



Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский клинический научно-практический центр

# Энтеропатии: новый взгляд на диагностику и лечение болезней тонкой кишки

А.И. Парфенов

Адрес для переписки: Асфольд Иванович Парфенов, asfold@mail.ru

*В статье приведены классификация энтеропатий, методы лабораторно-инструментальной диагностики и алгоритм дифференциальной диагностики. Изложены принципы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.*

**Ключевые слова:** энтеропатии, алгоритм дифференциальной диагностики, этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия

**Э**нтеропатии (ЭП) – общее название болезней, объединяемых патологическими (воспалительными, геморрагическими эрозивно-язвенными и атрофическими) изменениями тонкой кишки. Современные методы исследования позволяют получить информацию о патоморфологических и функциональных изменениях кишки, однако из-за их сходства при многих нозологических формах дифференциальная диагностика ЭП остается одной из сложных в клинике внутренних болезней.

В таблице 1 представлены наиболее известные ЭП и вызывающие их этиологические факторы. Из таблицы 1 видно, что ЭП могут быть известной и неизвестной этиологии, первичными и вторичными, связанными с патологией других органов и систем, острыми (инфекционными, токсическими, аллергическими) и хроническими.

## Этиология

К ЭП известной этиологии (специфические) относятся глютенчувствительная целиакия (ГЦ), ЭП, вызываемые бактериями, вирусами, грибами и паразитами, лекарствами (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, антибиотики и др.), пищевыми аллергенами. ЭП могут вызывать физические факторы (радиация, токсины), аномалии развития и приобретенные нарушения проходимости артериовенозных и лимфатических сосудов (мальформации), васкулиты, болезни печени, почек, крови, соединительной ткани, эндокринной и иммунной системы. Правильно установленный нозологический диагноз при ЭП известной этиологии позволяет добиться выздоровления с восстановлением структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) или глубокой клинико-морфологической ремиссии при условии исключения влияния этиологического

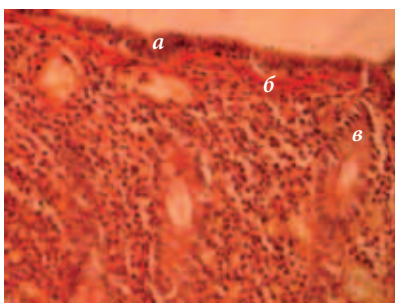
фактора и выполнения оптимальной программы лечения [1]. Наиболее тяжелыми и прогностически сомнительными являются ЭП неизвестной этиологии, то есть неспецифические. К ним относятся целиакия, нечувствительная к глютену (рефрактерная), гипогаммаглобулинемическая спру (ГГГС), коллагеновая спру, аутоиммунная ЭП с образованием антител к энтероцитам, гранулематозный энтерит (болезнь Крона), идиопатический негранулематозный еуноилеит, эозинофильный гастроэнтерит, ЭП, развивающаяся при реакции «трансплантат против хозяина». Хотя причины этих ЭП остаются неизвестными, механизмы понимания патологического процесса находятся на молекулярном уровне, а биологическая терапия настолько эффективна в подавлении воспаления, что конечной точкой ремиссии может быть достижение полного восстановления структуры и функции тонкой кишки.

## Патоморфология

Патоморфология ЭП не имеет строго патогномоничных нозологических критериев. Тем не менее патогистологическая картина ГЦ, болезни Уиппла, ГГГС, коллагеновой спру, гранулематозного илеита Крона и некоторых других позволяет установить точный нозологический диагноз.



Для ГЦ характерно снижение высоты ворсинок (атрофия), углубление (гиперплазия) крипт, инфильтрация лимфоцитами и плазмочитами собственной пластинки и эпителиоцитов (межэпителиальные лимфоциты – МЭЛ). Исключение из пищевого рациона растительного белка глютена, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене, приводит к постепенному восстановлению СОТК. Если лечение не оказывает заметного влияния на СОТК, то речь должна идти о рефрактерной форме целиакии. Различают 2 типа рефрактерной целиакии. При 1-м типе СОТК инфильтрирована нормальным лимфоплазмочитарным фенотипом. При 2-м типе МЭЛ представлены aberrantным клоном лимфоцитов, предрасположенных к развитию Т-клеточной лимфомы. При ГГС структура СОТК сходна с таковой при ГЦ, но отличается почти полным отсутствием в инфильтрате плазматических клеток, продуцирующих основные классы иммуноглобулинов (Ig). При коллагеновой спру СОТК также атрофирована, а под базальной мембраной энтероцитов образуется слой коллагена, существенно нарушающий пищеварительно-транспортную функцию тонкой кишки (рис. 1). Лечение больных ГГС и коллагеновой спру аглютеновой диетой (АГД) не оказывает влияния на СОТК. К редким формам относится аутоиммунная ЭП. Для нее характерны хроническая диарея, тяжелый



**Рис. 1. Микрофотография. Коллагеновая спру (пласт коллагеновых волокон под базальной мембраной. Окраска по Ван Гизону): а – поверхностный эпителий, б – пласт коллагеновых волокон, в – крипта**

**Таблица 1. Наиболее известные ЭП**

Нозологическая форма	Этиология
Глютенчувствительная целиакия (глютеновая ЭП)	Непереносимость глютена
Рефрактерная спру (рефрактерная целиакия)	Неизвестна
Коллагеновая спру	Неизвестна
Гипогаммаглобулинемическая спру	Неизвестна
Тропическая спру	Бактериальная инфекция
Аутоиммунная ЭП	Неизвестна
Инфекционные ЭП	Бактерии (в том числе микобактерии туберкулеза и псевдотуберкулеза, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Tropheryma whipplei</i> ), вирусы, грибы, лямблии, амебы, кишечные паразиты
Гранулематозный илеит, еюнит (болезнь Крона)	Неизвестна
Эозинофильный гастроэнтерит	Неизвестна
Идиопатический негранулематозный еюноилеит	Неизвестна
Аллергическая ЭП (пищевая аллергия)	Аллергены
ЭП, ассоциированная с дисахаридазной недостаточностью	Дефицит лактазы и других ферментов тонкой кишки
Токсическая ЭП	Алкоголь, тяжелые металлы и др.
Антибиотик-ассоциированная ЭП	Дисбиоз кишечника (синдром избыточного бактериального роста)
НПВП-ассоциированная ЭП	НПВП
Ишемическая ЭП (ишемический энтерит)	Артериальная и венозная ишемия тонкой кишки
Радиационная ЭП (радиационный энтерит)	Облучение органов брюшной полости
ЭП при геморрагическом васкулите	Болезнь Шенлейна – Геноха Криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С
ЭП при васкулите Бехчета	Болезнь Бехчета
ЭП при портальной гипертензии	Цирроз печени
Уремическая ЭП	Почечная недостаточность
ЭП при реакции «трансплантат против хозяина»	Иммунная
ЭП при заболеваниях крови	Многофакторная
Экссудативная ЭП (ЭП с потерей белка)	Синдром при патологии кишечника, печени, правожелудочковой недостаточности сердца и других внутренних органов
ЭП, ассоциированная с мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов СОТК	Врожденное и приобретенное нарушение артериовенозной и лимфатической проходимости сосудов тонкой кишки
ЭП, ассоциированная с гамартиями (синдром Пейтца – Егерса, синдром Кронкайта – Канада и др.)	Врожденная аномалия развития
ЭП, ассоциированная с первичным и вторичным иммунодефицитом	Врожденная или приобретенная иммунная недостаточность
ЭП, ассоциированная с НЭО	НЭО

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки. НЭО – нейроэндокринная опухоль.

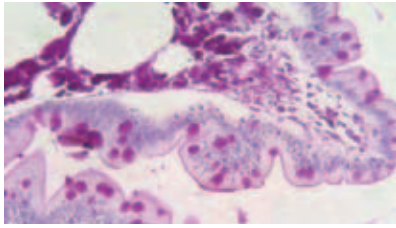


Рис. 2. Микрофото. Болезнь Уиппла. Отечная ворсинка слизистой оболочки тонкой кишки с PAS-включениями. PAS-реакция



Рис. 3. Болезнь Крона тонкой кишки: афты СОТК

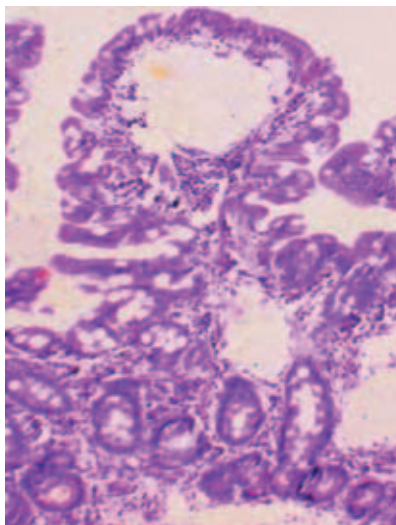


Рис. 4. Микрофото. Лимфангиэктазия. Окраска гематоксилином и эозином

синдром нарушенного всасывания, сходная с целиакией атрофия ворсинок и гиперплазия крипт, лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки СОТК с повышенным количеством МЭЛ. У некоторых снижен

IgA. Патогенез аутоиммунной ЭП связан с появлением антител к собственным энтероцитам. Больные не отвечают на лечение АГД, течение болезни отличается плохим прогнозом.

При болезни Уиппла в макрофагах собственной пластинки СОТК поселяются бактерии Уиппла (*Tropheryma whipplei*). Скопления макрофагов, заполненных PAS-положительными гранулами бактериального происхождения, служат диагностическими маркерами болезни Уиппла (рис. 2). Их находят также в лимфатических сосудах тонкой кишки и других органов у пациентов с нарушенной функцией макрофагов, не отвечающих на присутствие бактерий выработкой специфических антител. В результате развивается синдром экссудативной ЭП, поражение суставов, нервной системы и других органов.

Болезнь Крона (БК) характеризуется развитием воспаления стенки кишки с формированием гранулем в подслизистом слое, содержащих гигантские эпителиоидные клетки Пирогова – Лангханса. Уже на ранней стадии появляются поверхностные язвы (афты) (рис. 3), которые не являются специфическими и отражают лишь тяжесть воспалительной реакции и ее длительность. В редких случаях язвенный еунит (илеит) развивается без гранулематозного воспаления и классифицируется как негранулематозный еуноилеит неизвестной этиологии.

Экссудативная ЭП может быть первичной (вследствие аномалии развития) и вторичной. Вторичный синдром экссудативной ЭП развивается в результате механической или функциональной блокады лимфатического аппарата кишечника воспалительной или опухолевой природы. Он может сопутствовать болезни Уиппла, васкулитам, правожелудочковой сердечной недостаточности. Гистологическими признаками экссудативной ЭП служат ворсинки, заполненные лимфой. В собственной пластинке СОТК видны расширенные лимфатические со-

суды, приобретающие вид лимфатических «озер» (рис. 4).

### Клиническая картина

Клиническая картина ЭП характеризуется хронической диареей, симптомами мальабсорбции и аутоиммунными нарушениями. Болевой синдром отсутствует или незначителен, но при нарушении проходимости тонкой кишки может стать ведущим в клинической картине.

При инфекционной ЭП диарея водянистая, является следствием избыточной секреции воды и электролитов в просвет кишки. Основные активаторы секреции – бактериальные токсины, вирусы, лекарства и биологически активные вещества.

В механизме диареи при мальабсорбции ведущую роль играет повышение осмотического давления неабсорбированного химуса, вызывающего задержку воды в просвете кишки. Стул становится обильным с большим количеством продуктов гидролитического расщепления нутриентов. При исследовании крови часто выявляется микроцитарная, или  $B_{12}$ -дефицитная, анемия, вызванная снижением всасывания железа, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты. Уменьшение в сыворотке крови ионов калия, кальция, магния и хлора, белка и холестерина указывает на их плохое всасывание в тонкой кишке.

В патогенезе диареи при БК, инфекционных и других энтеропатий с повреждением СОТК, а также вследствие гамартий (синдромы Лейтца – Егерса и Кронкайта – Канада) преобладает экссудация воды, электролитов и белка в просвет кишки. Стул жидкий, часто с кровью и гноем. Характерны боли в животе, лихорадка, анорексия, похудение и отеки. В анализах крови наблюдается лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышение С-реактивного белка, фекального кальпротектина, гипоальбуминемия и гипопроteinемия.

БК характеризуется прогрессирующим течением. Различают три

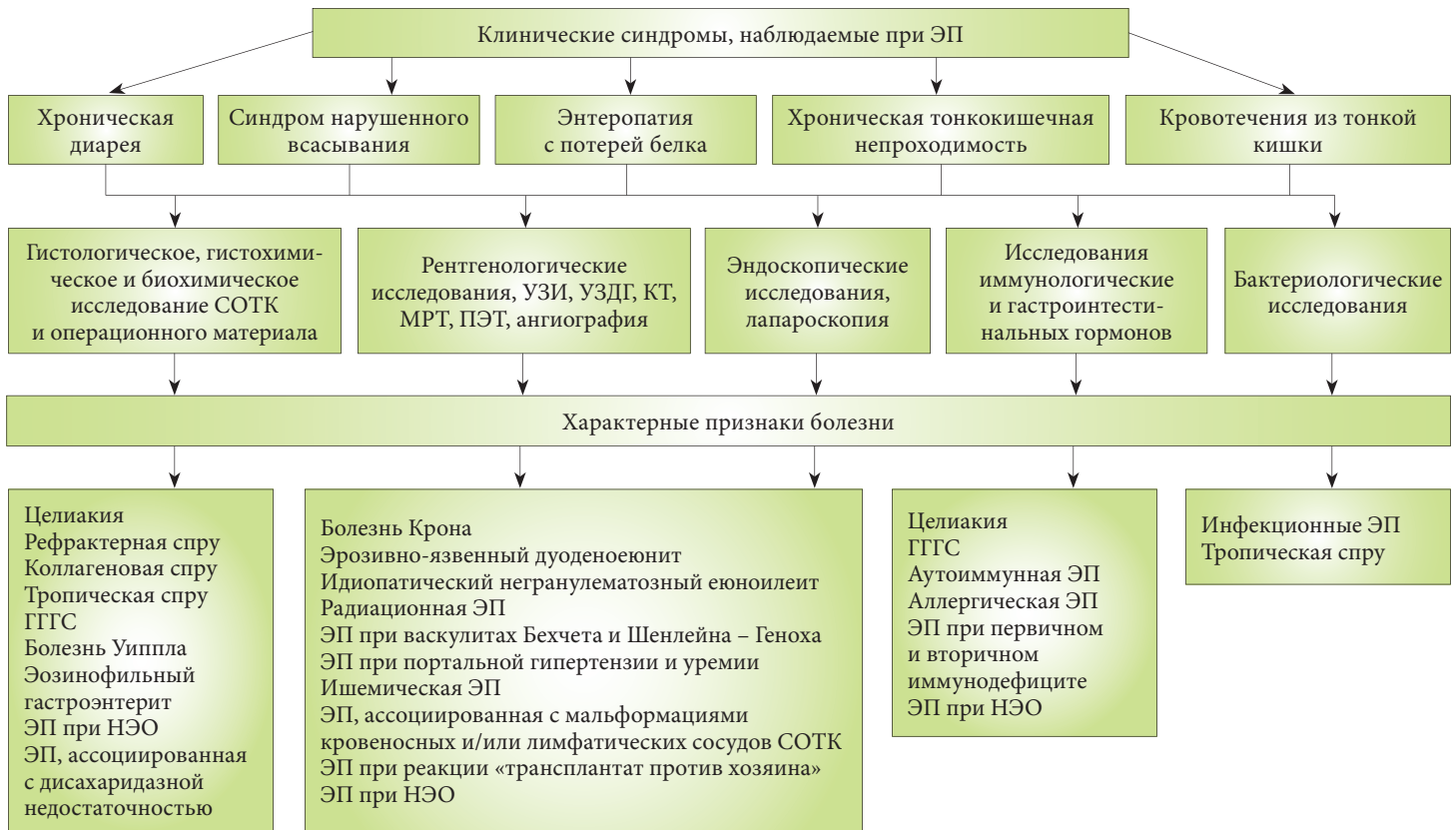


Рис. 5. Диагностика ЭП

фенотипа или формы БК – воспалительную (люминальную), стенозирующую и пенетрирующую (экстралюминальную), осложняющуюся межкишечными и иными свищами, абсцессами и инфильтратами в брюшной полости. В отличие от БК негранулематозный неспецифический еюноилеит не имеет склонности к стенозам и экстралюминальным осложнениям. Основным проявлением ЭП, ассоциированной с артериовенозными мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов, могут быть рецидивирующие кровотечения, источником которых служат повреждения (изъязвления) артериовенозных ангиоэктазий. При лимфангиэктазиях возникает избыточная потеря белка в просвет кишки.

### Диагноз и дифференциальная диагностика

Нозологическая диагностика болезней тонкой кишки улучшается по мере усовершенствования иммунологических, рентгеноло-

гических и особенно эндоскопических методов [2]. На рисунке 5 показаны возможности каждого из них в распознавании ЭП. Основное значение для установления нозологического диагноза целиакии, коллагеновой и тропической спру, болезни Уиппла, ГГС, эозинофильного гастроэнтерита имеет гистологическое исследование биоптатов СОТК, полученных из дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Тем не менее надо иметь в виду, что сходная с целиакией атрофия ворсинок слизистой оболочки вблизи луковицы двенадцатиперстной кишки развивается у ряда больных кислотозависимыми заболеваниями вследствие влияния на нее пептического фактора. Диагностике ГЦ в этих случаях помогают иммунологические исследования на антитела к тканевой транслутаминазе (АТтТГ) и антитела к диамицированному пептиду глиадина (АТДПГ), которые отсутствуют при пептических дуоденитах [3].

Атрофию ворсинок, напоминающую таковую при ГЦ, можно наблюдать и у пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом, особенно при наличии симптомов мальабсорбции. В этом случае речь идет о ГГС [1]. Для эозинофильного гастроэнтерита характерна эозинофильная инфильтрация стенки кишки, не имеющая отношения к аллергии пищевого или паразитарного происхождения.

Сложности диагностики ГЦ объясняются также тем, что:

- атрофия ворсинок распределяется неравномерно, поэтому требуется исследовать не менее 3–5 биоптатов из дуоденальной слизистой оболочки;
- АТтТГ, характерные для ГЦ, на момент постановки диагноза могут отсутствовать [4];
- иногда СОТК восстанавливается под влиянием АГД очень медленно;
- у некоторых больных рефрактерной целиакией 2-го типа с клональной экспансией МЭЛ

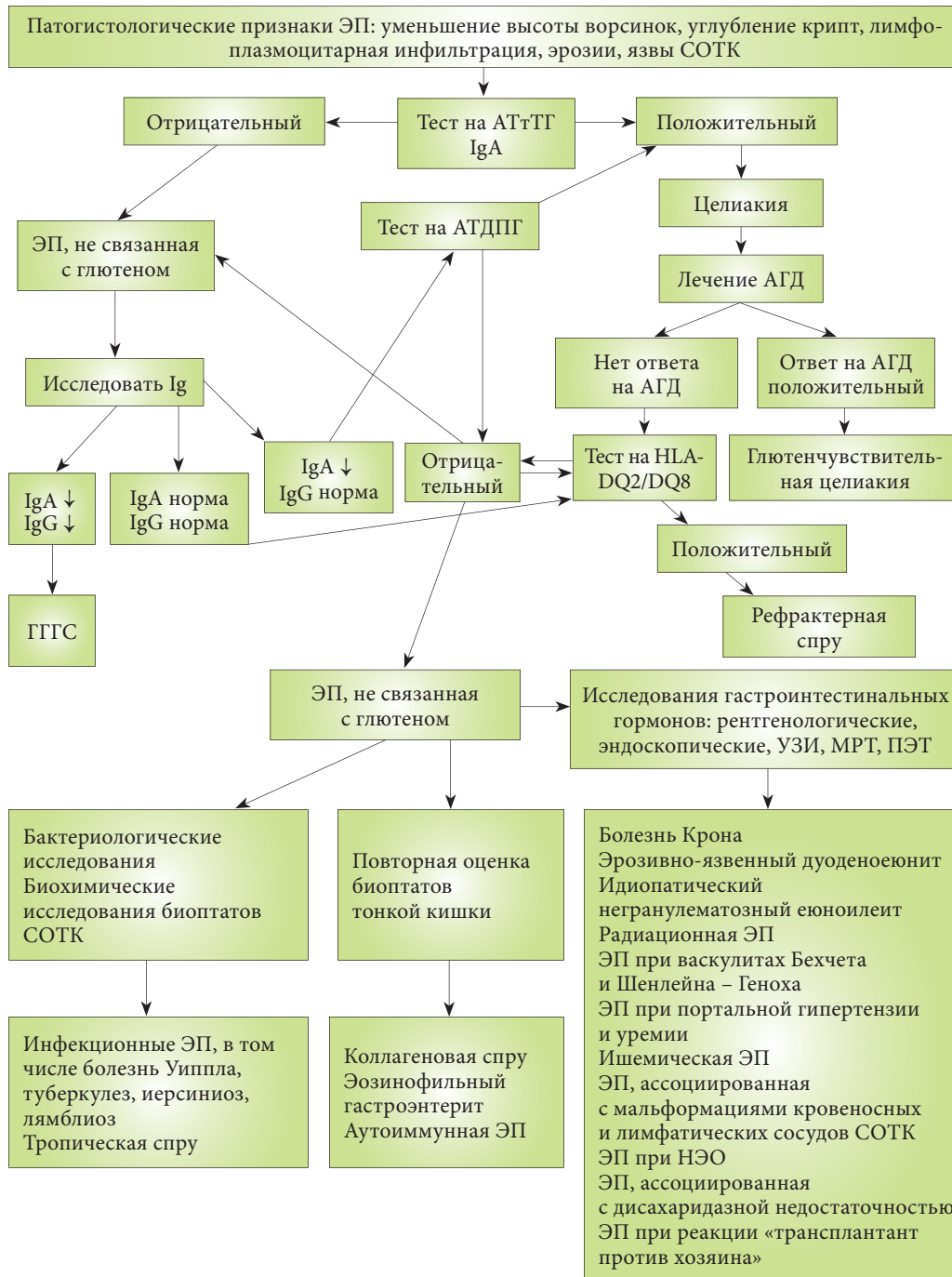


Рис. 6. Алгоритм дифференциальной диагностики ЭП

с aberrantным фенотипом, не отвечающих на лечение АГД, развивается Т-клеточная лимфома, ассоциированная с ЭП. Правильный диагноз в этих случаях устанавливают при гистохимическом исследовании биоптатов, полученных из патологически измененной СОТК, а также с помощью ультразвукового ис-

следования (УЗИ), компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ответ на АГД является тестом на целиакию, хотя некоторое клиническое улучшение может наблюдаться и при ЭП, не связанной с глютеном [5]. Поэтому данный симптом следует оценивать с осторожностью как диагностичес-

кий признак. У больных с незначительным повышением АТтТГ IgA и АТДПГ рекомендуется проводить тест на HLA-DQ2/DQ8. Диагностика целиакии с использованием генотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 основана на тесной связи между ГЦ и определенными типами HLA: более чем у 95% больных определяются DQ2, а почти у всех остальных – DQ8. К ЭП, не связанной с глютеном, относится аутоиммунная форма. Диагноз аутоиммунной ЭП правомочен, если пациент с клинической картиной целиакии и аутоиммунными манифестациями не отвечает на АГД. Диагностику помогают первоначальные результаты серологических тестов на ГЦ, определение антител к энтероцитам или бокаловидным клеткам, HLA-DQ2/DQ8-тестирование, повторная биопсия и сравнение гистологической картины с ранее выполненной биопсией СОТК. Современные методы хотя и расширили возможности распознавания ЭП, но не решили многих проблем дифференциальной диагностики. Это связано с тем, что патоморфологические признаки ЭП (изменения слизистой оболочки, формы и высоты складок, просвета кишки, ее тонуса) не являются специфическими при ЭП у больных с НПВП-ассоциированной энтеропатией и другими заболеваниями тонкой кишки. Эндоскопический, рентгенологический и ультразвуковой методы при визуализации пораженного участка кишки дополняют друг друга. Глубокая эндоскопия тонкой кишки и капсульная эндоскопия обладают высокой чувствительностью и специфичностью к обнаружению воспалительных проявлений СОТК. Более глубокие слои кишечной стенки доступны оценке при изображении кишки в поперечном сечении, позволяющем обнаружить стриктуры, свищи и абсцессы. Поэтому при БК одинаково важное значение имеет как осмотр поверхности кишки, позволяющий увидеть афты, изменение рельефа и диаметра просвета кишки, доступные эндоскопическому ме-



тоту, так и оценка толщины всей стенки кишки с помощью УЗИ, КТ и МРТ, особенно с использованием контрастных растворов, введенных внутривенно.

Особые трудности представляет распознавание ЭП, причиной которой служит випома, гастриннома, карциноид и другие нейроэндокринные опухоли (НЭО). Основным клиническим проявлением ЭП при НЭО является хроническая диарея, преимущественно водянистая, резистентная к терапии. При диффузном типе распределения нейроэндокринных опухолевых клеток в СОТК постановка диагноза особенно трудна и основана на выявлении в крови повышенной концентрации соответствующего гастроинтестинального гормона (гастрина, vasoактивного интестинального пептида, серотонина и др.), а также хромогранина А – высокочувствительного и специфичного маркера НЭО [6] с последующей верификацией самой опухоли в кишечнике или поджелудочной железе.

На рисунке 6 показан алгоритм дифференциальной диагностики ЭП, созданный нами, на основе предложенного К. Pallav и соавт. алгоритма диагностики нецелиакиальной ЭП [7]. Больному с патогистологическими признаками ЭП проводят серологические тесты на целиакию. Повышенный уровень АТгТТГ и/или АТДПГ позволяет установить ГЦ и назначить лечение с обязательным соблюдением АГД. Положительный ответ на лечение, наступающий обычно уже через 10–15 дней, подтверждает диагноз ГЦ, и больному пожизненно назначается АГД. При отсутствии улучшения необходимо провести генетическое исследование на HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Положительные результаты типирования у пациента с атрофией ворсинок и гиперплазией крипт дают основание для диагностики целиакии, не связанной с глютенем, то есть рефрактерной спру. У больного, не имеющего гаплотипов DQ2 или DQ8, необходимо оценить иммунный статус. При снижении IgA нужно провести тест на анти-

Таблица 2. Терапия ЭП

Терапия ЭП		
этиотропная	патогенетическая	симптоматическая
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Элиминационные диеты (аглутеновая, алактозная, гипоаллергенная)</li> <li>■ Антибиотики</li> <li>■ Кишечные антисептики</li> <li>■ Противопаразитарные средства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 5-аминосалициловая кислота</li> <li>■ Глюкокортикостероиды системные и топические</li> <li>■ Иммунодепрессанты: (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат)</li> <li>■ Ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб)</li> <li>■ Мезенхимальные стромальные стволовые клетки</li> <li>■ Энтеропротекторы (Энтеросан)</li> <li>■ Невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин-альфа)</li> <li>■ Кишечные антисептики (Эрсефурил, Интетрикс)</li> <li>■ Пре- и пробиотики (Бактистатин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ферментные препараты (Креон, Лактаза)</li> <li>■ Энтеросорбенты (Смекта, лигнин гидролизный)</li> <li>■ Регуляторы моторики (тримебутин, лоперамид)</li> <li>■ Регуляторы кишечной секреции (Сандостатин)</li> </ul>

тела к ДПП и при положительных значениях антител можно подтвердить у больного ГЦ, а при их отсутствии – ЭП, не связанную с глютенем. Окончательный диагноз устанавливают после повторной оценки гистологических препаратов с целью исключения коллагеновой спру, тропической спру, болезни Уиппла, эозинофильного гастроэнтерита и аутоиммунной ЭП. Обследование больных рефрактерной целиакией следует проводить, памятуя о высоком риске развития у них Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с ЭП.

При выявлении у больного с атрофией ворсинок СОТК общего переменного иммунодефицита и нормальном уровне альбуминов правомерен диагноз ГГС.

Дифференциальную диагностику со специфическими ЭП инфекционной этиологии осуществляют с применением бактериологических исследований. ЭП, связанную с дефицитом лактазы или других ферментов тонкой кишки, верифицируют с помощью биохимических тестов с определением их в биоптатах СОТК.

В заключение отметим, что только после исключения всех форм ЭП у пациента с хронической диареей допустимо устанавливать функциональное нарушение кишечника – функциональную диарею или синдром раздраженного кишечника при наличии соответствующих клинических критериев и отсутствии других

клинических синдромов, указанных на рис. 5.

### Лечение

Терапия больных ЭП может быть этиотропной, патогенетической и симптоматической. В таблице 2 приведены принципы терапии.

**Этиотропная терапия.** В основе этиотропной терапии ГЦ лежит строгая пожизненная приверженность АГД. Соблюдение этого принципа наряду с безусловно положительными влияниями несет в себе много проблем. Они связаны с ограничениями социальных и бытовых условий жизни больного. Исключение из рациона пшеницы, ржи и ячменя существенно сужает качественный состав пищевого рациона, затрудняет его обеспечение, тем более что многие из продуктов (мясные, кисломолочные и др.) содержат глютен, делает его более дорогим. В большинстве развитых стран налажена маркировка продуктов на содержание глютена. Больные получают денежные дотации. Специалисты в области пищевой промышленности работают над созданием генетически модифицированных сортов пшеницы, лишенных иммуногенных антигенных детерминант. Фармацевтическая промышленность приступила к созданию ферментных препаратов, способных расщеплять глиадин: проходят клинические испытания пролилэндопептидаза. Исследуются



агенты типа октапептида АТ-1001, которые блокируют рецепторы зонулина и тем самым уменьшают проницаемость межэпителиальных соединений и приток глютен в собственную пластинку СОТК. Больным аллергическим гастроэнтеритом из рациона исключают пищевые аллергены. При болезни Уиппла применяют диету, бедную длинноцепочечными и обогащенную среднецепочечными триглицеридами, которые содержатся в продуктах энтерального питания (нутризон, портаген, энтригон, изокал и др.). Пациентам с нарушением всасывания назначают диету с повышенным количеством белка (до 130 г/сут). Основным методом устранения гипопроteinемии является длительное внутривенное введение белоксодержащих растворов, в первую очередь альбумина и гамма-глобулина. Всем больным показаны препараты калия, кальция, железа. Дважды в год назначают курсы лечения витаминами. Пациентам с ЭП инфекционной этиологии назначают антибиототики.

При болезни Уиппла и ЭП, ассоциированной с лимфангиэктазиями, лечение начинают с введения цефтриаксона по 1 г в/в или в/м каждые 24 часа в течение 2 недель. Затем назначают антибиотики, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относится сочетание триметоприма по 160 мг/сут с сульфаметоксазолом по 1,6 г/сут внутрь. Лечение обычно продолжается от 1 до 2 лет и прекращается только после исчезновения PAS-положительных макрофагов в СОТК.

Пациентам с тропической спру и инфекционными гастроэнтеритами обычно назначают антибиотики из группы хинолонов II поколения (ципрофлоксацин) и нитрофураны (фуразолидон и др.).

К препаратам с этиотропным механизмом также относятся антибиотики местного действия и кишечные антисептики, предотвращающие избыточный рост микрофлоры в тонкой кишке.

В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксимину. Рифаксимин-альфа (Альфа Нормикс, Alfa Wassermann (Италия)) имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий.

Рифаксимин-альфа демонстрирует практически полное отсутствие всасывания в желудочно-кишечном тракте. Это было убедительно доказано в экспериментальных исследованиях у животных, а затем в клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями кишечника. Всасыванию рифаксимины-альфа препятствует наличие в его молекуле пиридоимидазо-группы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой препятствуют прохождению через эпителий кишечника. Установлено, что при пероральном приеме рифаксимины-альфа натошак в крови обнаруживается не более 0,4% от принятой дозы.

Минимальное всасывание действующего вещества в плазму крови снижает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы.

В последние десятилетия эффективность рифаксимины-альфа активно изучалась в зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследованиях.

Рекомендуется следующая схема приема препарата: 800–1200 мг/сут (2 таблетки по 200 мг 2–3 раза в день) в течение 7 дней, ежемесячно с проведением повторных курсов через 20–40 дней по мере необходимости.

**Патогенетическая терапия.** В лечении ЭП неизвестной этиологии (БК, аутоиммунная ЭП, коллагеновая спру, рефрактерная спру, ГГТС ) применяют системные и топические глюкокортикостероиды (будесонид), препараты 5-аминосалициловой кислоты

(Пентаса), иммунодепрессанты (азатиоприн и др.), ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб). В ЦНИИГ нами успешно применяется трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых стромальных клеток [8]. В случае осложнения рефрактерной целиакии развитием Т-клеточной лимфомы можно добиться полной ремиссии заболевания с помощью высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологических стволовых клеток [9].

В механизмах развития любой ЭП одно из ведущих мест занимает нарушение кишечного пищеварения и всасывания и, как следствие, предрасположенность к избыточному росту микробной флоры в тонкой кишке. Поэтому при обострениях любой ЭП показана антибактериальная терапия (рифаксимин-альфа или кишечные антисептики).

С целью восстановления структуры и пищеварительно-транспортной функции СОТК применяются энтеропротекторы.

Энтеропротектор Энтеросан зарегистрирован в России в 1998 г. как оригинальное лекарственное средство, содержащее природную смесь полимеризованного секрета мышечного отдела желудка птиц. Он содержит гликопротеины, полисахариды, гликозаминогликаны, сиаломуцины, регуляторные пептиды, желчные и нуклеиновые кислоты, протектолитические ферменты. Каждый из компонентов влияет на морфологию и функцию эпителиоцитов СОТК. Энтеросан способен повышать барьерную функцию кишечника, улучшать активность и синтез пищеварительных ферментов тонкой кишки. Препарат способствует улучшению всасывания, восстановлению нормальной кишечной микрофлоры, устранению избыточного роста микробной флоры в тонкой кишке. Энтеросан назначают по 1-й капсуле (0,3 г) 3 раза в день за 15 минут до еды. Курс лечения – 3 недели [10].

К препаратам с патогенетическим механизмом, направленным на



улучшение структуры и функции кишечника, относятся также пробиотики. Выбатываемые симбиотной микрофлорой короткоцепочечные жирные кислоты оказывают разностороннее действие на клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз эпителиоцитов кишечника, индукцию продукции антимикробных пептидов, нейротрансмиттеров, гормонов, подвижность кишечника, иммунитет, межклеточные взаимоотношения и т.д. [11]. Поэтому пробиотики (Биоформ, Пробиофор и др.), пребиотики (Инулин, лактулоза, Лизоцим и др.) или их комбинации (Бактистатин) находят все большее распространение

в терапии болезней кишечника. Длительность приема 2–3 недели. *Симптоматическая терапия.* Симптоматические средства используются при лечении всех ЭП. Для улучшения кишечного пищеварения показаны ферментные препараты, улучшающие кишечное пищеварение (Креон, Лактаза), энтеросорбенты (Смекта, лигнин гидролизный), регуляторы моторики кишечника (тримебутин, лоперамид), регуляторы кишечной секреции (соматостатин).

### Заключение

Нозологическая диагностика ЭП остается одной из сложных в клинике внутренних болез-

ней. Особенно трудными для распознавания являются формы целиакии, нечувствительные к глютену (рефрактерная, коллагеновая и ГГС), и аутоиммунные ЭП. Большие сложности представляет дифференциальная диагностика гранулематозных и негранулематозных ЭП, эрозивно-язвенных поражений СОТК различной этиологии. Тем не менее существующие лабораторно-инструментальные методы исследования и предложенный алгоритм позволяют у значительного числа больных установить причину ЭП, назначить этиотропное лечение и добиться выздоровления. ☉

### Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009.
2. Щербаков П.Л. Успехи эндоскопии в диагностике и лечении болезней тонкой кишки // *Терапевтический архив*. 2013. № 2. С. 93–95.
3. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Значимость антител к диамирированному пептиду глиадина при целиакии взрослых // *Сборник тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. М., 2013.
4. Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 12. P. 2520–2544.
5. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 3. P. 508–514.
6. Zatelli C., Torta M., Lean A. et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multi-center Study // *Endocr. Relat. Cancer*. 2007. Vol. 14. № 2. P. 473–482.
7. Pallav K., Leffler D.A., Tariq S. et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 3. P. 380–390.
8. Князев О.В., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Эффективность аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных с рефрактерной формой болезни Крона. 5 лет наблюдения // *Сборник тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. М., 2013.
9. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Успешная терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, с применением высокодозной полихимиотерапии аутологичных стволовых кровяных клеток // *Терапевтический архив*. 2013. № 7. С. 79–83.
10. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Энтеросан – перспективный лекарственный препарат для лечения больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 3. С. 102–104.
11. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // *Современная медицинская наука*. 2013. № 1–2. С. 21–50.

### Enteropathies: novel view on diagnostics and treatment of small intestine diseases

A.I. Parfenov

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow Department of Healthcare, Moscow Clinical Research Center

Contact person: Asfold Ivanovich Parfenov, asfold@mail.ru

*Classification of enteropathies, methods used for laboratory and instrumental diagnostics as well as algorithm for performing differential diagnosis are described. Principles of etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy are outlined.*

**Key words:** enteropathies, algorithm of differential diagnosis, etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy

гастроэнтерология