неоформленный стул, метеоризм, дискомфорт в животе, с положительной клинико-лабораторной динамикой при лечении антимикотическими препаратами.

Кандидоз кишечника нередко сопровождается субфебрильной температурой.

Среди осложнений данной локализации кандидоза выделяют кишечную перфорацию, пентрацию язв в окружающие органы, кровотечения, генерализации с поражением паренхиматозных органов и развитием грибкового сепсиса. [28] Грибковому поражению паренхиматозных органов (печень, поджелудочная железа и др.) часто сопутствует нейтропения (менее 500 нейтрофилов в мм<sup>3</sup> крови), которая типична для IV стадии ВИЧ-инфекции. Кандидозу билиарной системы способствуют фоновые и предшествующие лямблиоз, описторхоз и другие гельминтозы протозоозы. [10]

Анализ факторов риска, патогномоничных клинических и эндоскопических симптомов играют важную роль в своевременной диагностике заболевания.

Этиологическая диагностика кандидоза предполагает выделение главного (более 80% всех случаев) возбудителя — *C. albicans*. С этой целью проводят проростковую пробу, выявляющую способность *C. albicans* образовывать зачатки истинных гиф на среде с сывороткой в течение 3 часов, а также тесты быстрой идентификации методом иммуноферментного сенсора. [29] Идентификация других видов грибов ведется преимущественно по спектру усваиваемых сахаров с применением специальных тест-систем. [30]

Лабораторное подтверждение грибкового заболевания ЖКТ проводится при микроскопии и/или культуральном исследовании смывов со слизистых оболочек полости рта и пищевода, содержимого желудка и кишечника, патологических «пленок», а также в стерильных жидкостях (спинномозговой, лаважной, перитонеальной). Высокоинформативно обнаружение грибов морфологическим методом при кишечном кандидозе (нередко по типу гранулем с некрозом). Выделение *Candida* из крови позволяет поставить диагноз генерализованного кандидоза только в сочетании с соответствующей клинической симптоматикой. При этом особенно информативно повторное обнаружение *Candida* в крови. [28] Количественная оценка инвазии в биосубстратах должна проводиться в сопоставлении с клинической симптоматикой, с учетом наличия фоновых заболеваний, микст-инфекции (обнаружение единичных колоний *C. albicans* у иммунокомпетентных лиц не является абсолютным диагностическим тестом). Культуральное исследование биоматериалов с определением вида возбудителя становится необходимым при рецидивировании течения кандидоза, при резистентности к антимикотической терапии. [31]

В кале определяют количество колоний; диагностически значимый показатель — 10<sup>5</sup> КОЕ и более. [32] Эти показатели снижены у иммуносупрессированных лиц, при нейтропении у больных СПИДом, у пациентов в отделениях интенсивной терапии. При неинвазивном кишечном кандидозе в качестве стандарта диагностики используются следующий критерий: определяют рост свыше 1000 КОЕ/г *Candida* spp. при посеве кишечного содержимого, взятого в стерильных условиях, в сочетании с явлениями кишечной диспепсии и положительной клинико-лабораторной динамикой при лечении антимикотическими препаратами. [10]

Гистологическое (окраска по Гомори–Грокоту, ШИК-реакция) и цитологическое (окраска по Романовскому–Гимзе) исследования биоптатов позволяют обнаружить тканевые формы грибов. Мицелий и псевдомицелий — подтверждение инвазивной формы грибковой инфекции ЖКТ. Обнаружение псевдомицелия является «золотым стандартом» диагностики кандидоза слизистых оболочек (мазки-отпечатки слизистой оболочки или мазки-отпечатки из дна язвы). [33]

Иммунологическая диагностика при диссеминированном кандидозе включает определение

2016

маннанового антигена в крови (латекс-агглютинация). В последние годы в диагностике глубокого кандидоза используется также газожиждкостная хроматография, определяющая компоненты клеточной стенки грибов D-маннозу и арабинитол. [29] Полимеразная цепная реакция (ПЦР) имеет применение в диагностике глубоких форм микоза. При кандидозе пищевода и кишечника данные методы пока не достигли необходимой точности. При кандидозе кишечника они используются, как правило, для выявления пациентов с вероятными инвазивными микозами. Перспективными являются иммуноферментный анализ фекальных антигенов, ПЦР и генетическое тестирование.

Эндоскопическое исследование для выявления кандидозного поражения пищевода показано в случаях, когда пациент входит в группу риска, имеются клинические признаки эзофагита или диагностирован доказанный кандидоз другой локализации. [34] При эзофагогастродуоденоскопии обращают внимание на гиперемиию и изъязвления слизистой, наличие белых налетов и «пленок», скопление слизи, сужение просвета пищевода. При этом обязателен забор материала для этиологической диагностики. Информативность исследования налетов выше, чем биоптатов (95% по сравнению с 39%). [11] Информативны также видеоэндоскопические исследования с высоким разрешением. Эндоскопическая спектроскопия и флюоресцентная эндоскопия позволяют четко разграничить неизменные и патологические участки слизистой. [35]

Однако инвазивные манипуляции при воспаленной слизистой ЖКТ могут способствовать грибковой и бактериальной диссеминации, а иногда приводить к перфорации полого органа. Эндоскопическая ультрасонография с доплеровским картированием, контрастным усилением тканевых и сосудистых структур позволяет детально дифференцировать все слои стенки пищеварительного тракта. Из перспективных неинвазивных методов можно выделить виртуальную эндоскопию, позволяющую получить трехмерное изображение, и магнитно-резонансное исследование.

Колоноскопия используется для диагностики кандидоза кишечника.

Дифференциальная диагностика при кандидозе ЖКТ широка. Чаще всего необходимо проводить дифференциальный диагноз кандидоза пищевода с ГЭРБ. [36] Ведущими методами в дифференциальной диагностике данных заболеваний являются микробиологические исследования с выявлением и культивированием возбудителя. Также важны морфологические критерии. При ГЭРБ, в отличие от кандидоза пищевода, при морфологическом исследовании выявляют утолщение пласта, баллонную дистрофию клеток эпителия, акантолитические разрастания эпителия, увеличение длины соединительнотканых сосочков.

Кандидоз пищевода также необходимо дифференцировать с пищеводом Баррета. [37] Основным методом для дифференциации этих двух патологических процессов является эзофагобиопсия. Для пищевода Баррета характерно выявление при морфологическом исследовании длинных и коротких

«языков» тонкокишечной метаплазии в дистальных отделах пищевода. [38]

Кандидоз пищевода дифференцируют также с красным плоским лишаем. Эндоскопические признаки данного процесса следующие: акантоз, умеренный гиперкератоз, неравномерное утолщение слизистой. В сосочковом слое собственной пластинки слизистой — воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов. Для герпетического поражения пищевода, с которым также проводят дифференциальную диагностику, характерно внутриэпителиальное образование пузыря в результате акантолиза в нижних отделах шиповатого слоя. Поверхность после разрыва пузыря выстлана преимущественно клетками Тцанка. [33]

Методом выбора в дифференциальной диагностике кандидоза желудка и гастрита другой этиологии является гистологическое исследование гастробиоптатов, а также микроскопия для выявления возможного возбудителя. [39]

Дифференциальную диагностику кишечного кандидоза чаще всего проводят с псевдомембранозным колитом, вызываемым *Clostridium difficile*, на фоне длительного приема антибиотиков и других препаратов, способствующих нарушению микробиоценоза кишечника. *Clostridium difficile* вырабатывают два вида токсинов — А и В с высокой цитотоксичной активностью, которые и являются основными этиологическими факторами болезни. [40] Псевдомембранозный колит протекает с болями в животе, метеоризмом, жидким частым стулом с примесью слизи, кровь в кале не характерна. Диагностический признак патологии — выявление клостридиальных токсинов в кале. При эндоскопии также имеются патогномичные симптомы: фибриновые бляшки желтовато-белого цвета, покрывающие язвы кишечника; бляшки могут сливаться, образуя псевдомембранозные поля.

Лечение кандидоза ЖКТ должно быть комплексным. Из немедикаментозных методов рекомендуются рациональное питание и отказ от вредных привычек. Назначаются средства, направленные на устранение факторов риска кандидоза, проводится лечение фоновых и сопутствующих заболеваний.

Этиотропными являются противогрибковые препараты: полиеновые антимикотики и триазолы. Полиены представлены в основном инъекционными формами, к ним относят следующие препараты: амфотерицин В (амфоглюкамин), липидный комплекс АмфОВ (амфолип), липосомальный Амфо В (амбизом), коллоидная дисперсия Амфо В (амфоцил). Также к этой группе антимикотиков относят нистатин, леворин и натамицин (Пимафуцин) представленные таблетированными формами и суппозиториями. [41] При пероральном приеме препараты плохо всасываются, поэтому для лечения глубоких и диссеминированных форм кандидоза не эффективны, однако являются препаратами выбора для лечения кандидоза кишечника. В последнее время разработаны новые малотоксичные липосомальные формы полиеновых антибиотиков для внутривенного введения — липосомальный амфотерицин В («амбизом»), липосомальный нистатин («ниотран»). [42]

Другая группа препаратов — триазолы, среди которых наиболее популярны в клинической практике флуконазол (дифлюкан), итраконазол (орунгал), кетоконазол (низорал), вориконазол (вифенд), изавуконазол, позаконазол (ноксафил). На стадии клинических испытаний находятся равуконазол, альбаконазол. Разные виды *Candida* чувствительны неодинаково. *C. krusei*, *C. glabrata* исходно устойчивы к флуконазолу. При ВИЧ-инфекции у *C. albicans* развивается приобретенная устойчивость к флуконазолу. [43]

Новой группой противогрибковых препаратов являются эхинокандины, первый антимикотик из этой группы — капсофунгин. На стадии клинических испытаний выявлена его высокая эффективность в лечении микозов, в том числе инвазивного кандидоза. [44]

В стадии разработки находятся препараты хитозанового ряда: хитозан и его производные — биогенные полимеры, получаемые из хитина методом щелочного дезацетилирования и состоящие из остатков глюкозамина и ацетилглюкозамина. Препараты данной группы демонстрируют в клинических исследованиях высокую эффективность в отношении грибов рода *Candida*. В субингибирующих концентрациях данные препараты подавляют образование грибом мицелиальных структур. [45]

Антигрибковой активностью против флуконазол-устойчивых штаммов *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis* обладает лактоферрин (в комплексе с флуконазолом). Также к этой группе можно отнести погостон (РО), который является изолятом *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth (находится в стадии клинических испытаний). [46].

Препаратом выбора для лечения кандидоза пищевода является флуконазол 100–200 мг/сут, назначаемый перорально или внутривенно в течение 2–4 нед. Как средство лечения этот препарат превосходит по эффективности кетоконазол, итраконазол в капсулах из-за непостоянной абсорбции последних. [24] По данным ряда исследований, изавуконазол по эффективности не уступает флуконазолу. [47] Применение нерезорбируемых антимикотиков неэффективно. Лишь в случаях непереносимости флуконазола или резистентности возбудителя (чаще это *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*) назначают препараты второй линии. К ним относятся: итраконазол в растворе для перорального применения 200–400 мг/сут;

кетоконазол 200–400 мг/сут; амфотерицин В 0,3–0,7 мг/кг/сут; каспофунгин внутривенно 70 мг/сут в первый день, а затем 50 мг/сут внутривенно в одно введение; вориконазол внутривенно 6 мг/кг/сут каждые 12 часов в первый день, а затем 4 мг/кг/сут каждые 12 часов; 6) позаконазол по 400 мг (10 мл суспензии) 2 раза в день внутрь во время еды. У больных с выраженной одиодисфагией используется парентеральная терапия.

Препаратом выбора при диффузном и фокальном кандидозе желудка остается флуконазол в дозе 200 мг/сут на 10–14 дней.

Лечение кандидоза кишечника проводится неадсорбирующимися антимикотиками: леворин, нистатин и натамицин (Пимафуцин). Среди нежелательных эффектов терапии — диспепсические явления, аллергия, токсический гепатит. К натамицину чувствительны большинство патогенных дрожжевых грибов, в наибольшей степени *Candida albicans*. Пимафуцин обладает более высокой эффективностью по сравнению с нистатином. Случаев резистентности к натамицину в клинической практике не встречалось; при многократном применении этого препарата минимальная подавляющая концентрация его в отношении *C. albicans* не меняется. Пимафуцин в таблетках действует только в просвете кишечника, практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Лечение кишечного кандидоза проводят нистатином или натамицином в дозе 200–400 мг в сутки, курс 7–10 дней. [28] При системном кандидозе эти препараты используются в той же дозе при одновременном назначении местнодействующего противогрибкового средства. В тяжелых случаях к комплексной терапии добавляются препараты с системным действием.

Основным в профилактике кандидоза органов ЖКТ является назначение средств, направленных на устранение факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза, проводится лечение фоновых и сопутствующих заболеваний. Для профилактики у пациентов из групп риска используются антимикотические средства: флуконазол в дозе 100 мг в сутки или 200 мг еженедельно. Продолжительность терапии индивидуальна.

Таким образом, в условиях пандемии дерматологических и глубоких микозов необходимо уже на доклиническом этапе выявлять заболевание и персонализировать лечение пациентов.

## Литература

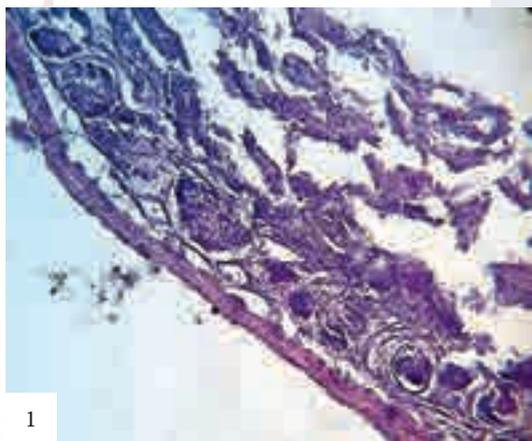
1. Златкина А. Р., Исаков В. А., Иваников И. О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2001; 6: 33–38.
2. Елинов Н. П. Новое в таксономии *Candida* Species (лекция). Проблемы медицинской микологии 2010; 12(3): 3–9.
3. Левончук Е. А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта. Современная стоматология 2006; 3: 27–32.
4. Бутова С. А. Современные представления о кандидозе пищеварительного тракта. Успехи медицинской микологии 2006; 8: 113–116.
5. Бутова С. А. Комплексный подход к терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта. Российский медицинский журнал 2015; № 13. С. 760–762.
6. Капустина О. А., Карташова О. Л. Факторы патогенности грибов рода *Candida* и возможность их регуляции эфирными маслами. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН 2013; 1: 1–10.
7. Капустина О. А., Карташова О. Л., Пашинин Н. С., Нургалиева Р. М. Чувствительность к противогрибковым препаратам грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов тела человека. Современные наукоемкие технологии 2010; 2: 94–95.



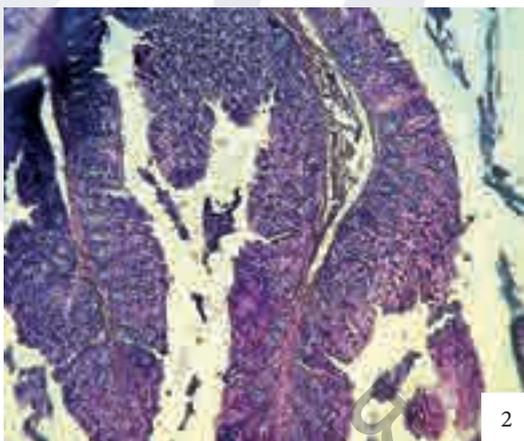
8. Чеботарь И. В. Аспаргат протеазы грибов рода *Candida* — потенциальная мишень для антивирусной терапии. Клиническая дерматология и венерология 2012; 1: 33–38.
9. Лазарева Т. С., Жвания Ф. Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора, иммунитет. Педиатрическая фармакология 2009; 6(1): 46–50.
10. Бурова С. А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта. Лечащий врач 2005; 6: 64–71.
11. Чернеховская Н. Е., Бурова С. А. Актуальность эндоскопической диагностики кандидоза пищевода. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2009; 2: 35–38.
12. Шевяков М. А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта (лекция). Проблемы медицинской микологии 2000; 2: 6–10.
13. David C. Metz. Long-term Use of Proton-Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterol Hepatol (NY) 2008; 4(5): 322–325.
14. Hayama K, Ishijima S, Ono Y, Izumo T et al. Protective activity of S-PT84, a heat-killed preparation of *Lactobacillus pentosus*, against oral and gastric candidiasis in an experimental murine model. Med Mycol J 2014; 55(3): 123–129.
15. Bouhnik J, Rambaut JC, Buts JP et al. Microflora and diarrhea: antibiotic-associated diarrhea. Gut Microflora 2006. P. 181–197.
16. Yan L, Yang C, Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. Microbiol Res 2013; 168(7): 389–395.
17. Singh A, Verma R, Murari A, Ashutosh A. Oral candidiasis: An overview. Oral Maxillofac Pathol 2014; 18(Suppl 1): 81–85.
18. Urzúa B, Hermosilla G, Gamonal J, Morales-Bozo I et al. Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis. *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* colonize the periodontal pockets. Med Mycol 2008; 46: 783–793.
19. McManus BA, Maguire R, Phillipa J et al. Enrichment of Multilocus Sequence Typing Clade 1 with Oral *Candida albicans* Isolates in Patients with Untreated Periodontitis. Clin Microbiol 2012; 50(10): 3335–3344.
20. Бейбулатов Г. Д., Островская Л. Ю., Лепилин А. В. Факторы, влияющие на развитие кандидоза ассоциированного пародонтита. Российский стоматологический журнал 2014; 4: 36–38.
21. Yoo SS, Lee WH, Ha J et al. The prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening. Korean J Gastroenterol 2007; 50(5): 306–312.
22. Thoden J. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies. Infection 2013; 41(Suppl 2): 91–115.
23. Фролова Е. В., Мелехина Ю. Э., Учеваткина А. Е. с соавт. Характер изменений иммунного ответа при рецидивирующем кандидозе пищевода у ВИЧ-негативных больных. Аллергология и иммунология 2010; 11(4): 300–304.
24. Шевяков М. А. Диагностика и лечение кандидоза пищевода. Фарматека 2005; 7 (102): 58–63.
25. Ruiz Pardo J, Martínez de Haro LF, Ortiz Escandell et al. Aphagia due to esophageal candidiasis in an immunocompetent patient. Cir Esp 2015; 93(1): 42.
26. Minoli G, Terruzzi V, Butti G et al. Gastric candidiasis: an endoscopic and histological study in 26 patients. Gastrointest Endosc 1982; 28: 59–61.
27. FI Ukekwe, C Nwajiobi, MO Agbo et al. Candidiasis, A Rare Cause of Gastric Perforation: A Case Report and Review of Literature. Ann Med Health Sci Res 2015; 5(4): 314–316.
28. Шульпекова, Ю. О. Кандидоз кишечника. РМЖ. Болезни органов пищеварения 2002; 1: 25–29.
29. Масюкова С. А., Устинов М. В., Ильина И. В. Глубокий кандидоз — актуальность и перспективы проблемы. Русский медицинский журнал 2004; 12(4): 189–195.
30. Рауш Е. Р., Васильева Н. В., Сидоренко С. В. с соавт. Идентификация *Candida* spp. с помощью Maldi-tof масс-спектрометрии. Проблемы медицинской микологии 2013; 15(2): 115.
31. Пинегина О. Н., Рауш Е. Р., Васильева Н. В. Определение чувствительности к антимикотикам *Candida* Spp. в составе биопленок. Проблемы медицинской микологии 2014; 16(4): 46–48.
32. Danna P. L., Urban C., Bellin E., Rahal J. J. Role of *Candida* in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly in patients. Lancet 1991; 337: 511–514.
33. Шевяков М. А., Авдеенко Ю. Л., Бурыгина Е. В. с соавт. «Белые налеты» в пищеводе. Диагностика кандидоза, включая дифференциальную. Проблемы медицинской микологии 2013; 15(2): 25–27.
34. Шевяков М. А. Кандидоз пищевода: диагностика и современный выбор лечения. Лечащий врач 2008; 9: 45–50.
35. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Гастроэнтерология XXI века. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2000; 17: 3–10.
36. Евсютина Ю. В., Трухманов А. С. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2014; 5: 4–9.
37. Van den Boogert J., van den Hillegersberg R., de Bruin R. W. F. et al. Barrett's Oesophagus: Pathophysiology Diagnosis and Management. Scand. J. Gastroenterol 1998; 33: 349–453.
38. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. Пищевод Баррета. Москва: ШИКО, 2011; Том 1: 608.
39. В В SCOTT AND D JENKINS Gastro-oesophageal candidiasis. Gut 1982; 23: 137–139
40. Муляр Н. Ф., Верещагина С. А., Фадеева Т. В. с соавт. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012; 5(87): 72–75.
41. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Москва: Бином. 2008: 480.
42. Ивонин А. Г., Пименов Е. В., Оборин В. А. с соавт. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы. Известия Коми научного центра УрО РАН 2012; 1(9): 46–55.
43. Сербин А. Г., Леонтьев Д. В., Россихин В. В. Медицинская микология с основами микотоксикологии. Харьков: Колорит, 2010: 72–98с.
44. Климко Н. Н., Колбин А. С., Чузунов А. О. с соавт. Эффективность и безопасность использования каспофунгина у детей с инвазивными микозами. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2006; 8(2): 193–200.
45. Куликов С. Н., Шакирова Д. Р., Тихонов В. Е. с соавт. Антимикотическая активность хитозана и его производных в отношении *Candida albicans*. Проблемы медицинской микологии 2012; 14(4): 50–53.
46. Li YC, Liang HC, Chen HM et al. Anti-*Candida albicans* activity and pharmacokinetics of pogostone isolated from *Pogostemonis Herba*. Phytomedicine 2012; 20(1): 77–83.
47. Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Three Dosing Regimens of Isavuconazole Compared With Fluconazole in Patients with Uncomplicated Esophageal Candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(3): 1671–9.

К статье

Кишечная недостаточность и транслокация иерсиний псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) при развитии экспериментальной генерализованной инфекции (стр. 24–31)



1



2

**Рисунок**  
Микропрепарат стенки тонкой кишки:  
1 — при развившемся псевдотуберкулезе;  
2 — при купировании инфекционного процесса метаболитами лактобацилл (увеличение  $\times 200$ , окраска гематоксилином Эрлиха и эозином)

К статье

Критерии диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки (стр. 47–50).



a



б

**Рисунок 1.**  
Пациентка А. 69 лет.  
Иллюстрация новообразования проксимальной части поперечно-ободочной кишки (эндофото): зубчатая аденокарцинома толстой кишки (эндоскопический осмотр в белом свете):  
а — утолщенная складка;  
б — экзофитная опухоль;  
в — II-О тип ямочного рисунка по периферии образования

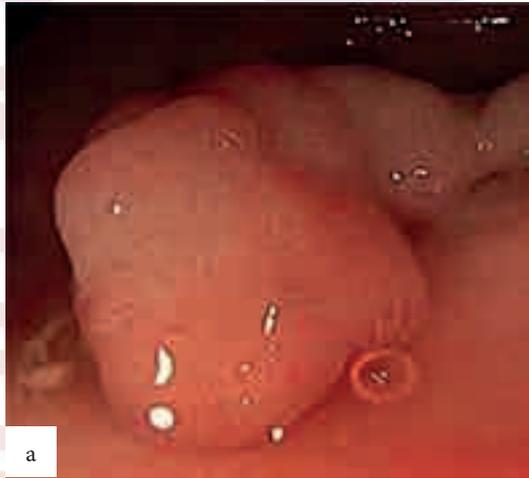


в



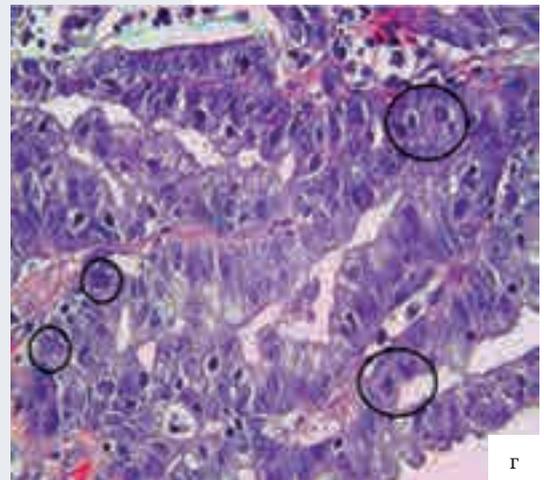
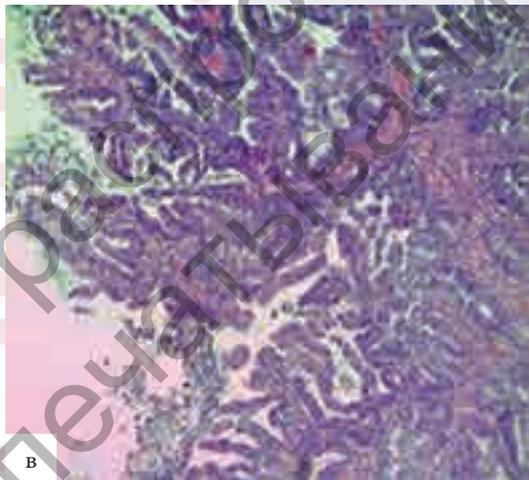
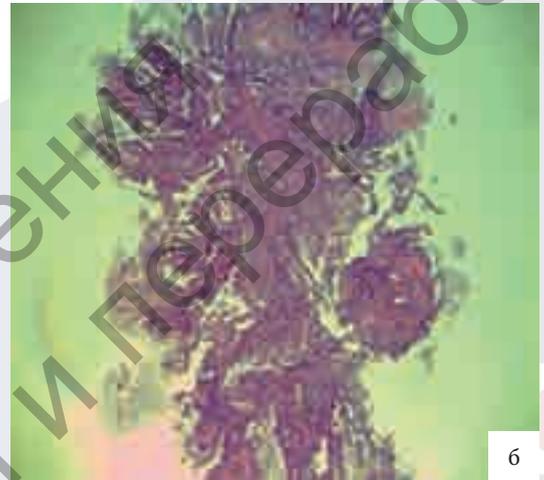
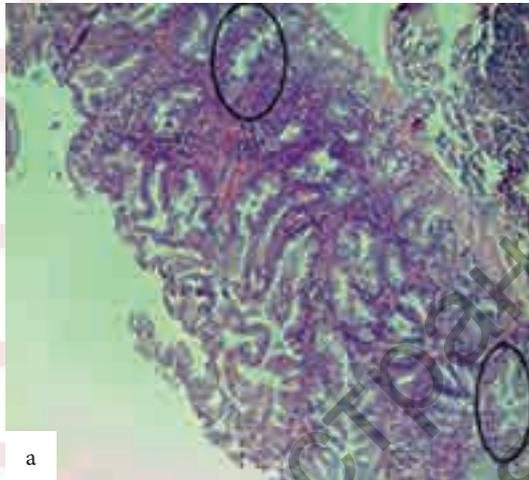
**Рисунок 2.**

То же наблюдение. Иллюстрация полиповидного образования сигмовидной кишки (эндософото): а — эндоскопический осмотр в белом свете, б — осмотр в режиме NBI+DF



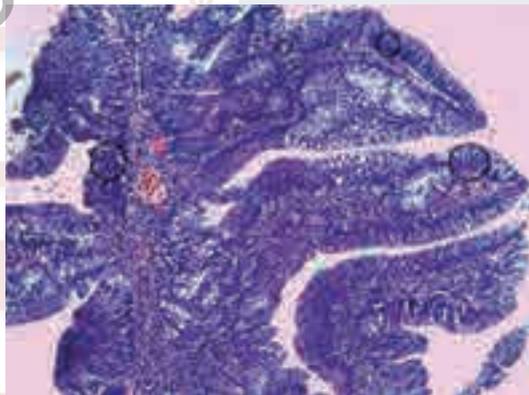
**Рисунок 3.**

То же наблюдение. Зубчатая аденокарцинома толстой кишки (микрофото). Морфологические признаки: а — прилегающая к опухоли слизистая оболочка толстой кишки с зубчатым рельефом эпителия крипт (×10), б — папиллярная опухоль, малое увеличение (×5), в — сформированные истинные и псевдопапиллярные структуры, формирующие криволинейные фигуры (×20), г — выраженный ядерный полиморфизм с наличием ядерных вclusions и большого количества митозов (×20).



**Рисунок 4.**

То же наблюдение. Тубуло-ворсинчатая аденома с фокусами тяжелой дисплазии эпителия (микрофото, ×10). Морфологические признаки: железы тубулярного/виллезного строения, состоящие из клеток с гиперхромными вытянутыми ядрами с участками потери ориентации к базальной мембране.





## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЗУБЧАТОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ \*

Нечипай А. М., Шишин К. В., Зобнина М. В., Черкасова Л. М., Кривопусков В. А.  
ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ,  
ГБУЗ МКНЦ ДЗМ г. Москвы  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России  
ГКБ № 57

\* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

## SERRATED COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Nechipay A. M., Shishin K. V., Zobnina M. V., Cherkasova L. M., Krivopuskov V. A.  
Polyclinic № 1 of the Business Administration for the President of the Russian Federation  
Moscow Clinical Research Center  
Russian Medical Academy of Postgraduate Education  
Municipal Hospital № 57

**Андрей Михайлович Нечипай** — д.м.н., проф., зав. кафедрой эндоскопии, ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

**Шишин Кирилл Вячеславович** — д.м.н., зав. отделением оперативной эндоскопии, ГБУЗ МКНЦ ДЗМ г. Москвы

**Зобнина Мария Владимировна** — врач-эндоскопист, ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ,

**Черкасова Лилия Михайловна** — зав. отделением эндоскопических методов диагностики и лечения, ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ

**Кривопусков Василий Александрович** — врач-патоморфолог, ГКБ № 57

**Зобнина Мария Владимировна**  
Zobnina Maria V.  
dudka-m@mail.ru

## Резюме

**Цель:** Описать клинический случай эндоскопической диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки. Показать основные морфологические и генетические характеристики опухолей данного типа, определить тактику ведения пациентов с данной патологией.

**Заключение:** С 2010 года зубчатые неоплазии по праву относятся к предопухолевым изменениям. В 10–15% случаев они являются предшественниками спорадического колоректального рака (КРР), развивающегося по альтернативному — зубчатому пути. Данный тип опухоли получил название — зубчатая аденокарцинома. Злокачественные образования, возникающие на фоне зубчатых неоплазий, имеют определенные микроскопические и генетические признаки, что позволяет провести их дифференциальную диагностику с КРР, который развивается в результате малигнизации типичных аденом. Зубчатые аденокарциномы, в отличие от типичного КРР, характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), имеют положительный CIMP фенотип (CpG island methylator phenotype, CIMP+), наличие последнего позволяет провести дифференциальную диагностику с опухолями при синдроме Линча. Присутствие в опухоли микросателлитной нестабильности ассоциировано с целым рядом клинически значимых признаков. КРР с микросателлитной нестабильностью имеет относительно благоприятный прогноз, так как высокая частота соматических мутаций способствует иммуногенности опухоли. Кроме того, данный тип образований чаще отвечает на терапию с применением фторпиримидинов, ввиду того, что характеризуется сниженной способностью к компенсации повреждений ДНК.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, зубчатая аденокарцинома, микросателлитная нестабильность.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 47–50



## Summary

**The aim.** To present a clinical case of serrated colon adenocarcinoma. To demonstrate morphological and genetic features of these tumors and to determine their clinical management.

**Key points.** Described case shows diagnostics of serrated colon adenocarcinoma. A 67-year-old woman presented for colonoscopy because of long constipation besides abdominal pain and distention have appeared recently. Colonoscopy was performed and she was found to have a 3.0x3.0-cm tumor next to hepatic flexure and pedunculated 1.2x0.7 cm polyp in sigmoid colon (type Ip according to Paris classification). Endoscopic biopsies of these lesions were consistent with serrated adenocarcinoma and tubulovillous adenoma with foci of severe dysplasia. Additional diagnostic methods revealed no distant metastases. Patient was underwent right hemicolectomy with D3 lymphodissection, lesion in sigmoid colon was removed using snare with electrocautery. Final pathology revealed no residual tissue in margins and no malignant cells in removed lymph nodes. Genetic diagnostics by PCR found high level of microsatellite instability and positive CpG island methylator phenotype (CIMP+) in tumor tissue.

**Conclusions.** According to WHO classification serrated lesion are considered to have malignant potential. They serve as the precursors for approximately 10% to 15% of sporadic colorectal cancer developed through the serrated pathway. These tumors were named serrated adenocarcinoma and had special morphological criteria that allow us to differentiate them with colorectal adenocarcinomas developed through the traditional pathway. Serrated adenocarcinoma has high level of microsatellite instability and positive CpG island methylator phenotype (CIMP+). Presence of microsatellite instability in tumor determines its more favorable prognosis because of tumor immunogenicity. Besides this type of cancer is more often responding to therapy with fluoropyrimidines.

**Keywords:** Colorectal cancer, serrated adenocarcinoma, microsatellite instability

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2016; 127 (3): 47–50

Колоректальный рак (КРР) — злокачественная эпителиальная опухоль, по распространённости в России занимает второе место среди онкологических заболеваний. В 2009 году в нашей стране зарегистрировано 32 334 новых случаев рака ободочной кишки и 25 029 случая рака прямой кишки. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак ободочной кишки занимает 5-е место (5,5%), женского населения — 4-е место (6,9%), а рак прямой кишки — 6-е (5,0%) и 8-е места (4,7%) соответственно.

Отмечается тенденция к значительному росту заболеваемости КРР: прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки с 2004 года по 2009 год составил 11,3%; раком прямой кишки — 9,9%.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований КРР также занимает второе место (после рака лёгкого).

Смертность от рака ободочной кишки в России с 2004 года по 2009 год увеличилась на 2% у мужчин и на 2,7% у женщин [1]. Рост данных показателей, на наш взгляд, связан прежде всего с отсутствием соответствующей федеральной скрининговой программы, а также с неосведомленностью медицинских работников в современных представлениях о толстокишечном канцерогенезе и предопухольных изменениях слизистой оболочки толстой кишки. К последним (по рекомендациям ВОЗ от 2010 года), кроме типичных аденом относятся также все «представители» группы так называемых зубчатых образований: гиперпластические полипы (ГП), зубчатые образования на широком основании (или сидячие зубчатые образования — СЗО), традиционные зубчатые аденомы (ТЗА) [3, 9].

По данным литературы предшественниками sporadического КРР в 60% случаев являются типичные аденомы, 30% раков толстой кишки развиваются на фоне зубчатых неоплазий, 10% составляют моногенетические наследственные формы рака толстой кишки [2, 20].

В настоящее время КРР рассматривается, как гетерогенная группа опухолей с различающимися механизмами канцерогенеза, макро- и микроскопическими характеристиками, а также с различным прогнозом пятилетней выживаемости [4, 6, 21].

Пути развития рака толстой кишки можно условно подразделить на хромосомно нестабильный, характеризующийся грубыми хромосомными нарушениями, и микросателлитно нестабильный путь, характеризующийся нарушением в системе репарации неспаренных оснований ДНК [11]. По пути хромосомной нестабильности, на фоне типичных аденом, в результате хромосомных амплификаций, трансформаций и потери гетерозиготности, развивается большинство sporadических злокачественных опухолей толстой кишки. [2, 4, 6]. Вследствие активации второго (микросателлитно нестабильного) пути возникает развивающийся из зубчатых образований рак толстой кишки, а также множественные опухоли при синдроме Линча [5, 6, 12]. КРР, развившийся в результате малигнизации зубчатых неоплазий, получил название «зубчатая аденокарцинома». Следует отметить, что микросателлитная нестабильность при синдроме Линча характеризуется появлением инактивирующих герминальных мутаций в генах, кодирующих белки системы репарации неспаренных оснований ДНК, в то время как при зубчатой аденокарциноме такая нестабильность — обусловлена избыточным метилированием так называемых CpG островков

Основные характеристики зубчатой аденокарциномы

Таблица 1.

Основные характеристики зубчатой аденокарциномы	
Генетические характеристики	MSI-H, CIMP+
Микроскопические характеристики	Папиллярно-крибозное строение опухоли, выраженный ядерный полиморфизм с наличием ядрышек и большого количества митозов, участки со слизееобразованием, прилегающая к опухоли слизистая оболочка с зубчатым рельефом эпителия крипт
Макроскопические характеристики	Правосторонняя локализация (94%), II-O тип ямочного рисунка по периферии образования (по Т. Kimura)

(CpG island methylator phenotype, CIMP). Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, расположенных последовательно на одной и той же цепи ДНК [4, 5, 6, 10, 14].

Мы имеем возможность представить клинический случай диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки и на его примере проиллюстрировать основные морфологические и генетические характеристики опухолей данного типа.

*Пациентка А. 69 лет* в течение 30 лет страдает запорами, по поводу чего самостоятельно длительное время принимала Сеннозиды А и В. В ноябре 2014 года появились жалобы на вздутие живота и ноющие боли по ходу толстой кишки. В декабре 2014 года впервые обратилась в отделение эндоскопии ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ для проведения диагностической колоноскопии.

При эндоскопическом осмотре слизистая оболочка левых отделов толстой кишки розовая, блестящая, сосудистый рисунок регулярный, четко прослеживается. В правых отделах слизистая оболочка пестрая, с коричневым оттенком. В проксимальной части поперечной ободочной кишки (на границе с печеночным изгибом) визуализируется утолщенная, мелкобугристая складка слизистой оболочки. При подтягивании ее биопсийными щипцами, за складкой определяется экзофитное опухолевое образование неправильной формы, розового цвета, размерами 3.0x3.0 см. Поверхность образования покрыта налетом фибрина. Произведено отмывание слизистой оболочки раствором эспумизана с ацетилцистеином. При детальном осмотре слизистой оболочки в режиме NBI + DF тип рисунка поверхности в центре образования не определяется, по периферии визуализируются единичные расширенные ямки (II-O тип по Т. Kimura), что с наибольшей долей вероятности соответствует зубчатому образованию [7]. При инструментальной пальпации образование плотной консистенции, смещаемое относительно подлежащих слоев кишечной стенки. Биопсия № 1. При биопсии ткань фрагментируется, умеренно кровоточит (рис. 1).

Кроме того, в дистальной трети сигмовидной кишки (ближе к ректо-сигмоидному изгибу) визуализируется полиповидное образование неправильной формы, розового цвета, размерами 1.2x0.7 см на ножке длиной до 1.0 см, которая представлена неизменной слизистой оболочкой (Iр тип по Парижской классификации). При детальном осмотре в режиме NBI + DF (рис. 2) определяется III и IV типы ямочного рисунка по классификации S. Kudo [8]. Биопсия № 2.

*Результаты морфологического исследования № 1* (биоптаты из образования поперечно-ободочной

кишки): в двух из пяти кусочков слизистой оболочки толстой кишки определяется рост опухоли папиллярно/крибозного строения, представленной клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, содержащими крупные полиморфные ядра с ядрышками и большим количеством митозов. В остальных трех кусочках слизистой оболочки толстой кишки — картина сидячего зубчатого образования (рис. 3).

*Заключение:* умеренно дифференцированная зубчатая аденокарцинома.

*Результаты морфологического исследования № 2* (биоптаты из образования сигмовидной кишки): фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с железами тубулярного/виллезного строения, состоящие из клеток с гиперхромными полиморфными вытянутыми ядрами с участками потери ориентации к базальной мембране (рис. 4). Заключение: Тубуло-ворсинчатая аденома толстой кишки с дисплазией тяжелой степени.

По результатам морфологического исследования биопсийного материала установлен диагноз:

1. Зубчатая, умеренно дифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки.
2. Тубуло-ворсинчатая аденома сигмовидной кишки с фокусами тяжелой дисплазии.

С целью тотальной биопсии выполнена полипэктомия образования в сигмовидной кишке путем петлевой электроэксцизии. При морфологическом исследовании удаленного образования — картина тубуло-ворсинчатой аденомы с тяжелой степенью дисплазии; сосудисто-фиброзная ножка без признаков инвазивного роста.

По результатам дополнительных методов обследования данных за наличие отдаленных метастазов не получено.

По поводу доказанной аденокарциномы поперечно-ободочной кишки проведено хирургическое лечение в объеме правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D3.

При гистологическом исследовании операционного материала в стенке толстой кишки обнаружены разрастания зубчатой, умеренно дифференцированной аденокарциномы с фокусами внеклеточного слизееобразования, растущей в слизистой оболочке и подслизистом слое с начальными признаками инвазии внутреннего слоя мышечной оболочки толстой кишки. В краях резекции без признаков опухолевого роста. В 8 удаленных лимфатических узлах элементов опухолевого роста нет.

Послеоперационный период протекал гладко. *Заключительный диагноз:* 1. Рак печеночно-го изгиба ободочной кишки T2N0M0 [IIa ст.].



Состояние после правосторонней гемиколэктомии с лимфодиссекцией D3. 2. Тубуло-ворсинчатая аденома сигмовидной кишки с тяжелой степенью дисплазии. Состояние после эндоскопической полипэктомии.

Проведено молекулярно-генетическое исследование операционного материала. Методом ПЦР в тканях удаленной опухоли выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H), а также положительный CIMP статус (CIMP+, гиперметилирование участка гена MLH1). Обобщение результатов всех методов исследования, позволило выделить основные критерии диагностики зубчатых аденокарцином толстой кишки [7, 17, 18] (табл. 1).

**Резюме:** Злокачественные образования, возникающие на фоне зубчатых неоплазий, имеют определенные микроскопические и генетические признаки, что позволяет провести их дифференциальную диагностику с аденокарциномами, которые развиваются в результате малигнизации типичных аденом, а также с опухолями при синдроме Линча.

Зубчатые аденокарциномы характеризуются более высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), чем опухоли при синдроме Линча, но, в отличие от последних, имеют положительный CIMP статус (CpG island methylator

phenotype, CIMP+) [12, 14]. КРР, развивающийся на фоне типичных аденом, является, как правило, микросателлитно стабильным.

Присутствие в опухолях микросателлитной нестабильности ассоциировано с целым рядом клинически значимых признаков: правосторонняя локализация опухоли, относительно благоприятный прогноз (так как высокая частота соматических мутаций способствует иммуногенности опухоли). Кроме того, наличие микросателлитной нестабильности (МСН) влияет на выбор схемы адъювантной ПХТ. По данным литературы у пациентов со второй стадией заболевания при риске метастазирования и наличии в опухоли МСН предпочтительнее назначать комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов (FOLFOX, XELOX), чем монотерапию фторпиримидинами. При МСН опухолях можно назначать как фторпиримидины в монорежиме, так и комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина.[13, 16].

Таким образом, определение МСН показано не только у пациентов при подозрении на синдром Линча [15], а также у пациентов с правосторонней локализацией опухоли и наличием микроскопических характеристик, соответствующих зубчатой аденокарциноме, что в дальнейшем будет способствовать правильному выбору тактики ведения пациентов с данной патологией [13, 16, 19].

## Литература

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2011, т. 22, № 3 (85) (прил. 1).
2. Davidov M. I., Aksel E. M. Journal of Russian Cancer Research Center named N.N. Blokhin, 2011, t. 22, № 3 (85) (suppl. 1).
3. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология, 2009, 3–12, С.19–26;
4. Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Role of microsatellite instability in colon cancer. Oncological Coloproctology, 2009, vol. 3–12, pp.19–26
5. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours), World Health Organization; (October 2010).
6. Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, 1990, Vol. 61, pp. 759–767.
7. Fogt F., Brien T., Brown C. A. et al. Genetic alterations in serrated adenomas. Comparison to conventional adenomas and hyperplastic polyps. Hum. Pathol, 2002, Vol. 33, pp. 87–91.
8. Snover D. C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Hum. Pathol, 2011, Vol. 42, pp. 1–10.
9. Kimura T., Yamamoto E., Yamano H. et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. Am. J. Gastroenterol, 2012, Vol. 107, pp. 460–469.
10. Kudo S., Tamura S., Nakajima T. et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest. Endosc, 1996, Vol. 44, pp. 8–14.
11. Jass J. R. Serrated adenoma of the colorectum. Curr. Diagn. Pathol, 2002, Vol. 8, pp. 42–49.
12. Modrich P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. J Biol Chem 2006; 281:30305–9.
13. Zaanan A., Meunier K., Sangar F. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. Cell Oncol 2011, Vol. 34(3), pp. 155–76.
14. Umar A., Boland C. R., Terdinam J. P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst, 2004, Vol. 96, pp. 261–8.
15. Warusavitarne J., Schnitzler M. The role of chemotherapy in microsatellite unstable (MSI-H) colorectal cancer. Int J Colorectal Dis, 2007, Vol. 22(7), pp. 739–48.
16. Ogino S., Noshio K., Kirkner G. J. et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. Gut, 2009; Vol. 58, pp. 90–6.
17. Vasen H. F., Möslein G., Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet, 2007, Vol. 44(6), pp. 353–62.
18. Peltomäki P. Lynch syndrome genes. Fam Cancer, 2005, Vol. 4(3), pp. 227–32.
19. Storojeva I., Boulay J. L., Heinimann K. et al. Prognostic and predictive relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. Oncol Rep, 2005, Vol. 14(1), pp. 241–9.
20. Berkeley N., Dora Lam-Himlin, Arnold M. A. et al. The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. Gastrointest. Endosc, 2013, Vol. 77, pp. 3.
21. Oka S., Tanaka S., Hiyama T. et al. Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. Gastrointest. Endosc, 2004, Vol. 59, pp. 213–219.
22. Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. Gastrointestinal Endoscopy, 2013, Vol. 77, pp. 6.



УДК 61:92

## ОСНОВАТЕЛЬ ПЕРМСКОЙ ГУБЕРНСКОЙ МЕДИЦИНЫ — «НАРОДНЫЙ ДОКТОР» Ф. Х. ГРАЛЬ

Щёктова А. П.<sup>1</sup>, Падучева С. В.<sup>1,2</sup>, Грязнов В. Н.<sup>2</sup>, Киселева Н. Н.<sup>2</sup>, Дорosh Т. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермь)

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля (Пермь)

## FOUNDER PERM PROVINCIAL MEDICINE — “PEOPLE’S DOCTOR” F. H. GRAIL

Shchekotova A. P.<sup>1</sup>, Paducheva S. V.<sup>1,2</sup>, Gryaznov V. N.<sup>2</sup>, Kiseleva N. N.<sup>2</sup>, Dorosh T. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner» of the Russian Federation Ministry of Health (Perm)

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 2 named FH Grail (Perm)

**Щёктова А. П.**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера».

**Щёктова**

**Алевтина Павловна**

Shchekotova Alevtina P.

**Падучева С. В.** — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, заведующая лабораторией городской клинической больницы № 2 имени Ф.Х. Граля.

**Грязнов В. Н.** — главный врач городской клинической больницы № 2 имени Ф.Х. Граля.

**Киселева Н. Н.** — заместитель главного врача по лечебной работе городской клинической больницы № 2 имени Ф.Х. Граля.

**Дорosh Т. А.** — председатель фонда имени Ф.Х. Граля.

**Shchekotova A. P.**, Doctor of Medical Science, professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner.

**Paducheva S. V.** — Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory of City Clinical Hospital № 2 named F.H Grail.

**Gryaznov V. N.** — The chief doctor of City Clinical Hospital № 2 named F.H Grail.

**Kiseleva N. N.** — deputy chief doctor of the medical work of City Clinical Hospital № 2 named F.H Grail.

**Dorosh T. A.** — chairman of the Foundation named after F.H Grail.

### Резюме

В статье представлено жизнеописание одного из замечательных врачей, обладающих высокими человеческими, общегражданскими и профессиональными качествами, Федора Христофоровича Граля

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 51–54

### Summary

The article presents the biography of one wonderful doctors, who have high human, civil and professional qualities, Fyodor Ch. Grail

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 51–54





В России всегда было немало замечательных врачей, которые обладали человеческими, гражданскими и профессиональными взглядами. К таким врачам относится Федор Христофорович Граль. Впоследствии знавшие его современники и писавшие о нем историки называли его «наш Гааз», хотя название является символическим, так как доктор Граль начал свою врачебную деятельность раньше легендарного врача Ф.П. Гааза, работавшего в Москве [1].

Около 40 лет Ф.Х. Граль посвятил себя служению на Пермской земле. Ф.Х. Граль родился в Киеве в 1770 году, в семье лютеранского пастора. Окончив Императорский медико-хирургический институт в Петербурге, он совершенствовал свои знания по медицине в Германии, в Иенском университете. В 1790 году Ф.Х. Граль защитил диссертацию «О русских домашних лекарственных средствах» и получил звание доктора медицины. И в 1791 году получил военный чин штаб-лекаря и направление на работу в Пермско-Тобольское наместничество. Свою деятельность доктор Граль начал с лечебных трав. Местное население было приятно поражено, что новый лекарь ничего не брал за лечение и давал больным лекарства бесплатно. На деятельность уездного лекаря обратил внимание Пермский губернатор К.Ф. Модерах. Решением Пермской врачебной Управы в 1797 году доктор Федор Граль был назначен на докторскую вакансию в Пермь. Ему приходилось исполнять обязанности судебного медика, осуществлять военно-медицинскую экспертизу, он также обслуживал больницу, богадельню, воспитательные и родильные дома, тюрьму, участвовал в борьбе против эпидемий.

13 марта 1798 можно считать днем рождения пермской медицины, когда по инициативе губернатора К.Ф. Модераха была открыта одна из первых городских больниц в России — больница на 25 коек, куда главным врачом был назначен Ф.Х. Граль. В течение многих лет он расходовал средства на лекарства и на необходимый инструмент для больницы из собственного жалования. О самоотверженной деятельности Ф.Х. Граля благодаря докладом К.Ф. Модераха знали в Медицинской коллегии в Петербурге. В 1800 году он был назначен главным городским доктором г. Перми в Пермскую медицинскую Управу. В марте 1801 года Медицинская коллегия утверждает его в должности инспектора Пермской врачебной Управы с окладом 700 рублей в год. А 27 мая 1801 года согласно указу государственной Медицинской коллегии «За отличную службу» доктор Граль был произведен в надворные советники. Ф.Х. Грааль был награжден орденом св. равноапостольного князя Владимира и орденом св. княгини Анны.

На протяжении многих лет рабочий день Ф.Х. Граля начинался в 5 часов утра. Помимо заседаний врачебной управы, он вел прием больных, затем обслуживал городские учебные заведения, в том числе духовную семинарию и лазарет в Верхних Муллах, где лечились мастеровые крестьяне.

В своей работе доктор Грааль руководствовался евангельским призывом «Спешите делать добро». В 1822 году на страницах журнала «Отечественные записки» был опубликован подробный рассказ о пермском докторе: «В 8 часов Федор Христофорович выезжает из дому для посещения больных, коих пользует он всегда не менее 50, а иногда по 300 и более. Всякого посетит — несмотря на то, в палатах ли он живет, или в бедной хижине — знатный ли господин, или последний из слуг, — богатый ли гражданин, или бедный работник, — подробно разведает состояние болезни, предпишет лекарство и пищу, — и если заметит у кого нужду в чем, или недостаток в потребных припасах — всем тем снабдит из своего дому». После обеда, «не позволяя



себе ни малейшего отдыха — посещает больных, находящихся в опасном положении, или занимается обзрением больниц и аптек и устройством оных» [2]. Ф. Х. Граля часто вызывали к больному и ночью и он никогда никому не отказывал. Много внимания доктор Грааль уделял арестантам. Арестанты в походе подбадривали друг друга тем, что надо потерпеть до Перми, там есть сой доктор Гааз — доктор Граль, который обязательно поможет.

«Я ежедневно, — писал Ф. Х. Граль в 1823 году, — обязан около ста, а иногда и гораздо более, больных осмотреть и случается операции делать; сверх всего заведу четырьмя больницами, как-то: госпиталь, горный лазарет, больница при сирото-воспитательном доме и при семинарии». При этом, как он сам свидетельствовал, он не имел «никакой, кроме двух учеников, другой помощи». Вечером, когда возвращался домой, Ф. Х. Граль вел метеорологические наблюдения, знакомился с новейшими открытиями и усовершенствованиями во врачебной науке [3].

Ф. Х. Граль добивался, чтобы в Перми и в уездных городах строились новые больницы. Однако в хозяйственном отношении больницы владели жалкое существование, и исправить это положение доктор Граль не мог. После приезда Александра I на Пермскую землю, по инициативе губернатора Тюфяева в 1825 году была объявлена подписка на строительство новой Александровской больницы (ныне Краевой больницы) в Перми.

Особая заслуга принадлежала Ф. Х. Гралю в распространении в Пермской губернии оспопрививания. Доктор Граль разработал правила по предохранению жителей от заражения холеры. Принял меры, чтобы все врачи уездов имели запас дезинфицирующих и лекарственных средств. Пермская губерния во время этой эпидемии успешно сыграла роль преграды против занесения холеры в Сибирь. Большую роль Ф. Х. Граль сыграл в организации системы родовспоможения с помощью медицинского персонала.

Ф. Х. Граля отличало обостренное внимательное и гуманное отношение к страждущим, что выделяло его среди других врачей. «Совестливым, веселым характером своим, — писал современник Ф. Х. Граля, — дружеским и откровенным обхождением, без всякой напыщенности, утешит больного, облегчит страдания его ...». Он всегда был готов к оказанию медицинской помощи, что, по мнению современников, доказывало «доброту его сердца, каковая больше подтверждается тем, что сей почтеннейший муж никогда, ни с кем не делает никаких условий о плате за посещение, ни с кого ничего не требует; везде поставляет обязанностью вспомоществовать ближним безмездно». Пермьки даже о нем сочинили частушку:

Не ведь все доктора такие  
Как Федор Христофорыч Граль:  
За деньги — лечат нас другие,  
Ему больных так даром жаль.

По воспоминаниям современников: «множество людей, излеченных от болезней, счастливо совершенные над многими операции в опаснейших случаях — суть лучшие памятники благодеяний сего редкого человека» [4].

6 июня 1835 года Федор Христофорович скончался. В день похорон приказом губернатора были закрыты все учебные заведения. Чтобы проводить в последний путь своего любимого врача, собрались тысячи людей со всего города и окрестных деревень. Благодарный народ не дал похоронить его на лютеранском кладбище, а колесницу с его телом повез на себе в ограду кафедрального собора, где в продолжение обедни вырыли ему могилу. Массивная чугунная колонна долгие годы служила памятником врачу-филантропу. По завещанию Ф. Х. Граля после продажи дома и имущества прислуга получала вольную и по сто рублей на человека, 3000 рублей жертвовались на нужды церкви, 1000 — раздать бедным, 8000 — воспитаннику Дмитрию Иванову для обучения в Казанском университете.

В последней строке формулярного списка о службе доктора Граля значится: «в походах, штрафах, на судах и в отпусках не был. Холост ...». Вот так: в отпусках — не был, не женат! Что мешало? А все та же медицина [5].

Доктор Ф. Х. Граль не был забыт потомками: городские жители еще в начале XX века с благодарностью вспоминали «пермского Гааза», а одна из улиц города и ныне носит имя доктора. В 1993 году



(195 лет со времени открытия в Перми первой городской больницы) по инициативе Б.А. Черенева, журналиста, общественного деятеля возникла идея создания в городе фонда имени доктора Грааля. За время работы фонда осуществлено 96 Актов передачи благотворительной помощи фонда различным организациям и жителям Пермского края. В 1997 году учреждена медаль памяти доктора Ф.Х. Граля. Медаль вручается за выдающиеся заслуги в сферах деятельности, важных для жителей Пермского края, в том числе и в медицине. Ежегодно проводятся «Гралевские чтения». По предложению фонда был осуществлен народный проект «Восстановление памятника доктору Федору Гралю» и в 2005 году памятник был установлен перед корпусом 2 городской клинической больницы имени Ф.Х. Граля.

Жизнь Федора Христофоровича Граля, его отношение к врачебному долгу являются примером для подражания многим медикам последующих поколений.

## Литература

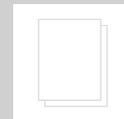
1. *Блохина Н.Н.* «Врачи-Гуманисты-современники Ф.П. Гааза». Клиническая медицина. 2013, № 7, с. 74–77.
2. «Благотельный врач в Перми». Сб. Отечественные записки. СПб., 1822, № 21/23, с. 237–353.
3. *Чернев Б.* «Эссе о докторе Граале». Изд. «Арабеск». Пермь, 1993, 11 с. 4. Семенов В.Л. «Святой доктор». Пермь, 2006, с. 52–53.

127

(3)

2016





## Материалы пленума Научного общества гастроэнтерологов России и научно-практической конференции, посвященных 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера

The Materials of the Plenum of the Gastroenterological Scientific Society of Russia and the Scientific-Practical Conference Devoted to the 100<sup>th</sup> Anniversary of the Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 55–69  
Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 55–69

### Психофармакотерапия как фактор риска развития симптоматического психоза при алкогольном поражении печени

Андрусенко А. А.<sup>1</sup>, Лихенко В. В.<sup>2</sup>, Сурсякова Л. И.<sup>3</sup>, Обросов И. Ф.<sup>1</sup>  
ГБОУ ВПО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ<sup>1</sup>  
ГБУЗ ПК «Пермский ККНД»<sup>2</sup>  
ФГБУЗ «Пермский клинический центр ФМБА России»<sup>3</sup>

psyho-pgma@mail.ru

**Ключевые слова:** алкогольное поражение печени, психофармакотерапия, фактор риска, алкогольный делирий.

Официально признанная отечественной наркологией психопатологическая квалификация наркологических расстройств предусматривает необходимость проведения психофармакотерапии (ПФТ) алкогольной зависимости. Вместе с тем, многие психотропные препараты обладают гепатотоксическими свойствами, подвергаются биотрансформации в гепатоцитах и создают метаболическую нагрузку на печень. Алкогольное поражение печени (АПП) при хронической алкогольной интоксикации, обычно развивается раньше других висцеропатий и является противопоказанием для проведения активной ПФТ, но нередко остаётся вовремя нераспознанным и приводит к утяжелению течения острого периода алкогольной болезни.

Комплексно (клинико-психопатологический, общеклинический, инструментальный и лабораторный методы) обследовано 70 больных, преимущественно с конечной стадией алкогольной зависимости, массивным употреблением алкоголя и сопутствующей соматической патологией (хронический гепатит, хронический панкреатит, миокардиодистрофия, полинейроэнцефалопатия), абстинентное состояние у которых осложнилось делирием (59 мужчин и 11 женщин; средний возраст 48,2±11,5). На 2–3 сутки госпитализации в наркологический стационар, несмотря на проводимую неотложную

терапию (включающую, в том числе, купирование тревоги, возбуждения, дисфории, эпизодических зрительных, тактильных, слуховых галлюцинаций комбинацией нейролептиков, транквилизаторов и нормотимиков), у больных отмечалось развитие психотического состояния, протекающего с расстройством сознания, галлюцинациями и сопутствующими соматическими расстройствами, в связи с чем они переводились в ОРИТ. С учётом тяжести общего состояния больных, поражения печени и объёма интенсивной терапии было выделено две диагностически-терапевтических группы:

1. синдром отмены с классическим алкогольным делирием и умеренными проявлениями токсического гепатита;
2. синдром отмены с мусситирующим делирием и печёночной недостаточностью (гипокинетический и гиперкинетически-гипокинетический варианты с выраженными проявлениями токсического гепатита/цирроза печени и печёночной энцефалопатией).

Тяжесть токсического поражения печени у больных определялась наличием у них синдромов цитолиза, недостаточности гепатоцитов, холестаза, воспаления, портальной гипертензии и гепатолиенальным синдромом.



**Выводы.** Гепатоцеллюлярное поражение (острое или обострение хронического) повышает риск развития алкогольного делирия. Токсическое действие назначаемых психотропных лекарств является дополнительным фактором поражения печени, фактором риска и причиной утяжеления течения делирия. Клинические проявления АПП на

ранних этапах абстиненции нередко являются малосимптомными, маскируются абстинентной симптоматикой, требуют своевременной лабораторно-инструментальной диагностики, отказа от использования активной ПФТ и интенсивного применения гепатопротекторов в комплексе интенсивной терапии.

### Психосоматические и органические причины кахексии

atamanov\_vm@mail.ru

Атаманов В.М., Демичева Т.П., Ивашова Е.С.  
ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** кахексия, анорексия, коморбидность, психологические особенности

Нами поставлена цель: выявить факторы функционального генеза, как самостоятельно, так и в структуре органических болезней приводящие к дефициту массы тела более чем на 20%. Обследовали поступающих в гастроэнтерологическое и эндокринологическое отделение КМСЧ № 1 пациенток в возрасте 16–35 лет. За 5 лет прошло 112 молодых женщин (средний возраст 22,14±1,65 года) со сниженной массой тела. Это были пациентки с патологией органов пищеварения, эндокринной системы. При обследовании выделена группа из 14 пациенток, где степень функциональных нарушений не соответствовала степени кахексии. В дальнейшем — у одной из пациенток выявлен рак тела поджелудочной железы, у другой больной обнаружен ревматоидный артрит и мышечные дистрофии конечностей. У 12 пациенток выявили нарушения пищевого поведения: активный прием пищи в столовой и провокация рвоты при изоляции больной в ванной или туалете, значительная потеря массы тела сочеталась с сохранённой, а иногда повышенной физической активностью, у 10 из 12 пациенток — аменорея, высказывались мысли об избыточном весе, желании ещё похудеть. Нами предположено наличие нервной анорексии у этих 12 пациенток. Средний возраст — 21,25±1,82 года. Все пациентки были консультированы психиатром, наличие шизофрении было исключено. Оценивали клинические и психологические проявления болезни, гормональный профиль. Использованы методики определения смысловых ориентаций (СЖО) Д.А. Леонтьева, оценка уровня депрессии по Беку, уровень субъективного контроля (УСК) по Бажину Е.Ф. Группа сравнения — 10 здоровых молодых женщин близкого возраста, у которых определяли те же параметры. У большинства — выявлены

черты дизрафического статуса, стойко зафиксированной рвотной реакцией, как разновидности истерической формы реагирования. При потере ¼ массы тела у пациенток прекращались месячные, снижались гормоны щитовидной железы, гипопаратиреоз, но длительно было повышенным кортизол, что отражало затянувшийся стресс. Оценка личностно-смысловой сферы, психологической саморегуляции — по СЖО в баллах. Найдено снижение ( $p<0,05$ ) по шкале осмысленности жизни — (22,75±0,67, при контроле 29,38±0,62), а также по шкалам: цели жизни (23,36±0,72, при контроле 28,80±0,61), процесс жизни и её эмоциональная насыщенность (23,06±0,49, при контроле 28,80±0,61). Выявлено достоверное повышение уровня депрессии (23,38±2,58) в сравнении с контролем (7,43±0,83). По УСК выявлен сниженный ( $p<0,05$ ) показатель (в баллах) по шкале общей интернальности (4,31±0,07, при контроле 4,87±0,08), снижение по шкале неудач (3,83±0,09, при контроле 4,97±0,13), межличностных отношений (4,38±0,08, при контроле 5,49±0,49), шкале здоровья (3,61±0,10, при контроле 4,23±0,09), по шкале интернальности в области достижений (4,78±0,13 при контроле 5,46±0,10), снижение по шкале интернальности в семейных отношениях (4,93±0,10 при контроле 5,66±0,09). При нервной анорексии происходит разобщение психологических установок и задач биологического существования, происходит «отвязывание» объективных биологических потребностей от психологического состояния личности.

**Выводы.** В практике врача при поиске причин «немотивированной» кахексии у пациентов с тяжелой патологией органов пищеварения или эндокринной сферы необходимо обращать внимание на нарушения пищевого поведения, либо наличие другой коморбидной патологии.

### Диспепсия — основная жалоба молодых женщин с низким артериальным давлением

VMBaev@Hotmail.com

Баев В.М., Кудрявцева Е.Н., Самсонова О.А.  
ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** диспепсия, низкое артериальное давление, молодые женщины.

**Цель исследования.** Выявление различий частоты неспецифических жалоб между молодыми женщинами с низким и нормальным систолическим артериальным давлением (САД).

**Материал и методы.** Использовали одномоментный тип исследования. Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 35 лет. Критерии исключения: острая респираторно-вирусная инфекция,

беременность. Нормальное САД оценивали как диапазон 120–129 мм рт. ст., низкое — как диапазон 61–99 мм рт. ст. Изучали 17 жалоб, предположительно характерных для низкого артериального давления. Из 1264 женщин сформировали две группы: с низким ( $n=91$ ) и с нормальным САД ( $n=287$ ). Использовали статистический критерий Z.

**Результаты.** Выявлено различие в частоте жалоб между женщинами с низким и нормальным САД: на трудности с концентрацией внимания (36% и 20%), чувство резкой слабости и утомляемости по утрам (35% и 23%), апатию (37% и 11%), тяжесть в эпигастральной области и горечь во рту,

снижение аппетита, отрыжку воздухом, изжогу, метеоризм, запоры (22% и 11%). Головные боли, головокружение, склонность к обморокам, чувствительность к холоду (холодные руки и ноги), усталость не являются отличительными симптомами артериальной гипотонии у молодых женщин.

**Выводы.** При низком САД (61–99 мм рт. ст.) молодые женщины в 1,5–2 раза чаще, чем женщины с нормальным САД, жалуются на слабость и утомляемость по утрам; апатию; снижение концентрации внимания; а также чувство тяжести в эпигастральной области и горечи во рту, снижение аппетита, отрыжку воздухом, изжогу, метеоризм, запоры.

## Dyspeptic symptoms — the main complaint of young women with low blood pressure

Baev V.M., Kudryavtseva E.N., Samsonova O.A.  
Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

VMBaev@Hotmail.com

**Keywords:** Dyspeptic Symptoms, Low blood pressure, Young women.

**The aim of the study** was to identify the differences in the frequency of non-specific complaints in young women with low and normal systolic blood pressure (SBP).

**Materials and methods.** The single-step research method was used. The target group included women aged 18–30. The women with acute respiratory viral infection and pregnant women were excluded from the research. The normal SBP was assessed as the range of 120–129 mmHg and low SBP was the range of 61–99. The 17 symptoms, specific for low arterial tension were studied. 1264 women were divided into two groups: those with low ( $n=91$ ) and normal SBP ( $n=287$ ). The study data were analyzed with Z-test.

**Results.** The examination results showed a difference in the frequency of complaints among women with low

and normal SBP, such as poor concentration (36% and 20%), acute weakness and dizziness in the morning (35% and 23%), apathy (37% and 11%), heaviness in the epigastric region and a bitter taste in the mouth, appetite loss, eructation of swallowed air, heartburn, flatulence and constipation (22% and 11%). Headaches, dizziness, tendency to faint, sensitivity to cold (cold hands and feet) and fatigue are not the distinguishing symptoms of low blood pressure in young women.

**Conclusions.** Young women with low SBP (61–99 mmHg) have the symptoms of weakness and dizziness in the morning; apathy, poor concentration, as well as a feeling of heaviness in the epigastric area and bitterness in the mouth, appetite loss, belching air, heartburn, bloating and constipation 1.5–2 times more often than women with normal SBP.

2016

## Значение электрохимического метода с использованием биочипов в диагностике рака толстой кишки

Белкин А.Н., Фрейнд Г.Г., Кацнельсон М.Д.  
ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ, Пермь, Россия  
Пермский научно-исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** колоректальный рак, щелочная фосфатаза, электрохимический метод, биочипы.

**Цель работы.** Изучить возможности применения электрохимического метода с применением нанотехнологических биочипов для диагностики колоректального рака.

**Материалы и методы.** С помощью электрохимического метода с применением биочипов исследована активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в операционном и биопсийном материале 47 пациентов. Хроноамперометрия проводилась с использованием аппаратного комплекса, состоящего из высокочувствительного портативного потенциостата «PalmSens», мультиплексора, перемешивающего устройства, ПК.

**Результаты. Выводы.** Средняя величина силы тока, полученная при исследовании биоптатов злокачественных опухолей, составила  $36,76 \pm 5,88$  нА, при предварительной фиксации образцов в формалине  $11,4 \pm 6,05$  нА. Средняя величина силы

тока, полученная при исследовании биоптатов неизменной слизистой оболочки толстой кишки, составила  $91,21 \pm 29,17$  нА, при предварительной фиксации образцов в формалине  $44,32 \pm 10,2$  нА. Гистологическая картина опухолей соответствовала аденокарциноме разной степени дифференцировки. Низкий сигнал тока, полученный при электрохимическом исследовании образцов опухолевой ткани, свидетельствует о низкой концентрации ЩФ в них. Эти изменения служат одним из проявлений функционального атипизма, свойственного злокачественным новообразованиям. Фиксация в 10% формалине снижает активность ЩФ в исследуемом материале. Исследование активности ЩФ в операционно-биопсийном материале опухолей толстой кишки может служить одним из методов оценки функционального атипизма в опухолевой ткани.



## Особенности гомеостатических параметров у лиц с бронхиальной астмой в зависимости от степени выраженности висцерального жира

Vahrushvbl@mail.ru

Быкова Г.А., Хлынова О.В.

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

Ключевые слова: Бронхиальная астма, ожирение, висцеральное ожирение, гомеостаз

**Цель исследования.** Изучить гомеостатические параметры у лиц с бронхиальной астмой в зависимости от степени выраженности висцерального жира

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-лабораторное обследование 15 пациентов аллергологического отделения ПККБ с диагнозом бронхиальная астма, установленным согласно критериям GINA-2006. Ожирение диагностировали по индексу Кетле, наблюдалось у 10 человек (67%). Висцеральное ожирение исследовалось при помощи монитора состава тела OMRON BF508, уровень висцерального жира определялся согласно показателям OMRON Healthcare. Нормальным считался уровень 1–9%, высоким 10–14%, очень высоким 15–30%. Среднее количество висцерального жира  $12 \pm 4,5\%$ . Все исследуемые были разделены на 3 равные группы в зависимости от уровня висцерального жира. С целью выявления нарушений бронхиальной проходимости и определения их степени все пациенты проходили исследование функции внешнего дыхания с дальнейшим расчетом основных объемных и скоростных показателей. Для анализа липидного спектра, коагуляционного гемостаза, биохимических показателей функции печени осуществляли забор венозной

крови с последующим определением общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, протромбиновое время, активированное парциальное тромбопластиновое время, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин, также оценивалось количество эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобин. Полученные данные обработаны в программе Statistica 6.0.

**Результаты.** При анализе полученных результатов достоверно более высокий уровень тромбоцитов обнаружен в группе с нормальным уровнем висцерального жира по сравнению с группой с высоким уровнем ( $p=0,03$ ). По остальным показателям достоверные отличия выявлены не были. Следует отметить, что во всех группах наблюдаемых общий холестерин, триглицериды были выше нормы, липопротеиды высокой плотности — ниже нормы.

**Выводы.** Достоверные различия были получены только по уровню тромбоцитов, что может быть объяснено недостаточной выборкой. Поиск других корреляций, в том числе с эндотелиальной дисфункцией, представляется целесообразным

## Гастроинтестинальная стромальная опухоль (по материалам Пермского краевого онкологического диспансера)

Фрейнд Г.Г., Лысов А.Ю., Довбыш А.А., Крылова О.А.

ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Пермский краевой онкологический диспансер, Пермь, Россия

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, морфология.

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) описана в 1960 г., составляет 1% от всех опухолей органов пищеварения. Установлено, что источником опухоли являются клетки Кахала — пейсмейкеры Ауэрбахова сплетения.

**Цель работы.** Изучить морфологию GIST по материалам пересмотров препаратов в онкодиспансере.

**Материалы и методы.** Гистологическими и иммуногистохимическими методами исследован операционный материал 78 случаев GIST.

**Результаты. Выводы.** Опухоли локализовались в желудке — 54 (69%), в тонкой кишке — 15 (19%),

в брыжейке тонкой кишки — 2 (3%) в толстой кишке — 5 (6%), в пищеводе — 2 (3%). Специфический маркер клеток Кахала CD117 обнаружен в 97% наблюдений, маркер CD34 в 87%, Vim в 51%, SMA в 27%, S100 в 15%, Des в 4%, NSE — в 3% наблюдений. Степень злокачественности опухоли определяли по количеству митозов в 50 полях зрения и экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Содержание Ki-67 менее чем в 5% клеток в поле зрения обнаружено у 51% пациентов, от 5 до 15% — в 23% наблюдений. Таким образом, наиболее часто GIST выявляется в желудке. Преобладают опухоли с низкой степенью злокачественности.

## Комплексная оценка микрофлоры кишечника, влагалища и гормонального фона у женщин с вторичным бесплодием

AGodovalov@gmail.com

Годовалов А.П.

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

**Цель исследования.** Изучить состав микрофлоры толстой кишки и влагалища у инфертильных женщин с нарушениями гормонального фона.

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-лабораторное обследование 17 женщин детородного возраста, у которых диагностировано вторичное

бесплодие. Микробиоту соответствующих биотопов изучали традиционными методами. Уровень эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина и прогестерона определяли, используя наборы для иммуноферментного анализа российского производства.

**Результаты.** Установлено, что в группе infertильных женщин наблюдается увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона до  $16,9 \pm 8,7$  мЕД/л, пролактина —  $30,5 \pm 9,9$  нг/мл и прогестерона —  $25,5 \pm 4,9$  нмоль/л. Уровень эстрадиола был существенно снижен —  $58,0 \pm 13,3$  пг/мл. У всех обследованных в составе микрофлоры влагалища было снижено число *Lactobacillus* spp., у 70% женщин обнаружены *Candida albicans*, в 53% случаев — *E. coli*, каждая пятая из которых обладали нетипичными свойствами, у 23% пациенток выделены коагулазопозитивные стафилококки. При этом в содержимом толстой кишки во всех случаях

регистрировали снижение количества анаэробных представителей нормофлоры. Среди *E. coli* преобладали нетипичные варианты, отмечено расширение спектра условно патогенных энтеробактерий и грамотрицательных неферментеров.

Прослеженные эффекты могут быть связаны с тем, что пролактин увеличивает сорбционную способность эпителиоцитов слизистых оболочек (Wongdee *et al.*, 2015), способствуя, в том числе, её колонизации микроорганизмами; ингибирующий эффект липополисахарида и пептидогликана на продукцию эстрадиола ведет к овариальной дисфункции (Shimizu *et al.*, 2012). С другой стороны, увеличение концентрации прогестерона отражает компенсаторную реакцию организма по лимитированию воспалительного цитотоксического эффекта, ассоциированного с инфекцией, поскольку прогестерон тормозит синтез провоспалительных цитокинов (García-Ruiz *et al.*, 2015).

## Comprehensive assessment of microflora of intestine, vagina and hormonal levels in women with secondary infertility

Godovalov A. P.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

AGodovalov@gmail.com

**The purpose of the research** is to analyze the microflora composition of colon and vagina in infertile women with hormonal disorders.

**Materials and methods.** Clinical and laboratory examination of 17 women of childbearing age with diagnosed secondary infertility was held. Microbiota of respective biotopes was examined with traditional methods. The level of estradiol, luteinizing and follicle-stimulating hormones, prolactin and progesterone were determined using enzyme immunoassay kits, Russia.

**Results.** It was found that the group of infertile women had increased concentration of follicle-stimulating hormone up to  $16.9 \pm 8.7$  mU/l, prolactin —  $30.5 \pm 9.9$  ng/ml and progesterone —  $25.5 \pm 4.9$  nmol/l. The level of estradiol was significantly reduced —  $58.0 \pm 13.3$  pg/ml. The composition of vaginal microflora of all patients had reduced number of *Lactobacillus* spp., 70% of women had *Candida albicans*, *E. coli* were found in 53% of cases, one in five of which had atypical properties,

23% of patients had coagulase-positive staphylococci. The composition of colon in all cases had reduced number of anaerobic representatives of the normal flora. Among *E. coli* we found the prevalence of atypical variants, traced the expansion of the spectrum of opportunistic enterobacteria and gram-negative non-ferments.

Tracked effects may be related to the fact that prolactin increases sorption capacity of epithelial cells of the mucous membranes (Wongdee *et al.*, 2015), promoting its colonization by microorganisms; the inhibitory effect of lipopolysaccharide and peptidoglycan on estradiol production leads to ovarian dysfunction (Shimizu *et al.*, 2012). On the other hand, increasing the concentration of progesterone reflects organism compensatory response to limitation of inflammatory cytotoxic effects associated with the infection, since progesterone inhibits the synthesis of pro-inflammatory cytokines (García-Ruiz *et al.*, 2015).

## Хронический панкреатит и коморбидная патология

Григус Я.И., Михайлова О.Д., Вахрушев Я.М.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», Россия

## Chronic pancreatitis and comorbid pathology

Grigus Ya.I., Mikhaylova O.D., Vakhrushev Ya.M.

Izhevsk State Medical Academy, Russia

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, коморбидная патология, chronic pancreatitis, comorbid pathology

**Цель исследования.** Изучить коморбидную патологию верхних отделов пищеварительного тракта у больных хроническим панкреатитом (ХП).

**Материалы и методы.** Обследовано 102 больных ХП в фазе обострения возрасте 23–75 лет, мужчин было 36, женщин — 66. Диагноз ХП устанавливался в соответствии со Стандартами диагностики

и лечения ХП (НОГР, 2010). Всем больным проводилась эзофагогастроуденоскопия, при необходимости — рентгеноскопия пищевода и желудка.

**Результаты.** У большинства больных (91,2%) одновременно с обострением ХП выявлено обострение хронического гастрита, из них у 14,8% с наличием эрозий. Гастроэзофагеальная рефлюксная



болезнь диагностирована у 50,9% пациентов, из них у 96% — с эзофагитом. У 45,1% больных было обострение хронического дуоденита (ХД), при этом эрозии слизистой наблюдались у 2,2% пациентов. Полипы желудка и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы выявлены по 7,8% обследованных. Обострение язвенной болезни желудка было у 1,9%, двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДК) — у 2,9% больных, тогда как рубцово-язвенная деформация 12-перстной кишки (ДК) выявлена у 10,8% пациентов. При изучении гендерных различий

коморбидной патологии отмечено, что патология пищевода и желудка встречались одинаково часто у мужчин и женщин, двенадцатиперстная же кишка чаще поражалась у мужчин: обострение ХД выявлено у 61,1% мужчин и 36,4% женщин; обострение ЯБ ДК — только у мужчин, рубцово-язвенная деформация ДК у 22,2% мужчин и 4,5% женщин.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы врачами первичного звена в целенаправленном диагностическом поиске сопутствующей патологии при диспансеризации больных ХП.

### Структура заболеваний органов системы пищеварения у лиц с артериальной гипертензией и симптомами диспепсии

Иванюк Е.С., Хлынова О.В., Ложкина Н.В.  
ПГМУ, Россия

**Цель.** Изучить структуру заболеваний органов системы пищеварения у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и симптомами диспепсии с использованием видеокапсульного исследования.

**Материалы и методы.** Набор пациентов осуществлялся в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и эндоскопическом отделении ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4». Так был отобран 31 пациент с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) (из них 15 мужчин и 16 женщин) в возрасте 22–76 лет, с жалобами на периодические боли в животе, диспепсические расстройства (отрыжка, тошнота, нарушение формирования каловых масс). Среди них были пациенты с ГБ I стадии — 16 человек (первая группа); с ГБ II стадии — 15 человек (вторая группа). Всем пациентам было проведено видеокапсульное исследование.

**Результаты и их обсуждение.** В первой группе (ГБ I стадии) поражение гастродуоденальной зоны выявлено у 15 человек (93,75%); у 1 пациента (6,25%) обнаружены косвенные признаки панкреатита, а также, у 13 (81,25%) — обнаружен хронический энтерит, илеит. Во второй группе (ГБ II стадии), у 14 больных (93,33%) был выявлен хронический гастродуоденит; у 13 (86,67%) — обнаружен хронический энтерит, илеит, а также у 1 (6,67%) — обнаружена атрофическая энтеропатия подвздошной кишки.

**Выводы.** Структура заболеваний органов системы пищеварения у лиц с АГ и симптомами диспепсии разнообразна, среди них доминируют изменения верхних отделов пищеварительного тракта. Так, патология желудка и ДПК была выявлена в 93,55% случаях. В тоже время, заболевания тонкой кишки, диагностика которых в настоящее время весьма ограничена, наблюдались в 83,87% случаев.

### The structure of diseases of alimentary tract organs in patients with arterial hypertension and symptoms of dyspepsia

Ivanyuk E.S., Khlynova O.V., Lozhkina N.V.  
PGMU, Russia

**Objective.** To study the structure of diseases of alimentary tract organs in patients with arterial hypertension (AH) and dyspepsia symptoms using a video capsule examination.

**Materials and methods.** Patient were recruited at the gastroenterology department of Perm regional clinical hospital and the endoscopy department of municipal clinical hospital № 4. 31 patients with the diagnosis of arterial hypertension (15 males and 16 females) aged 22–76 years with complaints of recurrent abdominal pain, dyspepsia (belching, nausea, abnormal feces formation) were selected. Among them were patients with I stage AH — 16 individuals (group 1) and 15 individuals with II stage AH (group 2). The total of the patients underwent video capsule examination.

**Results and discussion.** In group 1 (I stage AH) lesions in the gastroduodenal zone was identified in

15 individuals (93,75%); 1 patient (6,25%) was identified indirect signs of pancreatitis and 13 patients (81,25%) were found chronic enteritis and ileitis. In the second group (II stage AH) 14 patients (93,33%) were found chronic gastroduodenitis; 13 patients (86,67%) were identified chronic enteritis and ileitis, and 1 (6,67%) was detected atrophic enteropathy of the ileum.

**Conclusions.** The structure of diseases of the digestive organs in persons with hypertension and the symptoms of dyspepsia are varied with predominating changes in the upper gastrointestinal tract. Thus, the pathology of the stomach and duodenum was identified in 93,55% of cases. At the same time, diseases of the small intestine, diagnosis of which is currently rather limited, were observed in 83,87% of cases.

## Радиочастотная абляция (рча) опухолей печени

Каменских Е. Д., Мугатаров И. Н., Заривчацкий М. Ф.  
ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

**Цель исследования.** Оценка непосредственных и ближайших результатов проведения РЧА злокачественных опухолей печени.

**Материалы и методы.** В 2009–2015 гг. РЧА выполнено 75 больным со злокачественными опухолями печени. Средний возраст пациентов — 63,6±7,1 лет. Применяли аппарат Radionics Cool-Tip® Ablation System интраоперационно или чрескожно. Медиана наблюдения — 9,5 мес (1–27 мес).

**Результаты.** В первые 3 суток после РЧА у 24 больных зарегистрирован подъем температуры тела до 38°C, все пациенты отмечали умеренную болезненность в правом подреберье. В раннем послеоперационном периоде отмечено повышение уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в среднем в течение 7 суток. При контрольном УЗИ брюшной полости на 3, 7, 30 дни после РЧА, зафиксировано уменьшение размеров опухолей печени, отсутствие в них кровотока, границы поражений становились более четкими и определенными. Через 12 мес. при контрольной КТ роста очагов, подвергнутых

РЧА, не было. 17 пациентам проведены повторные сеансы РЧА через 3–11 мес. в связи с большими размерами первичного очага или вновь выявленными метастазами печени. Одногодичная кумулятивная выживаемость составила 88,2±7,9%, двухлетняя — 68,0±14,1%. В 1 случае после РЧА сформировался абсцесс печени с последующим его прорывом в поддиафрагмальное пространство справа (дренирован по А. В. Мельникову), в 1 случае — интрапаренхиматозная гематома (дренирована чрескожно на 14 сутки), в 2 случаях — экссудативный плеврит.

**Выводы.** РЧА — оптимальный метод лечения пациентов с нерезектабельными злокачественными опухолями печени. Он не оказывает негативного воздействия на организм, а также не влияет на другие, непораженные сегменты печени. РЧА хорошо переносится больными, имеет малую частоту осложнений и позволяет увеличить, при соблюдении показаний, продолжительность жизни пациентов.

## Radiofrequency ablation (RFA) liver tumors

Kamenskih ED, Mugatarov IN, Zarivchatsky MF  
Medical University PGMU n.a. ak. E.A Wagner of Ministry of Public Health

**The aim:** to estimate the direct and immediate result of the RFA of malignant liver tumors.

**Materials and methods.** In 2009–2015. RFA performed in 75 patients with malignant tumors of the liver. The average age of patients — 63,6 ± 7,1 years. Use the device Radionics Cool-Tip® Ablation System intraoperatively or percutaneously. Median follow — 9.5 months (1–27 months).

**Results.** In the first 3 days after RFA in 24 patients registered with the rise in body temperature up to 38 °C. All patients reported mild tenderness in the right upper quadrant. In the early postoperative period was an increase in ALT, AST, alkaline phosphatase for an average of 7 days. In the control abdominal ultrasound at 3, 7, 30 days after RFA, recorded a decrease in the size of liver tumors, their lack of blood flow, the boundary lesions became more clear and

specific. After 12 months at CT control growth foci subjected RFA it was not. 17 patients underwent repeated sessions of RFA through 3–11 months due to the large size of the primary tumor or newly revealed liver metastases. One-year cumulative survival rate was 88,2 ± 7,9%, two-year — 68,0 ± 14,1%. In one case, after RFA liver abscess has formed, followed by a breakthrough in the right subphrenic space (drained by AV Melnikov), in 1 case — intraparenchymal hematoma (drained percutaneously in 14 days), in 2 cases — pleural effusion.

**Conclusions.** RFA — optimal treatment of patients with unresectable liver cancer. It has no negative effects on the body, and does not affect the other, unaffected segments of the liver. RFA is well tolerated, has a low rate of complications and can increase, subject to evidence, the life expectancy of patients.

## ЖКБ и липидный дистресс-синдром у больных сахарным диабетом

Каменских Я. А., Терещенко И. В., Каюшев П. Е.  
ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

**Цель.** Проанализировать особенности липидного дистресс-синдрома (ЛДС) при ЖКБ, при СД2 и при сочетании ЖКБ с СД2; оценить возможности профилактики и лечения ЛДС у таких больных.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 пациентов, из них 16 — с ЖКБ, 28 — с СД2, 46 — с сочетанием СД2 и ЖКБ. Анализировали состояние липидного, углеводного обмена, результаты УЗИ органов брюшной полости.

**Результаты.** Пациенты сопоставимы по возрасту (средний возраст 59,8 ± 8,8 лет), ИМТ (средний ИМТ

33,9 ± 2,8 кг/м<sup>2</sup>), состоянию углеводного обмена (HbA1c при СД2 9,98 ± 2,06%, при ЖКБ не превышал норму). Стойкая дислипидемия выявлена в 100% случаев. У больных СД2 оказался III тип дислипидемии, при ЖКБ — IIa. Достоверных отличий в липидограмме при сочетанной патологии и изолированном СД2 не было. У 30 больных с сочетанной патологией ЖКБ в течение 1–23 лет предшествовала развитию СД. Очевидно, у этих больных, и у больных ЖКБ без СД2 ЛДС возник из-за нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот;

2016



органом-мишенью ЛДС первично явилась печень и жёлчный пузырь (ЖП). У 16 пациентов СД2 возник раньше ЖКБ. ЖКБ у них — следствие нарушения желчеотделения из-за автономной нейропатии ЖП, а ЛДС первично проявлялся дислипидемией и гиперхолестеринемией. Холецистэктомия проведена 43 пациентам, причем у всех имеется ПХЭС. Рецидивов камнеобразования не наблюдалось. Не найдено корреляции показателей липидного спектра с давностью СД, ЖКБ, уровнем HbA1c. Лечение статинами или фибратами получали отдельные больные.

**Выводы.** ЛДС развивается у всех больных как при изолированной ЖКБ или СД2, так и при их сочетании. Имеются отличия в последовательности вовлечения органов-мишеней в ЛДС: при ЖКБ сначала возникает патология желчевыводящих путей, при СД2 — макроангиопатии. Лечение ЛДС статинами или фибратами должно проводиться систематически, а не «курсами»; при ЖКБ и ее сочетании с СД первично следует устранять дисбиоз кишечника и хроническую эндотоксическую агрессию.

### Состав жирных кислот в подкожной клетчатке человека как показатель заболеваний желудочно-кишечного тракта

Khramtsova N. I., Plaksin S. A.  
ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера», Россия

**Ключевые слова:** жир, жировая ткань, липосакция, жирные кислоты, газожидкостная хроматография

**Цель.** Проанализировать химический состав подкожной жировой клетчатки практически здоровых лиц на предмет количества и состава жирных кислот.

**Материал и методы.** Исследовано 10 образцов жировой ткани у здоровых женщин без ожирения с разных анатомических зон. Жировая ткань собиралась при липосакции живота, поясницы и бедер в разные пробирки, затем центрифугировалась. Для анализа забиралась верхняя часть жировой массы — чистый жир, вышедший из разрушенных адипоцитов. Образцы жира центрифугировали и производили метилирование с раствором NaOH в растворе метанола. Выделяли метилэстеры с помощью гексана и МТВЕ, которые затем анализировали на газожидкостном хроматографе GC-MS

Thermo Scientific Trace GC Ultra DSQ. Материал исследовали на предмет 27 жирных кислот.

**Результаты.** В образцах жира преобладали олеиновая C18:1n9c (42,3±2,2%) и пальмитиновая C16:0 (22,5±3,4%) кислоты. В значительно меньшем количестве наблюдались стеариновая C18:0 (4,8±1,0%), линоленовая C18:2 (17,5±6,5%), миристиновая C14:0 (2,2±0,5%), эйкозанолевая C20:1n9 (0,8±0,2%), гексадеценовая и пальмитолеиновая C16:1t кислоты. Выявлено, что соотношение жирных кислот в каждом образце было одинаково, отличалось лишь их общее количество.

**Выводы.** В подкожной жировой клетчатке здоровых женщин, независимо от анатомической зоны, чаще встречались олеиновая, пальмитиновая, стеариновая и линоленовая кислоты.

### Composition of fatty acids in human subcutaneous adipose tissue as an indicator of the diseases of gastrointestinal tract

Khramtsova N. I., Plaksin S. A.  
ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера», Россия

**Keywords:** fat, fatty tissue, liposuction, fatty acids, gas-liquid chromatography

**The Purpose.** To analyze the composition of human subcutaneous adipose tissue in healthy individuals for the amount and composition of fatty acids.

**Material and methods.** 10 samples of subcutaneous adipose tissue of different individuals from different anatomical regions have been studied. Adipose tissue was collected during liposuction from the abdomen, lumbar region and hips as the different samples, then it was centrifuged. The subject of the analysis was the upper part of lipoaspirate — pure fat that was released from the destroyed adipocytes. Pure fat samples were centrifuged and methylated by NaOH in methanol solution. Methyl esters were extracted by hexane and МТВЕ then analyzed on GC-MS Thermo Scientific

Trace GC Ultra DSQ. The material was examined for 27 fatty acids.

**Results.** In samples dominated fat oleic acid methyl ester C18:1n9c (42.3±2.2%) and palmitic acid C16:0 (22.5±3.4%). In less percent linoleic C18:2 (17.5±6.5%), stearic C18:0 (4.8±1.0%), palmitoleic C16:1t (3.0±0.6%), myristic C14:0 (2.2±0.5%) and eicosenoic C20:1n9 (0.8±0.2%) acids observed. It was found that the ratio of fatty acids in each sample was the same, they were different only in total amount.

**Conclusions.** In human subcutaneous fatty tissue, regardless of the anatomic zones are more common oleic, methyl ester, palmitic, stearic and linoleic acids.

## Heart rate variability in patients with associative course of acid-dependent diseases and arterial hypertension

Kitaeva E. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Vasilets L. M., Parshakova O. A.  
Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

**Keywords:** heart rate variability of acid-dependent diseases, arterial hypertension.

**Study objective.** To explore the features of heart rate variability in acid-dependent diseases and in their combination with arterial hypertension.

**Material and methods.** The study included 109 men, aged  $35,37 \pm 10,34$  years, part of them with isolated pathologies: 20 with duodenal ulcer disease, 20 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD), 25 — with arterial disease and no concomitant disorders. Associated course of acid-dependent disorders (ADD) and arterial hypertension occurred in 44 patients, with 21 of them identified to have concomitant course of duodenal ulcers and arterial hypertension, while 23 of them — arterial hypertension and GERD. The control group consisted of 15 healthy men. All groups were matched for age, sex, duration of arterial hypertension, gastroesophageal reflux disease and duodenal ulcers. All patients underwent prolonged ECG monitoring with assessment of heart rate variability.

**Results.** It was established that patients with disease syndrome had a statistically significant reduction in the basic time and spectral characteristics of heart rate variability as compared to patients with isolated forms of hypertension ( $n = 25$ ) and ADD ( $n = 40$ ). Changes were particularly evident for SDNN ( $116,16 \pm 24,61$  ms vs.  $138,88 \pm 45,23$  ms,  $p = 0,045$  and  $143,9 \pm 39,52$  ms, respectively,  $p = 0,0002$ ), SDANN ( $107,2 \pm 28,10$  ms vs.  $133,20 \pm 47,24$  ms,  $p = 0,008$  and  $129,6 \pm 42,53$  ms,  $p = 0,003$ ), SDANN during wakefulness ( $54,84 \pm 17,39$  ms vs.

$81,56 \pm 51,46$  msec,  $p = 0,002$  and  $71,97 \pm 22,44$  ms,  $p = 0,0003$ ), as well as RMSSD during sleep (as compared to patients in Group ADD,  $33,56 \pm 15,81$  ms vs  $21,29 \pm 46,17$  msec,  $p = 0,009$ ). Indicators of total spectrum power (TP) in patients with a combination of hypertension and ADD ( $n = 44$ ) were significantly lower compared with patients who had an isolated course for each of the diseases. So, the given indicator in the group with isolated hypertension ( $n = 25$ ) was  $11283,24 \pm 7940,09$  MC<sup>2</sup>, in patients with ADD ( $n = 40$ ) —  $10697,25 \pm 8276,53$  mc<sup>2</sup>, and in group arterial hypertension + ADD —  $5357,77 4994,74 +$  mc<sup>2</sup>. Indicators VLF, LF, HF during the day were also significantly lower in the group with combined course of arterial hypertension and ADD as compared to patients with isolated forms of disease ( $p=0,01$ ). In addition, in the group: arterial hypertension + ADD, it was observed an increase in low-frequency component (LFnu) during the day, compared to patients with isolated groups of hypertension and ADD ( $71,61 \pm 12,34$  pi vs  $0,5 \pm 14,7$  pi,  $p = 0,0008$  and  $65,46 \pm 14,07$  pi,  $p = 0,036$ , respectively), and a decrease in high-frequency component (HFnu) ( $p = 0,05$ ).

**Conclusion.** The findings indicate that comorbid existence of hypertension and acid-dependent diseases aggravates originally existing excessive influence of the sympathetic nervous system in patients with hypertension, leading to parasympathetic failure, and ultimately weakening adaptive capabilities.

## Дислипидемия и патология печени у больных крайними степенями ожирения

Котельникова Л. П., Степанов Р. А., Фрейнд Г. Г.  
Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера, Россия

**Цель.** Изучить изменения липидного спектра крови, тяжесть поражения печени у больных с индексом массы тела (ИМТ) более 40.

**Материал и методы.** Изучены изменения липидного спектра крови, тяжести поражения печени у 58 больных с ИМТ более 40. У 30 из них диагностировано морбидное ожирение, ИМТ — 40–49 (1 группа), у 28 — суперожирение, ИМТ 50–69 (2 группа). Состояние печени оценивали по ультразвуковым критериям и по результатам морфологического исследования интраоперационных биоптатов печени. Статистическую обработку материала проводили с использованием метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

**Результаты.** Обнаружено значимое различие между уровнем общего холестерина, ТГ, ЛПОНП, ЛПВП и степенью ожирения ( $p=0,000$  ANOVA). Чем больше ИМТ, тем ниже показатель общего холестерина, ЛПВП, хотя содержание ЛПВП укладывалось в референтное значение, и выше концентрация ТГ и ЛПОНП. Отмечено достоверное увеличение

уровня ЛПНП в обеих группах, несколько меньше во 2 группе, однако различия статистически не значимы.

Установлена зависимость ультразвуковых параметров, тяжести стеатоза и активности стеатогепатита по результатам морфологического исследования от степени ожирения. Чем выше ИМТ, тем выше степень стеатоза и активнее НАСГ. Мы обнаружили положительные корреляции между ультразвуковой видимостью стенки желчного пузыря, внутрипеченочных портальных вен, желчных протоков, капсулы печени, диафрагмы и морфологически определенной тяжестью стеатоза и стеатогепатита.

**Заключение.** Уровень ТГ и ЛПОНП, тяжесть стеатоза и стеатогепатита по УЗИ до оперативного вмешательства, а также при морфологическом исследовании биоптатов печени прямо пропорционально ИМТ. Содержание общего холестерина не отражает изменений липидного спектра при крайних степенях ожирения.

2016



## Lipid profile and liver diseases among patients with morbid obesity

Kotelnikova L. P., Stepanov R. A., Freind G. G.  
Perm State Medical University named after Ac. E.A. Vagner

**Objectives.** The aim of our study was to investigate associations between the lipid profile, liver condition and the level of BMI.

**Methods.** Our sample consisted of 58 patients: 30 — with morbid obesity and BMI — 40–49 (1 group), 28 — with superobesity, BMI — 50–69 (2 group). Lipids and hepatic functional tests were measured just prior to surgery. Ultrasound examination was used to estimate liver condition. Liver biopsy specimens were obtained at the time of surgery, classified according to the nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis activity score.

**Results.** Lower level of cholesterol has been found in the first group with morbid obesity. Higher level of triglycerides and very low-density lipoprotein has been

found in the second group with superobesity ( $p=0,000$  ANOVA). High-density lipoprotein was normal but significantly associated with BMI. The level of low-density lipoprotein was higher in the second group, but the difference between groups was not significant. BMI was associated with higher scores of ultrasonographic parameters and severity of steatosis, the increased prevalence of steatohepatitis and its activity. We also realized the positive correlation between ultrasonographic parameters and histological features.

**Conclusion.** BMI has significantly positive correlations with the level of triglycerides and very low-density lipoprotein, ultrasonographic parameters, histological features of steatosis and steatohepatitis. The level of total cholesterol did not reflect all changes of lipid profile.

## Изменение интервала QT у больных артериальной гипертензией в острый период желудочно-кишечного кровотечения

Кравцова Т. Ю., Шекотов В. В., Алеева Н. Г.  
ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** желудочно-кишечное кровотечение, артериальная гипертензия, язвенная болезнь, интервал QT

**Цель исследования.** Изучить особенности электрической систолы желудочков у больных артериальной гипертензией (АГ) при желудочно-кишечном кровотечении (ЖКК) язвенного генеза.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 33 человека: 19 с АГ в условиях ЖКК и 14 пациентов с изолированным течением АГ без ЖКК.

Длительное мониторирование (ДМ) электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли портативным кардиорегистратором российского производства. Статистическая обработка выполнена с использованием программы STATISTICA — 6,0.

**Результаты.** Кровотечение отразилось на удлинении электрической систолы желудочков (интервала QT). Нормативный показатель QT-интервала является производной величиной от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пола пациента и определяется формулой, предложенной Н. Bazett:  $QT_{\text{долж}}=K\sqrt{R-R}$ , где R-R — время между интервалами

RR на ЭКГ в секундах;  $K=0,37$  для мужчин,  $K=0,40$  для женщин. Полученная величина QT-интервала сравнивалась с нормативным показателем. Отклонения величины QT более выражены при ЖКК и сопутствующей АГ на максимальной ЧСС ( $p<0,05$ ). Колебание величины  $\Delta QT$  изменилось достоверно на максимальной ЧСС более 130 в 1 минуту ( $p=0,05$ ) и составило в среднем 42,1 мс. Вычислены операционные характеристики теста: диагностическая чувствительность — 100%, эффективность — 71%, прогностическая ценность положительного результата — 87%. У женщин с АГ в условиях ЖКК удлинение интервала QT выявлено в меньшей степени, чем у мужчин ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** При использовании методики ДМ ЭКГ пациентам с сочетанным течением АГ и язвенной болезни можно, измеряя величину QT-интервала, прогнозировать и косвенно подтвердить наличие кровопотери.

## QT-interval changes in patients with arterial hypertension and gastrointestinal bleeding

Kravtsova T. Yu., Schekotov V. V., Aleyeva N. G.  
Perm State Medical University by E.A. Wagner, Russia

**Keywords:** peptic duodenal ulcer, arterial hypertension, acute gastrointestinal bleeding, QT interval

**The aim of the investigation** was to study the characteristics of electrical ventricular systole in patients with arterial hypertension (AH) in acute gastrointestinal bleeding (AGB) of duodenal ulcer genesis.

**Methods.** The study included 19 patients with AH in AGB and 14 patients with AH without AGB. The investigation was a simple, open, controlled and had a parallel design. Examination included 24 hour Holter monitoring means of portable registrator, Russia. Statistical analysis of the results was carried

out using the program STATISTICA-6,0 (StatSoft, Inc., USA).

**Results.** AGB had an effect on electrical ventricular systole extension (interval QT). QT-interval is derived from the value of heart rate and sex of the patient and is determined by the formula by H. Bazett:  $QT_{\text{actually}}=K\sqrt{R-R}$ , where RR — the time between RR intervals in seconds;  $K=0.37$  for men,  $K=0.40$  for women. The obtained value of QT-interval, measured in the patient in milliseconds, was compared with standard index.

kravtsova\_t@mail.ru

kravtsova\_t@mail.ru

Variations of the QT were more pronounced in patients with hypertension and AGB and in the maximum heart rate ( $p < 0.05$ ). Delta ( $\Delta$ ) QT-interval was determined as the difference between the actual and proper QT intervals. The volatility in  $\Delta$ QT changed significantly at the maximum heart rate of 130 per 1 minute ( $p = 0.05$ ) and averaged 42.1 ms.

**Conclusion.** Using the procedure of 24 hour Holter monitoring in AH patients with duodenal ulcer and measuring the QT-interval, one can predict and indirectly confirm the presence of blood loss. The proposed method is highly informative, physiological, convenient, not invasive, highly sensitive (100%) and diagnostically effective (71%).

## Гендерный анализ сочетанного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии

Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Кравцова Е.Ю.  
ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

kravtsova\_t@mail.ru

## Gender analysis of patients with peptic duodenal ulcer associated with arterial hypertension

Kravtsova T. Yu., Schekotov V. V., Kravtsova E. Y.  
Perm State Medical University by E.A. Wagner, Russia

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, артериальная гипертензия, гендерные особенности

**Keywords:** peptic duodenal ulcer, acute gastrointestinal bleeding, arterial hypertension, gender characteristics

**Цель исследования.** Охарактеризовать гендерные особенности язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Обследованы 25 пациентов с сочетанием АГ и ЯБ ДПК (женщин-10, мужчин-15), 45 больных АГ (женщин-17, мужчин-28) в первые 5 суток от начала желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), 63 больных с ЖКК без АГ (женщин-18, мужчин-45), 48 (женщин-28, мужчин-20) пациентов с изолированным течением АГ, 69 (женщин-33, мужчин-36) — с обострением ЯБ ДПК без АГ. Для изучения эмоционально-личностной сферы использовали тесты Айзенка, CES-D и Спилбергера. Исследование вегетативной нервной системы осуществляли по показателям тонуса, реактивности и обеспечения деятельности.

**Результаты.** Для мужчин с несложненной формой ЯБ ДПК характерны более низкие ( $p = 0,02 - 0,03$ )

значения личностной тревожности и нейротизма. В то же время при проведении ортостатической пробы отмечена большая ( $p < 0,05$ ) активация симпатoadренальных влияний. У женщин с АГ резко нарастали показатели депрессии, реактивной и личностной тревожности ( $p < 0,05$ ), в то время как у мужчин усиливались симпатoadренальные влияния в ортостазе. В условиях ЖКК для нормотензивных женщин, в отличие от мужчин, характерно нарастание ( $p < 0,05$ ) величин реактивной и личностной тревожности. Гендерных различий при изучении вегетативного статуса не получено. При ЖКК у гипертензивных пациентов различий эмоционально-личностной сферы мы не выявили. В условиях ортостаза у мужчин, в сравнении с женщинами, снижалась ( $p < 0,05$ ) активность симпатoadренальных влияний.

**Заключение.** У мужчин при сочетании ЖКК и АГ развивается «синдром выгорания вегетативной регуляции».

## Хирургическая гастроэнтерология в Пермском крае

Палатова Л.Ф., Нечаев О.И.  
Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера,  
Пермский национальный исследовательский политехнический университет Россия

smernesh@gmail.com

**Ключевые слова:** Язвенная болезнь, хирургия, резекция желудка, осложнения, сочетанные заболевания, холелитиаз

В начале 20го века основным методом хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) был гастроэнтероанастомоз. Значительное количество осложнений и рецидивы язвы диктовали необходимость прибегнуть к более радикальному вмешательству — резекции желудка. Широкое применение эта операция получила в клинике госпитальной хирургии Пермского медицинского института под руководством профессора М.В. Шаца в 30х годах двадцатого века, а также в крупных городах края: Лысьве, Кунгуре, Березниках, Кизеле, Осе. Не менее остро стояла проблема лечения осложнений язвенной болезни — перфораций

и кровотечений. Эти задачи с успехом решали на кафедре хирургических болезней педиатрического факультета под руководством профессора В.Н. Репина. Им же разрабатывались методы диагностики и лечения болезней оперированного желудка. В 70–80х годах в стране широкое распространение приобрела ваготомия. Теперь она применяется по ограниченным показаниям при ушивании прободных язв и перевязке кровоточащих сосудов в язве. Позднее обратили внимание на сопутствующую патологию других органов брюшной полости. В исследованиях сотрудников госпитальной хирургической клиники, вначале под руководством профессора С.Ю. Минкина,



а затем академика Е. А. Вагнера, были разработаны проблемы сочетанных заболеваний печени и желчных путей (Л. Ф. Палатова). Были изучены результаты хирургического лечения холелитиаза в зависимости от морфологических и биохимических нарушений в печени и химического состава желчных камней (Л. П. Котельникова). Были

определены показания к операции при желчнокаменной болезни в сочетании с патологией желудка, ДПК и печени (А. В. Попов). Изучены результаты хирургического лечения холангита и билиарного панкреатита (Л. Б. Гущенский), а также заболеваний желудка ДПК и поджелудочной железы при холелитиазе (Д. В. Шварев).

### Surgical gastroenterology in Perm krai

Palatova L. F., Nechayev O. I.  
Perm State University of Medicine named after Academician EA Wagner,  
Perm National Research Polytechnic University, Russia

**Keywords:** ulcer disease, peptic ulcer, surgery, gastric resection, complications, comorbidities, cholelithiasis

In the early 20th century the main method of surgical treatment of gastric and duodenal ulcer was gastroenteroanastomosis. A significant number of complications and recurrences of ulcer dictated the need to resort to more radical intervention — distal gastrectomy. This technique was widespread in the 30s of the twentieth century in the clinic of hospital surgery of Perm medical institute, led by professor M. V. Shats. It was also performed in the major cities of the region: Lysva, Kungur, Berezniki, Kizel, Osa. An actual urgent problem was the treatment of complications of peptic ulcer — perforation and bleeding. This task was accomplished at the department of surgical diseases of pediatric faculty, led by Professor V. N. Repin. He also developed methods of diagnostics and treatment of diseases of operated stomach. In the 70–80s vagotomy was widespread in

Russia. Now it is used for limited indications in addition to suture of perforated or bleeding peptic ulcer. Later the researchers began to study comorbidity. The problems of combined liver and biliary tract diseases were researched in the hospital surgical clinic of Perm, initially led by Professor S. Yu. Minkin and then by academician E. A. Wagner (L. F. Palatova). The results of surgical treatment of cholelithiasis, depending on the morphological and biochemical abnormalities in the liver and the chemical composition of gallstones were studied (L. P. Kotelnikova). Indications for surgery in cholelithiasis in conjunction with the pathology of the stomach, duodenum and liver were defined (A. V. Popov). The results of surgical treatment of biliary pancreatitis and cholangitis (L. B. Guschensky), as well as the diseases of the stomach, duodenum and pancreas with cholelithiasis were obtained (D. V. Shvarev).

### Сочетание патологии желудочно-кишечного тракта и легких

Сарсенбаева А. С., Смолягина А. В., Ковалева Е. Г.  
ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ,  
Областная клиническая больница № 3, Челябинск, Россия

**Ключевые слова:** ГЭРБ, Бронхиальная астма, сочетанная патология

**Цель исследования.** Изучить структуру патологии ЖКТ у пульмонологических больных

**Материалы и методы.** На базе городского центра амбулаторной помощи больным пульмонологического профиля г. Челябинска нами было изучено 4670 амбулаторных карт больных, состоящих на учете в центре. Из них 189 составляли пациенты с сочетанной гастропатологией (4% общей выборки). Среди пациентов с сочетанной патологией преобладало сочетание хронического бронхита с хроническим гастритом (25%), с хроническим панкреатитом (21%), с дисбиозом кишечника (16%). Среди пациентов с бронхиальной астмой преобладали пациенты со стеатозом печени (9%). У пациентов с ХОБЛ выявлен стеатоз (2%) и панкреатит (2%). Доля ГЭРБ составила 0,5%, чаще она ассоциировалась с бронхиальной астмой и хроническим

бронхитом (по 32%). В 4% случаев ГЭРБ сочеталась с острым бронхитом и с ХОБЛ. Отдельно были выделены пациенты с «рефлюксным кашлем»: имеющие симптом кашля без патологии бронхолегочной системы, который полностью купируется на фоне стандартного лечения ГЭРБ (8%). Кроме этого пациенты с ГЭРБ также имели и другие сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречалось сочетание ГЭРБ с эзофагитом и хроническим гастритом (87% и 74% соответственно). Хронический панкреатит присутствовал в 30%, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в 26%.

**Выводы.** В основе патогенеза сочетанной патологии легких и желудочно-кишечного тракта может быть коморбидность патологии, выступающая одним из взаимоотношающих факторов течения кислотозависимых и обструктивных заболеваний

## Белки наружной мембраны *helicobacter pylori* как определяющий фактор при выборе схемы эрадикации

Сарсенбаева А.С., Домрачева Е.В., Уфимцев К.А.  
ГБОУ ВПО ЮУГМУ, Челябинск, Россия

Dodger.88@mail.ru

**Ключевые слова:** хронический гастрит, хронический панкреатит, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия

**Цель.** Оценить эффективность схем эрадикационной терапии у пациентов с различными кислото-зависимыми заболеваниями.

**Материалы и методы.** Исследовано 108 пациентов с инфекцией *H. pylori*, из которых 63 пациента с хроническим панкреатитом и сопутствующей *H. pylori*-инфекцией, 45 пациентов с инфекцией *H. pylori* с хроническим гастритом без хронического панкреатита. У всех пациентов определялись факторы патогенности *H. pylori* методом иммуноблоттинга. После формирования групп методом случайной выборки пациентам назначались схемы эрадикационной терапии I линии и схема эрадикационной терапии I с включением висмута трикалия дицитрата.

**Результаты.** У пациентов с хроническим панкреатитом эффективность стандартной тройной эрадикационной терапии существенно ниже (10,3%), чем в группе пациентов с инфекцией *H. pylori*

с хроническим гастритом без хронического панкреатита (100%). Наименее эффективна тройная эрадикационная терапия I линии у пациентов с хроническим панкреатитом при наличии у *H. pylori* факторов патогенности и адгезии p30, p33, уреазы А, p26, p19, p17 (эффективность составила максимально 8,7%). Эффективность эрадикационной терапии I линии у больных с хроническим панкреатитом выше при добавлении в схему лечения висмута трикалия дицитрата (достоверно выше на 86,8%).

**Выводы.** Эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* при различных кислото-зависимых заболеваниях зависит от генетической составляющей *H. pylori*. При наличии у *H. pylori* факторов патогенности p33, p30, p26, p19, p17 с целью повышения эффективности лечения необходимо включать в схему эрадикационной терапии I линии препараты висмута трикалия дицитрата.

## Состояние печени и липидного обмена при сочетании сахарного диабета 2-го типа с гипотиреозом

Суслина А.А.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России Пермь, Россия

suslinaaa@bk.ru

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, гипотиреоз, состояние печени, дислипидемия.

**Цель.** Оценить функцию печени и состояние липидного обмена при снижении функции щитовидной железы (ЩЖ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

**Материалы и методы.** Наблюдали 70 женщин — 45 с СД2 и гипотиреозом — 1 группа (HbA1c-10,8±1,9%, ТТГ-10,89±6,7мМЕ/мл) и 25 с изолированным СД2-2 группа (HbA1c-9,9±2,4%, ТТГ-2,38±1,45мМЕ/мл). Оценивали клинику, ферменты печени (АЛТ, АСТ, ГТП), липидограмму, функцию поджелудочной железы, гликемию в динамике, HbA1c, С-пептид, тиреоидный статус. Проводили УЗИ органов брюшной полости.

**Результаты.** Клинически и эхографически жировая болезнь печени выявлена у всех больных, независимо от функции ЩЖ. УЗ-признаки диффузных изменений печени по типу липодистрофии с увеличением размеров печени были в обеих группах: КВР в 1 гр. составил 169,7±13,1мм, во 2 гр. — 162,5±18,8мм, толщина правой доли 148,5±21,7мм и 148,2±27,1мм, левой 75,6±4,9мм и 83,5±7,7мм, соответственно. Умеренный цитоллиз встречался в равной частоте случаев в обеих группах: соответственно АЛТ

44,8±1,9 и 45,8±2,0Ед/л; АСТ 48,1±4,6 и 52,8±3,2Ед/л. Цитолитический синдром был преходящим, провозировался декомпенсацией СД2, алиментарными нарушениями, гепатотоксичными лекарствами. Корреляции АЛТ и АСТ с уровнем ТТГ не найдено. У всех пациентов установлена атерогенная дислипидемия. Лечение статинами получали единичные больные. Сочетание СД2 с гипотиреозом усугубляло нарушение липидного обмена. У пациентов 1 группы уровень ОХ составил 6,4±1,6ммоль/л, ЛПНП 4,7±0,7ммоль/л, ТГ 3,3±0,6ммоль/л, ЛПОНП 0,6±0,3ммоль/л и ЛПВП 1,2±0,2ммоль/л. Во 2 группе — ОХ 6,5±0,6ммоль/л, ЛПНП 4,7±0,8ммоль/л, ТГ 3,7±0,5ммоль/л, ЛПОНП 0,7±0,13ммоль/л и ЛПВП 1,1±0,1ммоль/л. Компенсация гипотиреоза, как и компенсация СД2 не приводила к стойкой нормализации липидного обмена.

**Выводы.** Несмотря на применение современной сахароснижающей терапии, при отсутствии стойкой компенсации СД2 патология печени возникает у всех больных, при этом сочетание с гипотиреозом не вызывает существенного ухудшения поражения печени.

2016



## Status of the liver and lipid metabolism of patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and hypothyroidism

suslinaaa@bk.ru

Suslina A. A.

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner Perm, Russia

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, hypothyroidism, status of the liver, dyslipidemia.

**Aim.** To evaluate the function of the liver and lipid metabolism with a decrease the function of the thyroid gland (TG) of patients with diabetes mellitus type 2 (DM2).

**Materials and Methods.** 70 patients took part in the research. 45 patients had DM2 and hypothyroidism — the first group (HbA1c-10,8 ± 1,9%, the TSH-10,89 ± 6,97mME/ml). 25 patients had only DM2 — the second group (HbA1c-9,9 ± 2,4%, TSH-2,38 ± 1,84mME/ml). All the patients underwent clinical examination, evaluation of the clinical picture, the level of liver enzymes (ALT, AST, GTP), lipid profile, the function of the pancreas, glycemia in dynamics of, HbA1c, C-peptide, thyroid status, ultrasound of the abdomen.

**Results.** The clinical and echographic fatty liver disease was detected in all the patients, regardless of thyroid function. The ultrasound characteristics of diffuse changes in the liver of the type of lipodystrophy increased size of the liver were found in both groups: an oblique vertical size of the liver in the first group amounted to 169,7 ± 13,1mm, in the second group — 162,5±18,8mm, thickness of the right lobe 148,5±21,7mm and 148,2±27,1mm, thickness of the left lobe, respectively 75,6 ± 4,9mm and 7,7mm 83,5 ±

Moderate cytolysis occurred equally in both groups respectively ALT 44,8 ± 1,9 U/l and 45,8 ± 2,0 U/l; AST 48,1 ± 4,6 U/l and 52,8 ± 3,2 U/l. Cytolytic syndrome was transient, provoked by the decompensation of DM2, alimentary disorders and taking in hepatotoxic drugs. Correlations of ALT and AST with TSH levels were not found. All the patients had atherogenic dyslipidemia. Statins treatment was given to very few patients. The combination of DM2 with hypothyroidism aggravated the violation of lipid metabolism. The patients of the first group of cholesterol was 6,4±1,6 mmol/l, LDL 4,7±0,7 mmol/l, triglycerides 3,3±0,6 mmol/l, VLDL 0,6±0,3 mmol/l, HDL 1,2±0,2 mmol/l. In the second group the level of cholesterol was 6,5±0,6 mmol/l, LDL 4,7±0,8 mmol/l, triglycerides 3,73±0,5 mmol/l, VLDL 0,7±0,13 mmol/l and HDL 1,1±0,1 mmol/l. The compensation of hypothyroidism, as well as the compensation of DM2 didn't lead to permanent normalization of lipid metabolism.

**Conclusions.** Despite the use of the up to date glucose-lowering therapy with the absence of stable compensation of DM2 all patients have liver disease occurs in, and the combination with hypothyroidism does not cause significant deterioration of liver damage.

## Внешние и внутренние факторы инициирующие канцерогенез у белых крыс

ie.trubitsyna@gmail.com

Трубицына И.Е.<sup>1</sup>, Винокурова Л.В.<sup>1</sup>, Смирнова А.В.<sup>1</sup>, Бордтн Д.<sup>1</sup>, Гуляев А.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения город Москва (МКНЦ ДЗ г Москва)

<sup>2</sup> Институт биологии гена РАН, Москва

**Введение.** Модель с 1,2-азоксиметаном (АОМ) часто применяется при исследовании неопластических образований и влияния внешних факторов на их рост.

**Цель.** Изучить внешние и внутренние факторы способствующие возникновению мутаций, которые инициируют канцерогенез.

**Материал и методы.** Исследования проводили на крысах линии Wistar, массой 230–250,0. Всего 20 животных, 4 группы по 5 животных. 1-я и 3-ья группа воспроизведение хронической язвы толстой кишки. 2-я — без язвы. 4-я интактные. 1 и 3-ья группы введение АОМ на 14 и 17 сутки. Аутопсия на 30-е сутки, биохимическим методом определение содержания ацетилхолина в ткани и сыворотке крови. Установлено, что образуются кисты в поджелудочной железе и почках. В легких и толстой кишке неопластические образования.

**Обсуждение.** Мы полагаем, что внутренним фактором для неопластических образований является наличие очага хронического воспаления, повышенное содержание ацетилхолина как в зоне язвы толстой кишки, так и в сыворотке крови, введение АОМ. Внешний фактор это корм для животных не был сбалансирован по содержанию белка, углеводов и витаминов группы В. Преобладали углеводы на фоне сниженного белка. Животные употребляли больше корма. При ревизии брюшной полости повышено присутствие жировой клетчатки.

**Выводы.** Необходимо сочетание нескольких факторов — хроническое воспаление, повышенное содержание ацетилхолина, введение канцерогена, диета с высоким содержанием углеводов и сниженным белка.

## Целиакия у детей: клиничко-анамнестические и диагностические особенности

vnbvnb2013@yandex.ru

Вшивцева Н.Б., Репецкая М.Н., Окунев С.Л., Торопова Е.А.

Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Пермь, Россия;

**Ключевые слова:** целиакия, глютен, глиадин, дети.

Целиакия — хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическим

повреждением слизистой оболочки тонкой кишки глютеном.

**Цель работы.** Выявить основные клиничко-анамнестические и диагностические особенности целиакии у детей.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали 12 детей с диагнозом целиакия, находившихся на обследовании и лечении в городском детском гастроэнтерологическом отделении ДКБ № 13 г. Перми (зав. отд. к.м.н. Д.В. Лишке) в период с 2013–2015 гг. Возраст обследованных детей составил от 2 до 14 лет. Мальчиков было 8 человек (67%), девочек — 4 человека (33%). Всем детям были проведены сбор анамнеза, объективный осмотр, общепринятые лабораторные и инструментальные методы исследования.

**Результаты.** Диагноз целиакии впервые установлен в возрасте 1–3 года у 83,3% детей. Большинство детей предъявляли жалобы на ноющие боли в околопупочной области до и после еды, периодическую рвоту после еды, неустойчивый жидкий стул, отрыжку воздухом, метеоризм, снижение аппетита, общую слабость. Дефицит массы тела I степени отмечался у 67% детей. Наблюдалось некоторое увеличение размеров живота, гепатомегалия. В общем

анализе крови у половины пациентов диагностирована железодефицитная анемия I степени. В копроцитограмме отмечались стеаторея, амилорея, слизь. У 100% детей выявлен вторичный дисбиоз кишечника I — II степени. На момент госпитализации средний уровень антител к глиадину составил: IgA к глиадину  $78,3 \pm 4,6$  г/л ( $p < 0,05$ ); IgG от  $97,6 \pm 10,4$  г/л ( $p < 0,05$ ) при средней норме 25–45 г/л для обоих типов иммуноглобулинов. При проведении ФГС у всех детей выявлен распространенный поверхностный гастрит, выраженный катаральный дуоденит. Трем детям из 12 на момент настоящей госпитализации проведена биопсия слизистой ДПК: выявлено снижение соотношения ворсина / крипта до 1,7–1,8 при норме 2,0–2,5.

**Выводы.** Таким образом, показаниями для обследования детей на целиакию являются: низкие темпы физического развития ребенка (дефицит массы), полифекалия, увеличение размеров живота. Повышенный уровень антител к глиадину и снижение соотношения ворсина/крипта при гистологическом исследовании позволяют верифицировать диагноз.

127

(3)

2016



## Отчет о пленуме научного общества гастроэнтерологов России и межрегиональной научно-практической конференции, посвященных 90-летию со дня рождения выдающегося физиолога академика А. М. Уголева и 80-летию Тверского государственного медицинского университета, научно-практической школе для гастроэнтерологов и терапевтов

Джулай Г.С.  
ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России

The report of the plenary session of the gastroenterological scientific society of Russia and interregional scientific-practical conference dedicated to the 90th birthday anniversary of the outstanding physiologist, academician A. M. Ugolev, and the 80<sup>th</sup> anniversary of the Tver state medical academy, scientific and practical school for gastroenterologists and therapists

Dzhulay G.S.  
Public budgetary educational institution of higher education Tver State Medical University Healthcare of the Russia

Джулай Галина Семеновна Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 70–71  
Dzhulay Galina S. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 70–71  
djoulai@mail.ru

В Тверском государственном медицинском университете 18 и 19 февраля 2016 года прошел Пленум Научного общества гастроэнтерологов, посвященный двойному юбилею — 90-летию выдающегося физиолога XX века академика Александра Михайловича Уголева и 80-летию Тверского государственного медицинского Университета, начинавшего свою историю как Ленинградский государственный медицинский стоматологический институт в 1936 году. Объединение этих событий неслучайно, поскольку молодые годы А. М. Уголева и начало его научной деятельности проходили именно в стенах ЛГМСИ, некоторое время (1954–55 гг.) он работал преподавателем кафедры нормальной физиологии в Калининском медицинском институте сразу после переезда учреждения из Ленинграда.

В рамках Пленума НОГР в Твери прошла межрегиональная научно-практическая конференция и Научно-практическая школа для гастроэнтерологов и терапевтов.

Пленум НОГР на своих заседаниях рассмотрел научно-практические проблемы гастроэнтерологии в свете развития идей академика А. М. Уголева. В частности, первоочередное внимание было уделено обсуждению вопросов изучения микробиоценозов и дисбиозов желудочно-кишечного тракта и симбионтного пищеварения человека в континууме пищеварительного конвейера у здоровых людей и при заболеваниях органов пищеварения, а также функциональных регуляторных систем (блоков) при патологии органов пищеварения у детей и взрослых.

В заседаниях Пленума приняли участие свыше 300 врачей разных специальностей из Тверской области и выпускников ТГМУ.

Работу Пленума освещали региональные СМИ, «Верхневолжский медицинский журнал», тезисы докладов и выступлений опубликованы в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология».

Открывая Пленум, Президент Тверского государственного медицинского университета член-корр. АМН России, профессор Борис Николаевич Давыдов подчеркнул важность и своевременность обсуждения теоретических и практических аспектов диагностики и лечения болезней пищеварения в свете новых представлений о микробиоте человека и возможностях коррекции биоценозов человека, исследование которых было начато академиком А. М. Уголевым.

В своем приветственном слове Президент НОГР профессор Леонид Борисович Лазебник отметил, что научные идеи академика Уголева легли в основу современной науки о питании, пищевых веществах и взаимодействиях в процессе питания живых организмов — трофологии. Их дальнейшее изучение и практическое воплощение реализуются с позиций понимания роли микробиоценозов желудочно-кишечного тракта в поддержании здоровья и формировании патологических состояний. Обмен мнениями между специалистами, занимающимися этими вопросами, и ознакомление широкой медицинской общественности — важнейшие задачи Пленума НОГР.

Творческий путь академика А. М. Уголева, начатый в 1949 году в стенах Ленинградского государственного медицинского института и продолженный позднее в Калинин (ныне — Тверь), Москве и Ленинграде, был подробно представлен в докладе проф. Д. А. Миллера (Тверь). Проф. Г. С. Джулай (Тверь) рассказала об успехах и научных перспективах тверской научной школы гастроэнтерологов, возглавляемой проф. Вячеславом Васильевичем Черным — вице-президентом НОГР, Заслуженным врачом России.

В первый день работы Пленума на заседаниях Научно-практической школы для гастроэнтерологов и терапевтов «Микробиоценозы желудочно-кишечного тракта и симбионтное пищеварения человека в континууме пищеварительного конвейера»

обсуждены вопросы современных представлений о микрофлоре желудочно-кишечного тракта и их эволюции от идеи академика Уголева до наших дней. В докладе проф. Е.И. Ткаченко (Санкт-Петербург) прозвучали данные о сформировавшейся в последние десятилетия системе взглядов на микробиом и геном человека, их взаимосвязях и перспективах использования современных технологий в профилактической и клинической медицине. Тему продолжили выступления проф. Б.А. Шендерова (Москва), проф. Г.Ф. Коротько (Краснодар), проф. В.А. Максимова (Москва), проф. В.В. Чернина (Тверь), проф. С.Г. Хомерики (Москва). Они всесторонне рассмотрели эволюцию взглядов о питании и пищеварении человека в разные возрастные периоды его жизни в аспекте аутолитического и симбионтного пищеварения, механизмах регуляции и путях коррекции с учетом патогенетической роли микробиоты кишечника.

Второй день работы Пленума был посвящен рассмотрению особенностей течения дисбиозов при болезнях пищеварения в рамках симпозиума «Дисбиозы различных отделов желудочно-кишечного тракта и патология системы пищеварения». Основной акцент в обсуждении проблемы был сделан на особенностях микробиоценоза верхних отделов пищеварительного тракта при воспалительно-эрозивно-язвенных ее поражениях (проф. В.М. Червинец, Тверь) и месте *Helicobacter pylori* в нормобиоценозе и дисбактериозе эзофагогастродуоденальной зоны (проф. В.В. Чернин, Тверь). Несомненный интерес вызвало сообщение о возможностях лечебной трансэндоскопической санации язвенного дефекта с учетом дисбактериоза гастродуоденальной зоны (доц. С.Н. Базлов, Тверь). Вопрос об особенностях микробиоценоза полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом представлен проф. О.А. Гавриловой (Тверь). Характеристика микробиоценозов оси «полость рта–желудок–двенадцатиперстная кишка» у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с дуоденогастральным рефлюксом, представлена в докладе доц. Е.С. Михайловой (Тверь).

Одним из обсуждаемых аспектов проблемы дисбиозов явились вопросы, касающиеся использования пробиотиков в лечении и профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также их роли в обеспечении профилактических свойств рациона, чему был посвящен доклад проф. М.А. Бутова (Рязань) и доц. И.В. Андреевой (Смоленск). Проф. Ю.В. Червинец (Тверь) в своем докладе затронула вопрос о принципах перспективного конструирования эффективных пробиотических препаратов с учетом пробиотического и адаптационного потенциала лактобацилл. В докладе доц. Н.В. Малкова (Санкт-Петербург) нашли свое освещение новые подходы к использованию пребиотических препаратов на основе олигосахаров и их влиянии на кишечную биоту. Проф. Р.М. Филимонов (Москва) в своем докладе изложил вопрос о метаболических аспектах современной нутрициологии.

Тверская научная школа интернистов, педиатров, микробиологов, плодотворно работающих в области изучения заболеваний органов пищеварения, представила ряд докладов в рамках симпозиума «Функциональные регуляторные системы (блоки) и патология органов пищеварения у детей и взрослых», развивающих представления академика А.М. Уголева о биохимических ансамблях, обеспечивающих функциональное единство и преемственность деятельности желудочно-кишечного тракта. В них затронут ряд патогенетических и клинических особенностей течения воспалительно-эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны (проф. Д.А. Миллер), кислотозависимых заболеваний (проф. И.Ю. Колесникова), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослых (проф. Г.С. Джулай) и детей (проф. Ю.С. Апенченко). С интересом были заслушаны доклады, посвященные роли кальций-регулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни (доц. Л.А. Фомина), микрогемоциркуляторным, гипоксическим и нейро-вегетативным нарушениям в развитии коморбидного течения хронического гастрита и анемий (доц. С.А. Воробьев), а также особенностям состояния желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани (доц. А.В. Копцева).

В рамках работы Пленума под председательством президента НОГР проф. Л.Б. Лазебника прошел симпозиум «Эффективность натуральной минеральной воды «Боржоми» в различных клинических ситуациях». В своем докладе проф. А.Н. Казюлин (Москва) обосновал эффективность использования минеральной воды «Боржоми» в комплексе лечебных воздействий при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для потенцирования действия антисекреторных средств. Проф. О.Ж. Бузик (Москва) показал положительные эффекты минеральной воды «Боржоми» в лечении абстинентного синдрома и постабстинентного состояния.

Образовательная программа Школы была представлена лекцией проф. Л.Б. Лазебника (Москва), осветившего для терапевтов и гастроэнтерологов вопрос об особенностях лечения геликобактериоза в России, современных требованиях к показаниям и результатам лечения, методам контроля эффективности, выбору медикаментозных схем эрадикации. Практические аспекты деятельности врача при разных патологических состояниях органов пищеварения нашли свое отражение в лекциях профессоров Э.П. Яковенко (Москва), А.Л. Чернышова (Москва), Е.В. Головановой (Москва), И.А. Комиссаренко (Москва), доцента С.В. Левченко

Все участники Пленума НОГР и научно-практической школы РМНОТ для гастроэнтерологов и терапевтов, реализуя новую модель непрерывного медицинского образования, получили сертификаты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Координационного Совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

2016

## Резолюция Тверского пленума научного общества гастроэнтерологов России «Состояние пищеварения и здоровье человека» от 18–19 февраля 2016 г. посвященного 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева и 80-летию Тверского государственного медицинского университета

Лазебник Л. Б., Стефанюк О. В., Левченко С. В.  
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

“The state of digestion and health” from 18-19 february 2016 dedicated to the 90<sup>th</sup> birthday anniversary of academician A. M. Ugolev and the 80<sup>th</sup> anniversary of the Tver state medical university

Lazebnik LB, Stefaniuk O.V., Levchenko S.V.

State budgetary institution of high professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Лазебник Леонид Борисович Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 72–73  
Lazebnik Leonid B. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 72–73  
leonidBorisL@gmail.com

Пленум констатирует, что в работе приняли участие гастроэнтерологи, терапевты, педиатры, стоматологи, микробиологи и физиологи (всего 302 человека).

Пленум высоко оценил заслуги тверской школы в развитии отечественной гастроэнтерологии.

Пленум отметил, что 2016 г. характеризуется двумя знаменательными для отечественной гастроэнтерологии датами — 90-летием со дня рождения выдающегося гастрофизиолога академика А.М. Уголева и 50-летием Учредительной конференции Всесоюзного общества гастроэнтерологов (8–10 июня 1966 г. Минск).

Творческому развитию наследия академика А.М. Уголева были посвящены следующие вопросы:

1. Микробиоценозы желудочно-кишечного тракта и симбионтное пищеварение человека в аспекте пищеварительного конвейера;
2. Дисбиозы различных отделов желудочно-кишечного тракта;
3. Функциональные регуляторные системы (блоки) в патологии органов пищеварения.

Показано, что микробиота пищеварительного тракта человека включает более 5000 видов микроорганизмов, на порядок превышая количество клеток хозяина. Этот важнейший для жизнедеятельности дискретный орган выполняет множество функций, необходимых для обеспечения здоровья целостного организма. Функционирование микробиоты как целостного органа осуществляется посредством симбионтного пристеночного пищеварения. Симбионтная микрофлора пищеварительного тракта весьма многообразна в качественном и количественном отношении, включает как просветную, так и мукозную, функционирующую в биопленках, микрофлору, состоящую из облигатных, факультативных и транзитных микроорганизмов (бактерий, вирусов и грибов), соотношение которых определяет варианты нормомикробиоценоза и, соответственно, здоровье человека.

Нарушение структуры микрофлоры кишечника проявляется дисбиозами, приводящими

к нарушениям симбионтного пищеварения, являющегося, в свою очередь, причиной многих развивающихся в организме человека системных и локальных патологических процессов.

Профилактика и лечение нарушений симбионтного пищеварения должны быть направлены на терапию основного заболевания, в том числе и геликобактериоза, восстановление собственного пищеварения, ликвидацию дисбактериоза и функций микрофлоры.

Пленум констатировал, что рандомизированными исследованиями подтверждена эффективность минеральной природной гидрокарбонатной натриевой воды Боржомского месторождения («Методические рекомендации ФГБУ РНЦ Медицинской реабилитации и Курортологии» от 2013 г.) и определен механизм ее действия, восстанавливающий физиологические механизмы функционирования сфинктеров верхнего отдела пищеварительного тракта и качество жизни.

Пленум постановил:

1. Объявить 2016 г. мемориальным годом академика А.М. Уголева.
2. Редколлегии журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» увеличить количество публикаций, касающихся нарушений функций и состояния микробиоты органов пищеварения.
3. Руководству НОГР рассмотреть вопросы об обязательном включении проблем, касающихся дисбиозов органов пищеварения, в программы всех проводимых мероприятий.
4. Руководству НОГР рассмотреть вопрос о проведении ежегодных всероссийских конкурсов на лучшие работы по дисбиотическим расстройствам органов пищеварения с подведением итогов на ежегодных мероприятиях.
5. Утвердить сводный отчет по изучению клинической эффективности минеральной природной гидрокарбонатной воды Боржомского месторождения при неэрозивной форме рефлюксной болезни, функциональной желудочной диспепсии, а также у лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

6. Рекомендовать использование минеральной природной гидрокарбонатной натриевой воды Боржомского месторождения при проведении лечения согласно «Национальным рекомендациям по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московских соглашений)».
7. Исследовательской группе обеспечить серию научных и научно-популярных публикаций по эффективности минеральной природной гидрокарбонатной натриевой воды Боржомского месторождения в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» и других изданиях.
8. Утвердить в новой редакции «Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых».
9. Создать рабочие группы из числа составителей и заинтересованных специалистов для разработки современных редакций утвержденных ранее рекомендаций НОГР «Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция», «Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения)», «Неалкогольная болезнь печени: клиника, диагностика, лечение», а также по созданию новых методических рекомендаций, обсудить их на Славяно-Балтийском форуме в мае с.г. в г. Санкт\_Петербурге и принять на предстоящем осенью 2016 года съезде НОГР.
10. Решить вопрос о проведении очередного 16-го Съезда НОГР в Москве в рамках 11-го Национального конгресса терапевтов в ноябре 2016 г.

127 (3) 2016





## ПАМЯТИ ГЕННАДИЯ ИВАНОВИЧА СТОРОЖАКОВА

Лазебник Л. Б.  
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

## ON THE MEMORY OF GENNADY IVANOVICH STOROZHAKOV

Lazebnik LB.  
State budgetary institution of high professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 127 (3): 74

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 127 (3): 74

В феврале 2016 г. на 77 году от роду ушел из жизни профессор, академик РАН Геннадий Иванович Сторожаков.

Вся его жизнь была неразрывно связана со 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне ГБОУ ВПО РНИМУ — «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»), который он окончил в 1964 году и который он называл «мой любимый второй мед». Г.И. Сторожаков: «судьба подарила мне возможность общаться, учиться у выдающихся терапевтов XX столетия», его учителями были А.И. Нестеров и П.Е. Лукомский. Высочайший балл на экзамене по патанатомии Геннадий Иванович получил у строжайшего Ипполита Васильевича Давыдовского.

Академик Геннадий Иванович Сторожаков проработал и первым проректором, и ректором, и президентом РНИМУ. «Мы пришли в эту профессию помогать людям, — так нас воспитывали наши учителя и так мы воспитываем своих учеников. Другой цели нет и быть не может!» всегда говорил Геннадий Иванович

Г.И. Сторожаков — лауреат премий Правительства РФ и Мэрии Москвы, был награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, орденом Н.И. Пирогова, орденом Гиппократов. Ученики Геннадия Ивановича работают во всех регионах России и в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Под его руководством было защищено более 40 кандидатских и 8 докторских диссертаций. За 50 лет трудовой деятельности Г.И. Сторожаковым опубликовано более 600 научных работ, включая монографии, руководства, учебники. В марте 2014 г. из печати вышла книга «Трудный диагноз в гастроэнтерологии» (под редакцией академика РАН Г.И. Сторожакова и д.м.н., профессора Л.Ю. Ильченко). Геннадий Иванович глубоко изучал проблему гепатитов и циррозов печени, заболеваемость которыми в России и в мире неуклонно растёт. Поэтому одной из важнейших задач, стоящих перед медиками, академик Г.И. Сторожаков считал проведение разъяснительной работы

Все, кому посчастливилось общаться с Геннадием Ивановичем, отмечают его удивительную доброжелательность и чрезвычайно ответственное отношение к медицине, которой он посвятил всю свою сознательную жизнь

В пожелании российским врачам Геннадий Иванович сказал: «Друзья, в любой ситуации оставайтесь сами собой, честно и смело идите по тому пути — такому сложному, но и такому благородному, который вы некогда избрали».

Редколлегия журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» выражают свои соболезнования родным и друзьям Геннадия Ивановича

Светлая ему память...

# СОДЕРЖАНИЕ | TABLE OF CONTENTS

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ LEADING ARTICLE

- 100-летие Пермского государственного медицинского университета  
имени академика Е. А. Вагнера . . . . . 5  
*Тувев А. В., Хлынова О. В.*  
The Century Of Wagner Perm State Medical University  
*Tuev A. V., Khlynova O. V.*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ CLINICAL GASTROENTEROLOGY

- Влияние фактора некроза опухоли альфа и полиморфизма его гена  
(rs1800629) на тяжесть и прогрессирование хронического гепатита и язвенного колита . . . 9  
*Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щёкотова А.П.,  
Щёкотов В.В., Кривцов А.В., Насибуллина Н.И.*  
The Influence Of Tumor Necrosis Factor Alpha And Polymorphism Of Its Gene  
(rs1800629) On The Severity And Progression Of Chronic Hepatitis And Ulcerative Colitis  
*Bulatova I.A., Tretyakova Y.I., Shchekotova A.P., Shchekotov V.V., Krivtsov A.V., Nasibullina N.I.*
- Маркеры системного воспаления и микроальбуминурия  
при воспалительных заболеваниях кишечника . . . . . 15  
*Стёпина Е. А., Копосова К. А., Хлынова О. В., Тувев А. В., Василец Л. М.*  
Systemic Inflammation Markers And Microalbuminuria In Inflammatory Bowel Diseases  
*Stepina E. A., Koposova K. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Vasilets L. V.*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ EXPERIMENTAL GASTROENTEROLOGY

- Лабораторно-экспериментальное изучение комплексного  
пробиотического препарата «Бифиллакт-Билс», капсулы . . . . . 20  
*Несчислаев В. А., Столбова М. Г., Мокин П. А., Орлова Е. В., Ершов А. Е.*  
Laboratory And Experimental Study Of The Complex Probiotic Preparation  
"Bifilact-Bils" In Capsulated Form  
*Neschislyayev V. A., Stolbova M.G, Mokin P. A., Orlova E. V., Ershov A. E.*
- Кишечная недостаточность и транслокация иерсиний  
псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) при развитии  
экспериментальной генерализованной инфекции. . . . . 24  
*Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А.,  
Дармов И. В., Горшков А. С., Шабалина М. Р.*  
Intestinal Failure And Yersinia Pseudotuberculosis Translocation  
In The Development Of Experimental Generalized Infection  
*Chicherin I. Yu., Pogorelsky I. P., Lundovskikh I. A., Darmov I.V., Gorshkov A. S., Shabalina M.R.*

## ОБЗОРЫ REVIEWS

- Моноаминергическая регуляция иммунитета. часть I. . . . . 32  
*Терентьев А. А., Лычкова А. Э., Казимирский А. Н., Пузиков А. М.*  
Serotonergic Regulation Of Immunity. Part I  
*Terentev A. A., Lychkova A. E., Kazimirsky A. N., Puzikov A. M.*



**ЛЕКЦИИ**  
**LECTIONS**

**Кандидоз желудочно-кишечного тракта. . . . . 40**  
*Козлова И. В., Лекарева Л. И., Быкова А. П., Мялина Ю. Н., Островская Л. Ю.*  
Candidiasis Gastrointestinal Tract  
*Kozlova I. V., Lekareva L. I., Bykova A. P., Myalina Ju. N., Ostrovskaja L. Ju.*

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**  
**CLINICAL CASES**

**Критерии диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки . . . . . 47**  
*Нечипай А. М., Шишин К. В., Зобнина М. В., Черкасова Л. М., Кривоусков В. А.*  
Serrated Colorectal Adenocarcinoma  
*Nechipay A. M., Shishin K. V., Zobnina M. V., Cherkasova L. M., Krivopuskov V. A.*

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**  
**HISTORY OF MEDICINE**

**Основатель пермской губернской медицины — «народный доктор» Ф.Х. Граль . . . . . 51**  
*Щёктова А. П., Падучева С. В., Грязнов В. Н., Киселева Н. Н., Дорош Т. А.*  
Founder Perm Provincial Medicine — “People’s Doctor” F. H. Grail  
*Schekotova A. P., Paducheva S. V., Gryaznov V. N., Kiseleva N. N., Dorosh T. A.*

**МАТЕРИАЛЫ ПЛЕНУМА**  
**MATERIALS PLENUM**

**Материалы пленума Научного общества гастроэнтерологов России и научно-практической конференции, посвященных 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера . . . 55**  
The Materials of the Plenum of the Gastroenterological Scientific Society of Russia and the Scientific-Practical Conference Devoted to the 100<sup>th</sup> Anniversary of the Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

**Психофармакотерапия как фактор риска развития симптоматического психоза при алкогольном поражении печени . . . . . 55**  
*Андрусенко А. А., Лихенко В. В., Сурякова Л. И., Обросов И. Ф.*

**Психосоматические и органические причины кахексии . . . . . 56**  
*Атаманов В. М., Демичева Т. П., Ивашова Е. С.*

**Диспепсия — основная жалоба молодых женщин с низким артериальным давлением. . . . . 56**  
*Баев В. М., Кудрявцева Е. Н., Самсонова О. А.*  
Dyspeptic symptoms — the main complaint of young women with low blood pressure . . . . . 57  
*Baev V. M., Kudryavtseva E. N., Samsonova O. A.*

**Значение электрохимического метода с использованием биочипов в диагностике рака толстой кишки . . . . . 57**  
*Белкин А. Н., Фрейнд Г. Г., Кацнельсон М. Д.*

**Особенности гомеостатических параметров у лиц с бронхиальной астмой в зависимости от степени выраженности висцерального жира . . . . . 58**  
*Быкова Г. А., Хлынова О. В.*

127 (3) 2016



Гастроинтестинальная стромальная опухоль (по материалам Пермского краевого онкологического диспансера) . . . . .	58
<i>Фрейд Г. Г., Лысов А. Ю., Довбыш А. А., Крылова О. А.</i>	
Комплексная оценка микрофлоры кишечника, влагалища и гормонального фона у женщин с вторичным бесплодием . . . . .	58
<i>Годовалов А. П.</i>	
Comprehensive assessment of microflora of intestine, vagina and hormonal levels in women with secondary infertility . . . . .	59
<i>Godovalov A. P.</i>	
Хронический панкреатит и коморбидная патология . . . . .	59
<i>Григус Я. И., Михайлова О. Д., Вахрушев Я. М.</i>	
Chronic pancreatitis and comorbid pathology . . . . .	59
<i>Grigus Ya. I., Mikhaylova O. D., Vakhrushev Ya. M.</i>	
Структура заболеваний органов системы пищеварения у лиц с артериальной гипертензией и симптомами диспепсии . . . . .	60
<i>Иванюк Е. С., Хлынова О. В., Ложкина Н. В.</i>	
The structure of diseases of alimentary tract organs in patients with arterial hypertension and symptoms of dyspepsia . . . . .	60
<i>Ivanjuk E. S., Khlynova O. V., Lozhkina N. V.</i>	
Радиочастотная абляция (рча) опухолей печени . . . . .	61
<i>Каменских Е. Д., Мугатаров И. Н., Заривчацкий М. Ф.</i>	
Radiofrequency ablation (RFA) liver tumors . . . . .	61
<i>Kamenskih E. D., Mugatarov I. N., Zarivchatsky M. F.</i>	
ЖКБ и липидный дистресс–синдром у больных сахарным диабетом. . . . .	61
<i>Каменских Я. А., Терещенко И. В., Каюшев П. Е.</i>	
Состав жирных кислот в подкожной клетчатке человека как показатель заболеваний желудочно-кишечного тракта . . . . .	62
<i>Khramtsova N. I., Plaksin S. A.</i>	
Composition of fatty acids in human subcutaneous adipose tissue as an indicator of the diseases of gastrointestinal tract . . . . .	62
<i>Khramtsova N. I., Plaksin S. A.</i>	
Heart rate variability in patients with associative course of acid-dependent diseases and arterial hypertension . . . . .	63
<i>Kitaeva E. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Vasilets L. M., Parshakova O. A.</i>	
Дислипидемия и патология печени у больных крайними степенями ожирения . . . . .	63
<i>Котельникова Л. П., Степанов Р. А., Фрейд Г. Г.</i>	
Lipid profile and liver diseases among patients with morbid obesity. . . . .	64
<i>Kotelnikova L. P., Stepanov R. A., Freind G. G.</i>	
Изменение интервала QT у больных артериальной гипертензией в острый период желудочно-кишечного кровотечения . . . . .	64
<i>Кравцова Т. Ю., Щекотов В. В., Алеева Н. Г.</i>	
QT-interval changes in patients with arterial hypertension and gastrointestinal bleeding. . . . .	64
<i>Kravtsova T. Yu., Schekotov V. V., Alejeva N. G.</i>	

Гендерный анализ сочетанного течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии . . . . .	.65
<i>Кравцова Т. Ю., Щекотов В. В., Кравцова Е. Ю.</i>	
Gender analysis of patients with peptic duodenal ulcer associated with arterial hypertension . . . . .	.65
<i>Kravtsova T. Yu., Schekotov V. V., Kravtsova E. Y.</i>	
Хирургическая гастроэнтерология в Пермском крае . . . . .	.65
<i>Палатова Л. Ф., Нечаев О. И.</i>	
Surgical gastroenterology in Perm krai . . . . .	.66
<i>Palatova L. F., Nechayev O. I.</i>	
Сочетание патологии желудочно-кишечного тракта и легких . . . . .	.66
<i>Сарсенбаева А. С., Смолягина А. В., Ковалева Е. Г.</i>	
Белки наружной мембраны <i>helicobacter pylori</i> как определяющий фактор при выборе схемы эрадикации . . . . .	.67
<i>Сарсенбаева А. С., Домрачева Е. В., Уфимцев К. А.</i>	
Состояние печени и липидного обмена при сочетании сахарного диабета 2-го типа с гипотиреозом. . . . .	.67
<i>Суслина А. А.</i>	
Status of the liver and lipid metabolism of patients with a combination of diabetes mellitus type 2 and hypothyroidism . . . . .	.68
<i>Suslina A. A.</i>	
Внешние и внутренние факторы инициирующие канцерогенез у белых крыс . . . . .	68
<i>Трубицына И. Е.<sup>1</sup>, Винокурова Л. В.<sup>1</sup>, Смирнова А. В.<sup>1</sup>, Бордты Д.<sup>1</sup>, Гуляев А. С.<sup>1,2</sup></i>	
Целиакия у детей: клинико-анамнестические и диагностические особенности . . . . .	68
<i>Шивцева Н. Б., Репецкая М. Н., Окунев С. Л., Торопова Е. А.</i>	
Отчет о пленуме научного общества гастроэнтерологов России и межрегиональной научно-практической конференции, посвященных 90-летию со дня рождения выдающегося физиолога академика А. М. Уголева и 80-летию Тверского государственного медицинского университета, научно-практической школе для гастроэнтерологов и терапевтов. . . . .	.70
<i>Джулай Г. С.</i>	
The report of the plenary session of the gastroenterological scientific society of russia and interregional scientific-practical conference dedicated to the 90th birthday anniversary of the outstanding physiologist, academician A. M. Ugolev, and the 80 <sup>th</sup> anniversary of the Tver state medical academy, scientific and practical school for gastroenterologists and therapists	
<i>Dzhulay G. S.</i>	

127 (3) 2016



Резолюция Тверского пленума научного общества гастроэнтерологов России «Состояние пищеварения и здоровье человека» от 18–19 февраля 2016 г. посвященного 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева и 80-летию Тверского государственного медицинского университета . . . . .72  
*Лазебник Л. Б., Стефанюк О. В., Левченко С. В.*  
 “The state of digestion and health” from 18-19 february 2016 dedicated to the 90<sup>th</sup> birthday anniversary of academician A. M. Ugolev and the 80<sup>th</sup> anniversary of the Tver state medical university  
*Lazebnik LB, Stefaniuk O. V., Levchenko S. V.*

**ИНФОРМАЦИЯ**  
**INFORMATION**

Памяти Геннадия Ивановича Сторожакова . . . . .74  
*Лазебник Л. Б.*  
 On The Memory Of Gennady Ivanovich Storozhakov  
*Lazebnik LB.*

127 (3) 2016

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ  
**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**  
 Не для распространения и переработки  
 Перепечатывания и переработки

EXPERIMENTAL & CLINICAL GASTROENTEROLOGY



## Требования и условия публикации статей в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология»

(составлено с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы») разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» публикует статьи по всем проблемам заболеваний органов пищеварения, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются переводы и оригинальные статьи, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые рукописи рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

С авторов статей, включая аспирантов, плата за публикацию рукописей не взимается.

Общие правила.

Статья должна быть напечатана стандартным шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 интервала на одной стороне страницы размером А4 (210 x 295 мм) с полями в 2,0 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна включать:

Направительное письмо.

1) титульный лист (текст на русском языке и перевод на английский язык);

2) резюме (текст на русском языке и перевод на английский язык);

3) ключевые слова (текст на русском языке и перевод на английский язык);

4) введение;

5) материалы и методы;

6) результаты;

7) обсуждение;

8) таблицы;

9) подписи к рисункам;

10) иллюстрации;

11) библиографию;

12) страницы рукописи должны быть пронумерованы.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. Направительное письмо должно заканчиваться фразой:

«Настоящим письмом передаем право на публикацию и подтверждаем, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не содержит сведений, не подлежащих опубликованию.

«Автор (ы) подтверждают, что нет конфликта интересов в отношении публикации этой статьи.» Авторы обязаны сообщать о возможности конфликта интересов в предоставляемых им рукописями для публикации.

На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Статью можно подать on-line: <http://www.nogr.org/podat-statyu.html>. При направлении оригинала статьи — рукописи в редакцию по почте обязательно прикладывается электронный носитель со статьей. При направлении статьи по электронному адресу обязательно прикладывается сканированный вариант официального направления учреждения с подписью руководителя и печатью, а также лист с подписями всех авторов статьи.

Титульный лист должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким (Русский текст и перевод на английский язык);

2) фамилии, инициалы, место работы и должность всех авторов (Русский текст и перевод на английский язык);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа; (Русский текст и перевод на английский язык);

4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и E-mail, номера телефона и факса автора, ответственного за контакты с редакцией;

Резюме или абстракт представляется на русском и английском языках на отдельной странице.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал.

Текст резюме должен быть структурированным:

а) цель исследования;

б) материалы и методы;

в) результаты;

г) заключение.

Объем резюме — не более 200-250 слов.

На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), с обязательным переводом на английский язык.

Переводы на английский язык названия статьи, ФИО, должности и места работы всех авторов, названия учреждения, где проводилась работа, а также абстракта и ключевых слов способствуют индексированию статьи в международных информационно-поисковых системах.

Текст:

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру: Введение. Формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств — в скобках следует указать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упомянуть только наиболее важные из них.

В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывать статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в форматах EPS, JPEG или TIFF files и в 2 экземплярах (фотографии на глянцевого бумажке) при отправке рукописи статьи по почте. На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями. Авторы желающие предоставить в своей статье иллюстрации ранее опубликованные другими авторами в других изданиях должны быть уверены в соблюдении авторских прав. Для публикации должно быть получено соответствующее разрешение автора рисунка и ссылка, где ранее был опубликован этот материал.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице: через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографии надо указывать степень увеличения.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок

на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор (ы) статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред» (в иностранных ссылках «ed.»).

Библиографическое описание книги в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка» таково: после ее названия через точку и тире приводится город (где она издана), после двоеточия — название издательства, после запятой — год издания.

Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после знака // (двойная косая) с заглавной буквы ставится фамилия (и) автора (ов) или выступающего его в качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала после ФИО автора (ов) дается ее название, затем после знака «точка» приводится название журнала (курсивом), год издания, том, через запятую номер журнала и первая и последняя (через тире) страницы. Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal, 2005, vol. 10, no. 2, pp. 49-53.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

Электронный адрес журнала для переписки: [ECGarticle@gmail.com](mailto:ECGarticle@gmail.com), [cholerez@mail.ru](mailto:cholerez@mail.ru)

Требования для авторов статей: <http://www.nogr.org/zhurnal-eidk/dlya-avtorov/123-pravilo-podachi-stati.html> Для удобства, статью можно подать on-line: <http://www.nogr.org/podat-statyu.html>

## УВАЖАЕМЫЕ ПОДПИСЧИКИ!

Для вашего удобства в каждом номере журнала издательство размещает бланк подписки.

Наш адрес: Москва, Китайгородский проезд, дом 7, Консультативно-диагностический центр (КДЦ) ГНИИЦ профилактической медицины Минздрава России. 2 этаж, 603 кабинет  
Издательство ООО «Глобал Медиа технологии».

Тел. +7 (917) 561 9505

Стоимость каталожной подписки за один экземпляр журнала с доставкой по почте — 400 руб.

Для подтверждения оплаты подписки, просьба отправить копию квитанции по адресу:

journal@sniig.ru с темой письма : «Подписка»

или сообщить по телефону: +7 (917) 561 9505

Извещение	Форма № ПД-4																										
	 <b>ООО «Глобал Медиа технологии»</b> <small>(наименование получателя платежа)</small>																										
	7719750171 № 40702810261000006865 <small>(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</small>																										
	в <b>Филиал Петрокоммерц ПАО Банка «ФК Открытие»</b> <small>(наименование банка получателя платежа)</small>																										
	БИК 044525727 № 30101810745250000727 <small>(номер кор./счет банка получателя платежа)</small>																										
	Подписка на журнал «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» на 2016 год <small>(наименование платежа)</small>																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 8px;">отметьте выбранные номера</td> <td style="font-size: 8px;">№1</td> <td style="font-size: 8px;">№2</td> <td style="font-size: 8px;">№3</td> <td style="font-size: 8px;">№4</td> <td style="font-size: 8px;">№5</td> <td style="font-size: 8px;">№6</td> <td style="font-size: 8px;">№7</td> <td style="font-size: 8px;">№8</td> <td style="font-size: 8px;">№9</td> <td style="font-size: 8px;">№10</td> <td style="font-size: 8px;">№11</td> <td style="font-size: 8px;">№12</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> </table>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12															
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X															
Кассир	Сумма платежа 4 800 руб. 00 коп.																										
Квитанция Кассир	<b>ООО «Глобал Медиа технологии»</b> <small>(наименование получателя платежа)</small>																										
	7719750171 № 40702810261000006865 <small>(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</small>																										
	в <b>Филиал Петрокоммерц ПАО Банка «ФК Открытие»</b> <small>(наименование банка получателя платежа)</small>																										
	БИК 044525727 № 30101810745250000727 <small>(номер кор./счет банка получателя платежа)</small>																										
	Подписка на журнал «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» на 2016 год <small>(наименование платежа)</small>																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: 8px;">отметьте выбранные номера</td> <td style="font-size: 8px;">№1</td> <td style="font-size: 8px;">№2</td> <td style="font-size: 8px;">№3</td> <td style="font-size: 8px;">№4</td> <td style="font-size: 8px;">№5</td> <td style="font-size: 8px;">№6</td> <td style="font-size: 8px;">№7</td> <td style="font-size: 8px;">№8</td> <td style="font-size: 8px;">№9</td> <td style="font-size: 8px;">№10</td> <td style="font-size: 8px;">№11</td> <td style="font-size: 8px;">№12</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> </table>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12															
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X															
	Сумма платежа 4 800 руб. 00 коп.																										





<p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой за услуги банка платы, ознакомлен и согласен.</p> <p>« _____ » _____ 20 _____ г. _____ Подпись плательщика</p> <p>Информация о плательщике</p> <p>_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)</p> <p>_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)</p> <p>_____ (ИНН)</p> <p>№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)</p>	
<p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой за услуги банка платы, ознакомлен и согласен.</p> <p>« _____ » _____ 20 _____ г. _____ Подпись плательщика</p> <p>Информация о плательщике</p> <p>_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)</p> <p>_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)</p> <p>_____ (ИНН)</p> <p>№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)</p>	