

Диарея у пациентки 54 лет, перенесшей ТОТАЛЬНУЮ КОЛЕКТОМИЮ

А.И. Ульянин¹, Е.А. Полуэктова¹, О.С. Шифрин¹, В.Т. Ивашкин¹,
А.С. Тертычный², А.Г. Иванова³, Д.Н. Фёдоров³

¹Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

²Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

³Патологоанатомическое отделение I (патоморфологическое) ФГБНУ «Российский научный центр
хирургии им. Б.В. Петровского»

Diarrhea in a 54-year-old patient after total colectomy

A.I. Ulyanin¹, Ye. A. Poluektova¹, O.S. Shifrin¹, V.T. Ivashkin¹, A.S. Tertychny²,
A.G. Ivanova³, D.N. Fyodorov³

¹ Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, medical faculty, State
educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state
medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Department of pathological anatomy, medical faculty, State educational government-financed institution
of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

³ Pathology department, Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science

Ульянин Анатолий Игоревич — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ulyanin Anatoly I. — resident of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state
medical university. Contact information: dr.ulianin@gmail.com 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной
терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики
внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»

Poluektova Yelena A. — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy,
physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics,
gastroenterology and hepatology, UCH N 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of
the Russian Federation

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хронических заболеваний
кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им.
В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Shifrin Oleg S. — MD, PhD, D.M.Sc., professor, head of the chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko
Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, «Sechenov First Moscow state medical
university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Тертычный Александр Семёнович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ
ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Tertychny Alexandr S. — MD, PhD, D.M.Sc., professor of the department of pathological anatomy, State educational
government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry
of Healthcare of the Russian Federation

Иванова Александра Григорьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического
отделения I (патоморфологического) Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского

Ivanova Alexandra G. — MD, PhD, senior researcher, Department of Pathology, Federal state scientific institution «Russian
Research Center of Surgery n.a. Petrovsky B.V.»

Фёдоров Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделени-
ем I (патоморфологическим) Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского

Fedorov Dmitry N. — MD, PhD, associate professor, head of Department of Pathology, Federal state scientific institution
«Russian Research Center of Surgery n.a. Petrovsky B.V.»

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой про-
педевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», директор Клиники пропедевтики вну-
тренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ivashkin Vladimir T. — academician of the Russian academy of science, MD, PhD, D.M.Sc., professor, head of the chair of
internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov
First Moscow state medical university»

Пациентка Э. 54 лет была госпитализирована в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на периодически возникающую в дневные и ночные часы ноющую боль в околопупочной области без четкой связи с приемом пищи и ее составом, иногда усиливающуюся перед дефекацией, на кашицеобразный стул с примесью крови до 12 раз в сутки, в том числе ночью, вздутие живота, общую слабость и утомляемость.

Таким образом, основные клинические проявления заболевания у пациентки — абдоминальная боль, метеоризм, диарея, гематохезия и астенический синдром.

Жалобы на ноющую боль в животе в сочетании с изменением частоты и консистенции стула позволяют, в первую очередь, заподозрить заболевание кишечника.

*Наличие диареи требует проведения дифференциальной диагностики. Поскольку продолжительность диареи превышает 28 дней, следует предположить ее хроническое течение. Наличие крови в испражнениях с большой степенью вероятности свидетельствует о воспалительном характере диареи. Причиной хронической воспалительной диареи могут служить злокачественные новообразования толстой кишки, паразитарные инвазии, ишемический колит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК), инфекция *C. difficile* и туберкулез кишечника [1–6].*

Диарея в сочетании с болью в животе и вздутием позволяет предположить наличие у пациентки синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [5].

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 19 лет (1980 г.), когда без видимой причины периодически стала возникать ноющая боль в нижней половине живота, сопровождающаяся кашицеобразным стулом до 3–4 раз в сутки, в том числе ночью, иногда с примесью крови. В возрасте 23 лет (1984 г.) из-за учащения стула до 6–8 раз в сутки и нарастания выраженности гематохезии впервые обратилась за медицинской помощью. После проведенного обследования был установлен диагноз: **язвенный колит, тотальная форма** и назначен сульфасалазин (доза неизвестна). На фоне лечения частота стула уменьшилась до 2 раз в сутки, регрессировали абдоминальная боль и гематохезия. Спустя некоторое время больная самостоятельно отменила прием препарата, однако самочувствие при этом не ухудшилось: диарея, гематохезия и боль в животе не возникали.

На протяжении последующих 14 лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, лечение не получала. В возрасте 37 лет (1998 г.) ее вновь стали беспокоить ноющая боль в нижней половине живота, диарея, периодическое появление крови в кале, в связи с чем обратилась к врачу по месту жительства. После проведенного обследования состояние было расценено как обострение язвенного колита, по поводу чего проводилось лечение сульфасалазином и преднизолоном (доза неизвестна) с положительным результатом — нормализовался стул, существенно уменьшилась боль в животе, примесь крови в кале не наблюдалась. В дальнейшем пациентка получала сульфасалазин, однако рекомендаций в отношении его постоянного приема строго не придерживалась, на протяжении 9 лет принимала препарат лишь при ухудшении самочувствия (учащение стула и появление в нем примеси крови).

В возрасте 46 лет (2007 г.), вновь стали возникать эпизоды ноющей боли в животе, участился стул до 10 раз в сутки, стала более выраженной по сравнению с предыдущими годами гематохезия. Кроме того, появились желтуха, кожный зуд и общая слабость, выраженность которых постепенно нарастала. При проведении обследования в анализах крови выявлено повышение уровня общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, в связи с чем был установлен диагноз: язвенный колит, тотальная форма, восходящий илеит, *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ). Проводилось лечение азатиоприном, сульфасалазином и препаратами *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) с положительным эффектом — уменьшилась интенсивность кожного зуда, регрессировали боль в животе и желтуха, частота стула не превышала 2–3 раз в сутки, примеси крови в кале не отмечались, однако сохранялась общая слабость.

Через полгода больная самостоятельно прекратила прием препаратов, что повлекло за собой ухудшение самочувствия — вновь появились желтуха, кожный зуд, гематохезия, участился стул до 5–6 раз в сутки, снизилась толерантность к физическим нагрузкам. По результатам колоноскопии было выявлено эндоскопическое обострение язвенного колита, подтвердившееся при морфологическом исследовании (в фрагменте слизистой оболочки толстой кишки выраженная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоплазмодитарными элементами с примесью полиморфноядерных лейкоцитов; сформированный язвенный дефект, прикрытый фибринозным экссудатом, в краях дефекта разрастания грануляционной ткани, эпителий с признаками гиперплазии — рис 1; кроме того, в одном из биоптатов обнаружен гиперпластический полип со склерозом стромы и дисплазией эпителия — рис. 2. При гистологическом исследовании био-

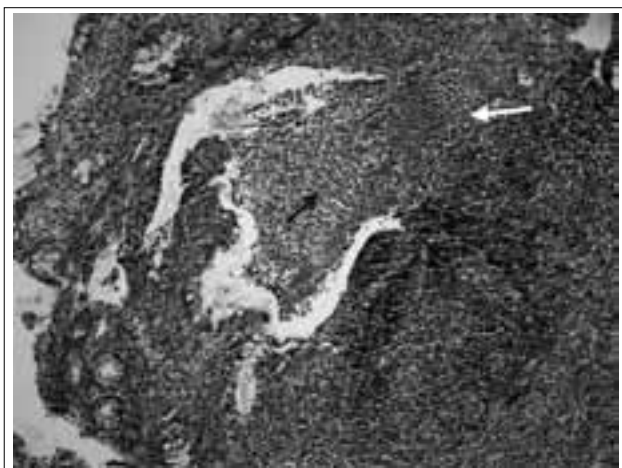


Рис. 1. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки пациентки Э. с выраженной воспалительной инфильтрацией, представленной лимфоплазматическими элементами с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов. Язвенный дефект, прикрытый фибринозно-гнойным экссудатом (черная стрелка), в краях дефекта — разрастания грануляционной ткани (белая стрелка), эпителий с признаками гиперплазии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

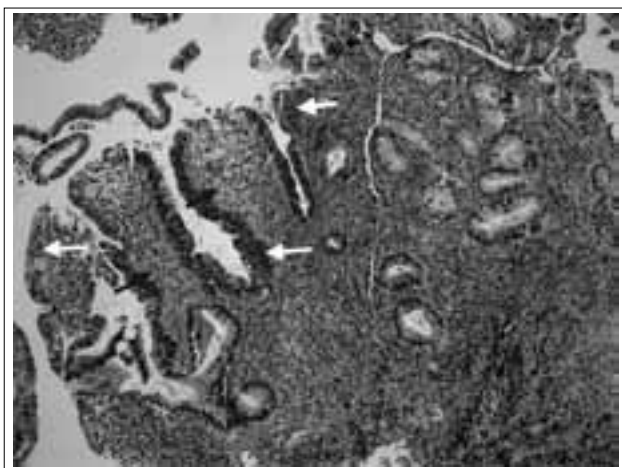


Рис. 2. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки пациентки Э.: в области краев язвенного дефекта отмечается формирование полиповидных гиперпластических разрастаний (черные стрелки) с явлениями умеренной и тяжелой дисплазии эпителия (белые стрелки); строма склерозирована, с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

птата печени определялись признаки ПСХ и цирроза — рис. 3. На основании анализа жалоб, данных анамнеза и проведенного обследования констатировано обострение тотальной формы ЯК, а также развитие цирроза печени, класс В по Child–Pugh (портальная гипертензия: спленомегалия; печеночно-клеточная недостаточность).

Учитывая отсутствие эффекта от консервативной терапии, наличие дисплазии в толстой кишке

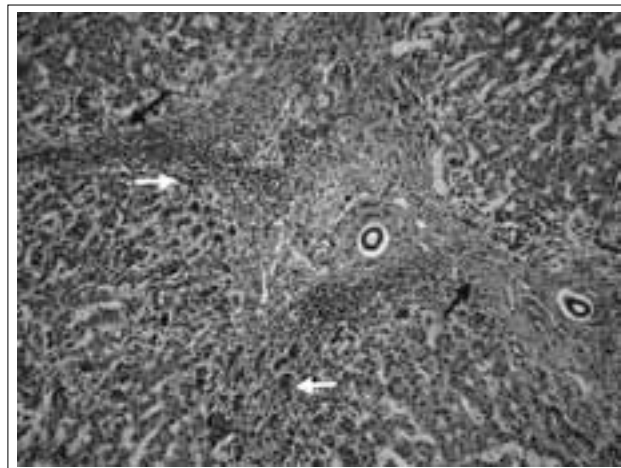


Рис. 3. Фрагмент ткани печени пациентки Э. с явлениями мелкоузловой цирроза: балочное строение нарушено, выявлен фиброз портальных трактов с формированием септ (черные стрелки); определяется выраженная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоплазматическими элементами и макрофагами, выходящая за пределы портальных трактов и распространяющаяся на ткань долек (белые стрелки). Желчные протоки с пролиферацией эпителия, склерозированы, деформированы. Гепатоциты с явлениями дистрофии, встречаются группы клеток с пенистой цитоплазмой; обнаружены признаки каналикулярного и клеточного холестаза. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 100$.

и сформированного цирроза печени на фоне ПСХ, принято решение о проведении оперативного лечения — выполнении одномоментной тотальной колпроктэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и формированием J-образного резервуара (пауча), гепатэктомии и ортотопической трансплантации правой доли печени от родственного донора (дочери). В послеоперационном периоде больной были назначены противовирусная (вальганцикловир 900 мг/сутки) и иммуносупрессивная (циклоsporин 100 мг/сутки) терапия на длительный срок под контролем показателей крови, а также препараты УДХК (750 мг/сутки). На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения интенсивности абдоминальной боли, выраженности диареи, гематокезии, кожного зуда и желтухи. В последующем вальганцикловир и препараты УДХК были отменены.

На протяжении 2 лет самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, однако в возрасте 49 лет (2009 г.) у нее вновь возникли жалобы на тянущую боль в нижней половине живота, диарею с примесью крови. Была выполнена аноинтестиноскопия, при которой выявлены эрозии в зоне илеоанального и илеоилеоанастомозов, которые расценены как проявления паучита. Проводилась антибактериальная терапия, после

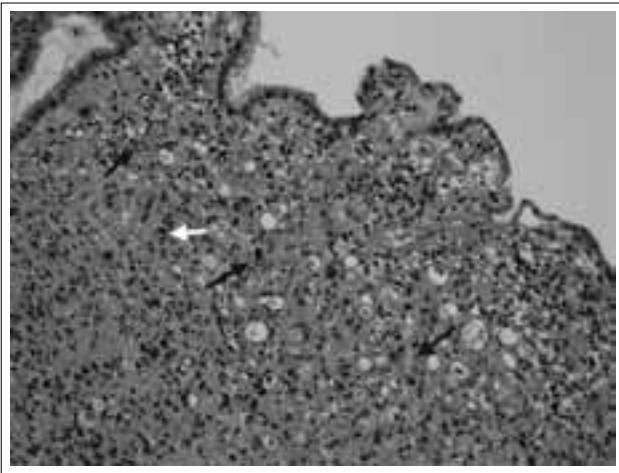


Рис. 4. Фрагмент слизистой оболочки желудка пациентки Э. с ростом низкодифференцированной аденокарциномы: выявлены отдельно лежащие и формирующие скопления атипичные клетки с выраженным полиморфизмом (черные стрелки), гиперхромией ядер, множественными фигурами атипичных митозов; встречаются отдельные атипичные клетки перстневидного строения (белая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

которой самочувствие больной полностью нормализовалось.

На следующий год при проведении в рамках планового обследования *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) на задней стенке антрального отдела желудка было выявлено блюдцеобразной формы экзофитное образование с подрытыми неровными краями и наложениями фибрина в центре, размером примерно 2×3 см. В соответствии с результатами морфологического исследования биоптата установлен диагноз: аденокарцинома задней стенки желудка T4N1M0 (рис. 4) и выполнена субтотальная резекция желудка по Бильрот-1. Послеоперационный период протекал без особенностей, после выписки из стационара был отменен циклоспорин и рекомендован прием такролимуса в дозе $1-1,5$ г/сутки (с чередованием дозы через день).

До марта 2015 г. (54 года) самочувствие больной оставалось удовлетворительным. В марте указанного года появились описанные выше жалобы. Учитывая длительную иммуносупрессивную терапию, выполнены флюорография органов грудной клетки и диаскин-тест для исключения туберкулеза (данных за наличие заболевания не получено). Также проводилась аноинтестиноскопия, по результатам которой слизистая оболочка в J-образном резервуаре была приподнятым очагово гиперемирована, утолщена, с приподнятым рельефом, участками налета фибрина, легко ранима при контакте с эндоскопом. Эндоскопическая картина расценена как проявления паучита. Вследствие высокого риска развития кровотечения биопсия не проводилась.

Пациентка была направлена в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова для уточнения диагноза и подбора терапии.

Известно, что наследственный анамнез больной отягощен по онкологическим заболеваниям: отец умер от рака легких в возрасте 63 лет, у матери (72 года) — рак молочной железы; дочь (32 года) здорова. Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные анамнеза заболевания подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у пациентки воспалительного заболевания кишечника.

Прогрессирующее течение ВЗК и ПСХ (вероятно, вследствие отсутствия адекватной терапии) и развившаяся дисплазия прямой кишки привели к необходимости проведения оперативного лечения — одномоментной тотальной колпроктэктомии с брюшино-анальной резекцией прямой кишки, формированием J-образного резервуара (пауча), а также гепатэктомии и ортотопической трансплантации правой доли печени от родственного донора.

Паучит, диагностированный у больной в 2009 и 2015 гг., можно охарактеризовать как хронический (заболевание развилось более чем через 4 недели после формирования резервуара), поддающийся антибактериальной терапии (положительный ответ на проводимое ранее лечение) [7].

К факторам, способным спровоцировать развитие у пациентки аденокарциномы желудка, следует отнести длительный прием иммуносупрессивных препаратов (с целью профилактики отторжения трансплантата [8]) и отягощенный по онкологическим заболеваниям наследственный анамнез (известно, что среди прямых родственников больных раком желудка наблюдаются накопления опухолей различных локализаций — женских половых органов, легкого, молочной железы, толстой кишки [9]).

Учитывая выполненную в 2008 г. тотальную колпроктэктомию и проведенную на догоспитальном этапе аноинтестиноскопию, можно исключить из круга дифференциального диагноза диареи злокачественные новообразования толстой кишки и оставшегося ее участка (каффа), а также ишемический колит.

Принимая во внимание перенесенные оперативные вмешательства, можно предположить возникновение у больной синдрома мальабсорбции. Так, формирование резервуара из подвздошной кишки после тотальной колэктомии может привести к уменьшению длины кишки и, как следствие, площади всасывающей поверх-

ности, а гепатэктомия в сочетании с холецистэктомией — к нарушению поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, нарушению эмульгирования жиров и формирования мицелл. Наконец, гипохлоргидрия, развившаяся вследствие резекции желудка, может сопровождаться нарушением переваривания белков и ускорением продвижения пищевого болюса [10]. Таким образом, мальабсорбция может быть рассмотрена как одна из составляющих возникновения диареи у наблюдавшейся пациентки. Кроме того, гипохлоргидрия, расстройство функции илеоцекального клапана, а также адекватной моторики тонкой кишки не позволяют исключить развитие СИБР [11].

Наличие туберкулеза кишечника у нашей больной сомнительно (нет указаний на перенесенный туберкулез в анамнезе, контакт с больными туберкулезом она отрицает). Кроме того, результаты диаскин-теста и флюорографии органов грудной клетки (от марта 2015 г.) исключают данное заболевание.

Инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта у больной также можно считать маловероятными ввиду отрицательного эпидемиологического анамнеза, отсутствия эпизодов интермиттирующей лихорадки и хронического течения диареи.

Учитывая сохраненный дистальный участок резецированной прямой кишки и наличие у больной таких факторов риска, как частые госпитализации в анамнезе, ВЗК, прием иммуносупрессивных препаратов, необходимо было включить *S. difficile*-ассоциированную болезнь в круг дифференциально-диагностического поиска [12].

С уверенностью предположить наличие у больной язвенного колита (но не болезни Крона) не представляется возможным, поскольку недоступна информация о ранее выполненных эндоскопических исследованиях кишечника, утеряны сведения из протокола хирургической операции и соответственно результаты морфологического исследования удаленного участка кишки. Вовлечение в воспалительный процесс подвздошной кишки (согласно данным анамнеза) может указывать на наличие БК, однако примерно у 20% пациентов с тотальной формой ЯК диагностируется восходящий илеит (как проявление СИБР или рефлюкса содержимого из слепой кишки) [13, 14]. Кроме того, ПСХ достоверно чаще встречается у лиц, страдающих ЯК (около 85%), чем у больных БК (1–14%) [15, 16].

Оценка паучита проводилась совместно с эндоскопистами на основании Гейдельбергской шкалы активности паучита (см. таблицу). Шкала включает в себя ряд клинических, эндоскопических и гистологических призна-

ков, выраженных в баллах. Диагноз паучита считается достоверным при сумме баллов 13 и более [17]. У наблюдаемой нами больной мы не могли оценить гистологические показатели, так как не проводилась биопсия слизистой оболочки резервуара, тем не менее сумма баллов первых двух критериев равнялась 15, что свидетельствовало о достоверном диагнозе паучита.

Таким образом, с учетом жалоб и данных анамнеза можно определить следующие наиболее вероятные причины формирования симптомов у нашей пациентки: воспаление в илеорезервуаре (паучит), нарушение функции щитовидной железы, мальабсорбция, СИБР, ВЗК.

Объективные данные при поступлении: состояние относительно удовлетворительное, рост 168 см, масса тела 56 кг, индекс массы тела (ИМТ) 19,8 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, обычной влажности, чистые, периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 75 ударов в минуту, АД 110 и 80 мм рт. ст. Живот округлой формы, незначительно вздут, участвует в дыхании всеми отделами. На передней брюшной стенке визуализируются 2 поперечных рубца размерами 4 и 5 см (в области выведения илеостом) и один продольный рубец по срединной линии (результат срединной лапаротомии при операции по пересадке печени), без признаков воспаления. При перкуссии живота — тимпанический звук различной выраженности, при глубокой пальпации — живот болезненный в околопупочной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Трансплантат печени не выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, при пальпации край его закруглен, консистенция плотноэластичная, пальпация безболезненная. Отчетливо пальпируется нижний полюс селезенки, перкуторно селезенка увеличена: длинник — 13 см, поперечник — 6 см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Данные физикального обследования указывают на возможное наличие у пациентки анемии (бледность кожных покровов), причиной ее могут выступать синдром мальабсорбции или хроническая кровопотеря вследствие нарушения целостности кишечной стенки. Увеличение селезенки, по-видимому, является проявлением портальной гипертензии, развившейся у больной с ПСХ. В пользу этого предположения свидетельствует отсутствие признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы как причины, ведущей к формированию надпеченочной портальной гипертензии.

Гейдельбергская шкала активности паучита (*Heidelberg Pouchitis Activity Score*)

Критерии	Баллы	Критерии	Баллы
Клинические критерии			
Частота стула:		Видимая кровь в кале:	
<8	0	нет	0
8–10	2	да	3
11–13	4		
>13	6		
Недержание стула			
нет	0		
да	3		
Эндоскопические критерии			
Отечность:		Гиперемия:	
нет	0	нет	0
да	1	легкая	2
		выраженная	3
Грануляции:		Сглаженность слизистой:	
нет	0	нет	0
да	1	да	2
Рыхлость:		Язвенные дефекты:	
нет	0	нет	0
легкая	2	незначительные	2
выраженная	3	значительные	3
Гистологические критерии острого воспаления		Гистологические критерии хронического воспаления	
Полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация:		Мононуклеарная лейкоцитарная инфильтрация:	
нет	0	нет	0
редкая	1	редкая	1
умеренная (+/– крипт-абсцессы)	2	умеренная	2
выраженная (+/– крипт-абсцессы)	3	выраженная	3
Язвенные дефекты:		Атрофия ворсин:	
нет	0	нет	0
незначительные/поверхностные	1	минимальная	1
значительные	2	частичная	2
обширные	3	тотальная/субтотальная	3

Максимальная сумма баллов – 36. Диагноз паучита считается достоверным при сумме баллов 13 и более.

При проведении лабораторных исследований были выявлены следующие изменения. По данным клинического анализа крови: гипохромная микроцитарная анемия (гемоглобин 97 г/л, эритроциты $4,31 \times 10^{12}/л$, гематокрит 29,9%, анизоцитоз, микроцитоз, цветовой показатель 0,67), относительная и абсолютная лейкопения (лейкоциты $2,9 \times 10^9/л$; 890 кл./мкл).

В биохимическом анализе крови обращало внимание снижение уровня железа (5,3 мкмоль/л), общего белка (61,9 г/л) и альбумина (32,7 г/л). Концентрация калия (3,5 ммоль/л) – на нижней границе нормы. Содержание гормонов щитовид-

ной железы также в пределах нормальных значений: T_3 (общий) 1,2 нг/мл, T_4 (общий) 8 нг/мл, ТТГ 2,8 мМЕ/л.

При проведении иммунологических проб антигена иммуноглобулинов класса М и G к антигенам возбудителей кишечных инфекций (иерсиниоза, шигеллезов, сальмонеллезов) выявлены не были.

Показатели общего анализа мочи, а также уровень амилазы в моче – в границах нормы.

В копрограмме – положительная бензидиновая проба, умеренное количество нейтрального жира. Яйца глистов и простейшие не найдены.

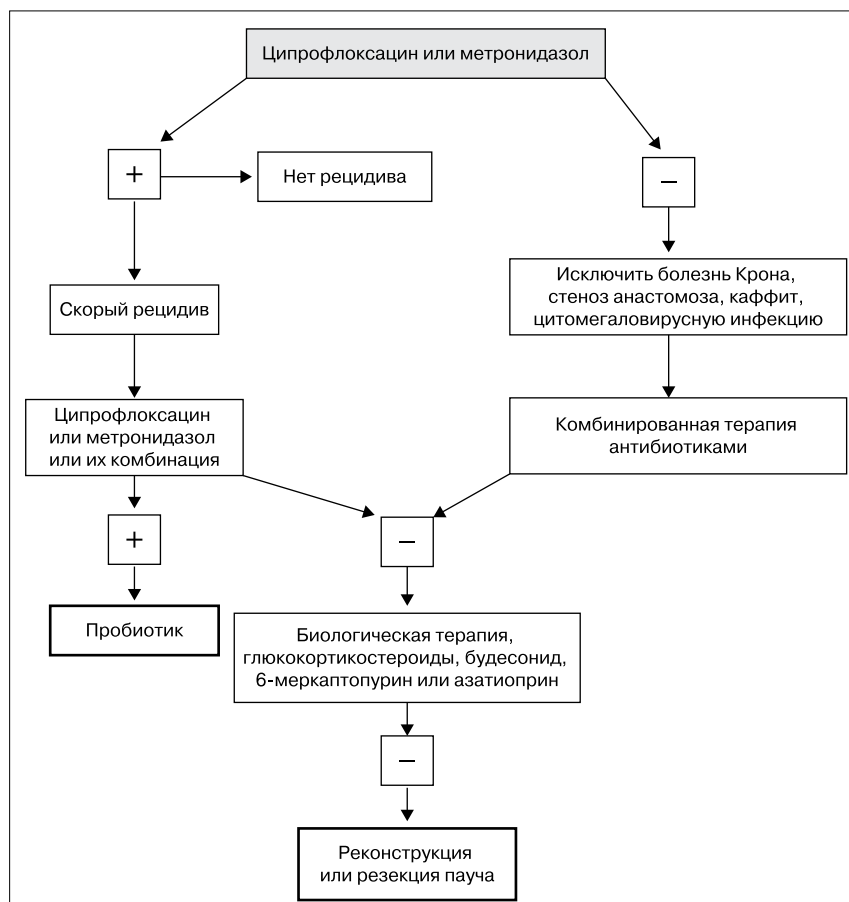


Рис. 5. Схема лечения паучита (по Gionchetti P., Calafiore A., Risoa D., et al. 2012)

При определении токсинов *C. difficile* в кале обнаружен кластридиальный токсин В.

Результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки железодефицитной анемии, наиболее вероятными причинами которой может служить длительное кишечное кровотечение (о чем свидетельствует положительная бензидиновая проба в анализе кала) или синдром мальабсорбции. Изменения лейкограммы, видимо, обусловлены длительным приемом иммуносупрессивных препаратов и, возможно, гиперспленизмом.

Снижение содержания общего белка и альбумина, а также умеренное количество нейтрального жира в кале подтверждают предположение о наличии у больной синдрома мальабсорбции.

Нормальный уровень гормонов щитовидной железы исключает гиперфункцию последней как одну из причин диареи.

Отсутствие антител к антигенам шигелл, иерсиний, сальмонелл дает возможность исключить инфекционный процесс.

Неизменное количество эозинофилов в общем анализе крови наряду с отсутствием яиц глистов в общем анализе кала может свидетельствовать против паразитарных инвазий.

Выявление токсина *C. difficile* (токсин В) позволяет сделать заключение о наличии у пациентки *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Водородный дыхательный тест с лактулозой подтвердил наличие у больной синдрома избыточного бактериального роста (пик на 30-й и 60-й минутах).

Результаты УЗИ органов брюшной полости: состояние после трансплантации правой доли печени (размеры трансплантата 101×95 мм), признаки кавернозной трансформации воротной вены (отсутствие внутripеченочных ветвей воротной вены, наличие ее коллатералей), увеличение селезенки до 154×55 мм, расширение селезеночной вены (9 мм на уровне ворот селезенки и 10 мм на уровне головки поджелудочной железы), а также верхней брыжеечной вены (15 мм).

По данным ЭГДС: дистальный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, состояние после резекции желудка по Бильрот-1, нормальное состояние гастроэнтероанастомоза.

По данным мультиспиральной компьютерной энтероколонографии (МСКТ) выявлены признаки утолщения стенки пауча до 5 мм. Изменений в других отделах тонкой кишки, стриктур и новообразований не найдено, признаков текущего тромбоза воротной вены не отмечено, состояние трансплантата печени — без особенностей.

При оценке результатов УЗИ органов брюшной полости обращало внимание наличие коллатералей внутripеченочных ветвей портальной вены. Кавернозная трансформация воротной вены в сочетании с расширением верхней брыжеечной вены с большой вероятностью указывает на перенесенный тромбоз воротной вены. Расширение селезеночной и верхней брыжеечной вен, а также спленомегалия выступают в качестве симптомов портальной гипертензии. Эти изменения могут быть рассмотрены в рамках осложнения цирроза печени — печеночной портальной гипертензии.

Принимая во внимание данные МСКТ, диагноз БК представляется сомнительным. В то же время изменения в илеорезервуаре (утолщение его стенки в 2,5 раза) подтверждают наличие воспалительного процесса в пауче. Также полученные данные позволяют подтвердить природу портальной гипертензии, поскольку

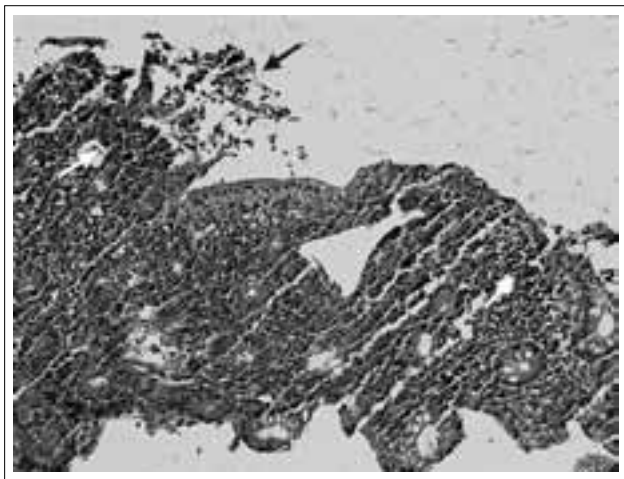


Рис. 6. Биоптат слизистой оболочки пауча пациентки Э. Не содержит ворсин с уплощенной поверхностью, крипты глубокие, в основании крипт клетки Панета не обнаруживаются. В собственной пластинке отмечается выраженное диффузное повышение плотности клеточного инфильтрата, представленного лимфоцитами, гистиоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, на отдельных участках лейкоциты инфильтрируют покровный эпителий и эпителий крипт (белые стрелки). На поверхности биоптата очаговые скопления фибринозно-лейкоцитарного экссудата (черная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

не исключают перенесенный тромбоз воротной вены.

Таким образом, у пациентки сняты возможные причины возникновения вышеуказанных жалоб, включенных в круг дифференциально-диагностического поиска, кроме пауча, СИБР, мальабсорбции и *C. difficile*-ассоциированной болезни.

На основании клиничко-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований у больной был установлен следующий клинический диагноз.

Комбинированное основное заболевание:

1) язвенный колит, тотальная форма, восходящий илеит. Тотальная колпроктэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с формированием двухствольной илеостомы в 2008 г. Закрывание илеостомы, формирование илеорезервуара и илеоанального анастомоза (J-образного пауча) в 2008 г.;

2) первичный склерозирующий холангит. Ортопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора (2008 г.) по поводу ПСХ и цирроза печени, класс В по Child–Pugh;

3) аденокарцинома задней стенки желудка (T4N1M0). Субтотальная резекция желудка по Бильрот-1 в 2010 г.;

4) *C. difficile*-ассоциированная болезнь — не осложнение, а четвертое основное заболевание.

Осложнения основного заболевания: хронический паучит, железодефицитная анемия легкой степени, синдром избыточного бактериального роста, портальная гипертензия (спленомегалия), синдром мальабсорбции,

Сопутствующие заболевания: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии.

С учетом принятой лечебной тактики для пациентов с паучитом (рис. 5) больной назначен метронидазол в дозе 1,5 г/сутки. Данный препарат служит также препаратом выбора для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни [14, 18, 19, 24].

После завершения 14-дневного курса лечения был назначен пробиотический препарат Флорасан-D (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ) в дозе 1 капсула 3 раза в сутки.

Кроме того, пациентка получала железосодержащие препараты и панкреатин для коррекции синдрома мальабсорбции и такролимус по назначенной ранее схеме.

На фоне проводимого лечения в самочувствии больной отмечалась существенная положительная динамика в виде уменьшения выраженности абдоминальной боли и вздутия живота, урежения дефекаций до 5 раз в сутки (что является условной «нормой» для пациентов после выполнения тотальной колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара), отсутствия гематехезии, увеличения массы тела (ИМТ при выписке 20,5 кг/м²).

На фоне лечения пациентке была выполнена аноинтестиноскопия, по данным которой отмечались положительные эндоскопические изменения — уменьшение площади слизистой оболочки, покрытой фибрином, значительное снижение выраженности гиперемии и отека слизистой. Из участка слизистой оболочки резервуара с налетом фибрина был взят биоптат, при гистологическом исследовании выявлены признаки хронического паучита со структурной перестройкой слизистой оболочки по толстокишечному типу (рис. 6).

Результаты гистологического исследования биоптата слизистой оболочки резервуара позволяют сделать заключение о развитии толстокишечной метаплазии тонкокишечной стенки резервуара. Вследствие данного феномена оказалось возможным возникновение у больной *C. difficile*-ассоциированной болезни [17].

После достижения клинической ремиссии пациентка была выписана из стационара. В настоящее время самочувствие ее остается удовлетворительным, находится под амбулаторным наблюдением.

Обсуждение

Во всем мире ВЗК занимают одно из ведущих мест среди болезней желудочно-кишечного тракта по тяжести течения, частоте осложнений и летальности [14].

В настоящее время в патогенезе ВЗК большое внимание уделяется изменению состава кишечной микрофлоры. Нарушение барьерной функции кишечника у пациентов, страдающих ЯК и БК, в сочетании с преобладанием в кишечном биоценозе условно-патогенных и патогенных микроорганизмов приводит к существенно большему напряжению иннатной и адаптивной иммунной системы, что обуславливает формирование клинических, эндоскопических и морфологических симптомов заболевания [19].

ЯК — хроническое заболевание неуточненной этиологии, при котором поражается только толстая кишка (исключение ретроградный илеит) [9, 14]. Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост заболеваемости — от 5 до 20 случаев на 100 тыс. населения [14].

Консервативная терапия ЯК включают назначение 5-АСК, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, антицитокиновых препаратов. Показаниями к хирургическому лечению служат неэффективность консервативной терапии или невозможность ее продолжения, рак толстой кишки или высокий риск его возникновения, а также кишечные осложнения. К осложнениям, требующим экстренного хирургического вмешательства, относят токсическую дилатацию (токсический мегаколон), перфорацию кишки и кишечное кровотечение [14].

Оптимальным вариантом выполнения оперативного вмешательства, позволяющим избежать пожизненного наложения илеостомы, сохранить функцию ануса и адекватный акт дефекации, служит создание тонкокишечного резервуара или пауча (от англ. *pouch*), низведение его в малый таз и формирование илеоанального анастомоза, что обеспечивает естественный пассаж кишечного содержимого. Данная операция выполняется в два этапа: первый — проведение колэктомии с выведением на переднюю брюшную стенку илеостомы, на втором — после окончания периода заживления (в среднем через 6 месяцев) осуществляется реконструктивная операция с формированием пауча.

Воспаление в слизистой оболочке сформированного резервуара (пауча) развивается примерно у 50% пациентов, перенесших тотальную колэктомию с формированием илеорезервуара [18, 20]. Причина развития данного состояния в настоящее время остается неизвестной; в качестве факторов, способствующих развитию воспаления, рассматриваются изменения бактериальной микрофлоры резервуара и снижение скорости эвакуации

кишечного содержимого [20].

Предлагаются следующие классификации паучита:

- по продолжительности времени, прошедшего с момента формирования резервуара до развития заболевания выделяют острый (менее 4 недель) и хронический (более 4 недель) паучит;

- в зависимости от ответа на проводимую терапию — паучит, поддающийся лечению антибактериальными препаратами и рефрактерный к ним (развивается в 10–20% случаев);

- кроме того, отдельно рассматривается рецидивирующий (или непрерывный) паучит (три и более эпизодов острого воспаления в резервуаре) [21].

Клиническими проявлениями паучита служат: учащение стула, недержание каловых масс, подтекание кишечного содержимого в ночные часы, боль в животе спастического характера, гематохезия, повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

К наиболее характерным эндоскопическим признакам относят: эритему, отек, рыхлость, зернистость слизистой оболочки, наличие в ней эрозий или изъязвлений, контактную кровоточивость [14, 19–21].

Метаплазия толстокишечного типа слизистой оболочки развивается в среднем через 5 лет примерно у 10% пациентов, перенесших тотальную колэктомию с формированием резервуара. В результате постоянного повреждения стенки пауча кишечным содержимым (вследствие выполнения резервуарной функции) развивается атрофия ворсин слизистой оболочки, что в конечном итоге приводит к формированию толстокишечной метаплазии [17]. Наличие толстокишечного эпителия у таких больных может сопровождаться развитием заболеваний, характерных для толстой кишки, в том числе *C. difficile*-ассоциированной болезни [22], как это и произошло у наблюдаемой нами больной.

Токсин *V. C. difficile* (выявленный в кале пациентки) индуцирует апоптоз и некроз эпителиальных клеток путем разрушения цитоскелета и плотных контактов, что вызывает как повышение парацеллюлярной проницаемости, так и гибель клетки. Нарушение барьера слизистой оболочки позволяет токсинам непосредственно оказывать влияние на иммунные клетки (тучные клетки, макрофаги) и нейроны, что приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-1 β , TNF- α , нейрпептиды и др.), миграции нейтрофилов с последующей деструкцией и некрозом эпителиальных клеток. Повышение парацеллюлярной проницаемости обеспечивает выход форменных элементов крови, в том числе нейтрофилов, в просвет кишки, а также массивную секрецию жид-

кости. [23]. При морфологическом исследовании определяются некроз слизистой оболочки и подслизистого слоя, замена их массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, кровоизлияниями в слизистую оболочку и мышечном слое, лимфоцитарной инфильтрацией, преимущественно очагового характера [24].

Препаратами первой линии в лечении паучита выступают антибиотики (метронидазол, ципрофлоксацин). Кроме того, результаты ряда исследований доказали, что назначение пробиотиков таким пациентам способствует индукции и поддержанию клинической ремиссии заболевания.

При отсутствии эффекта антибактериальной терапии следует вернуться к пересмотру диагноза, в частности исключить БК, цитомегаловирусную инфекцию, воспаление сохраненного участка прямой кишки (кафтит), стеноз анастомоза, функциональные нарушения.

В случае отсутствия всех перечисленных заболеваний необходимо обратиться к схеме второй линии, включающей в себя препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды, азатиоприн и биологическую терапию. При неэффективности консервативного лечения рекомендуется прибегнуть к резекции или реконструкции пауча [18–21].

Наряду с ЯК у пациентки был установлен диагноз ПСХ — хронического прогрессирующего заболевания печени, при котором отмечается склерозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков. Для него характерна частая ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника (они выявляются примерно у 75% пациентов с ПСХ), при этом в 80–85% случаев диагностируют ЯК [16, 25, 26].

Возможности консервативной терапии ПСХ ограничены. На основании результатов исследований, в которых у пациентов с ПСХ изучалась эффективность и безопасность разных групп медикаментов, в том числе иммуносупрессоров, комплексообразующих соединений, препаратов желчных кислот, можно сделать заключение об отсутствии влияния каждой из них на скорость прогрессирования заболевания, биохимические изменения и выживаемость больных. В то же время, необходимо отметить, что прием УДХК (в дозе 10–12 мг/день) способствует уменьшению выраженности кожного зуда, а следовательно, повышению качества жизни пациентов с ПСХ. В терминальных стадиях заболевания, а также при наличии дисплазии холангиоцитов или рецидивирующем бактериальном холангите рекомендуется выполнение трансплантации печени с последующим длительным приемом иммуносупрессоров с целью предупреждения развития реакции отторжения трансплантата (в раннем послеоперационном периоде также назначаются противовирусные препараты для предупреж-

дения развития цитомегаловирусной инфекции на фоне иммуносупрессии) [27]. Рецидив ПСХ в трансплантате наблюдается у 20–40% пациентов [26, 27]. Выживаемость в течение года после трансплантации составляет около 90%, в течение 5 лет — около 75%, при этом снижение показателей выживаемости нередко связано с формированием холангиокарциномы, которая чаще встречается при сочетании ПСХ и ВЗК и осложняет течение ПСХ примерно в 10% случаев [15, 25, 28].

Приводятся данные, что наличие ПСХ у пациентов с ЯК сопровождается более высоким риском развития колоректального рака и дисплазии толстой кишки, а также является фактором риска развития паучита [16].

Наблюдаемая у нашей пациентки положительная динамика клинической и эндоскопической картины заболевания при использовании для лечения метронидазола и пробиотика Флорасан-Д отражает возможность успешного применения указанных препаратов при обострении хронического паучита на фоне кластридиальной инфекции.

Заключение

Особенностью данного клинического наблюдения служит выявление инфекция *C. difficile* у больной с хроническим паучитом, перенесшей тотальную колэктомии по поводу тотальной формы ЯК и трансплантацию печени по поводу ПСХ.

Основные жалобы пациентки при поступлении включали абдоминальную боль, диарею, гематохезию, вздутие живота, общую слабость. При проведении обследования были диагностированы обострение хронического паучита, СИБР, синдром мальабсорбции, железодефицитная анемия и кластридиальная инфекция.

Возникновение *C. difficile*-ассоциированного заболевания у пациентки, перенесшей тотальную колэктомии, было обусловлено несколькими факторами: сохранением дистального участка резецированной прямой кишки (каффа), развитием толстокишечной метаплазии эпителия резервуара, наличием факторов риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Назначение антибактериальных препаратов (метронидазола), активных в отношении кластридиальной инфекции и относящихся к препаратам первой линии в лечении паучита, в сочетании с бифидум- и лактобактериями, содержащимися в пробиотическом препарате Флорасан-Д, может привести к существенному клиническому и эндоскопическому улучшению, что подчеркивает значение бактериального фактора как возможного триггера в возникновении воспалительного процесса в кишечнике.

Таким образом, у пациентов, перенесших тотальную колэктомию, возможно развитие паучита и *C. difficile*-ассоциированной болезни, способной отягощать течение паучита.

Клинический диагноз

Комбинированное основное заболевание:

1) язвенный колит, тотальная форма, восходящий илеит. Тотальная колпроктэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с формированием двухствольной илеостомы в 2008 г. Закрывание илеостомы, формирование илеорезервуара и илеоанального анастомоза (J-образного пауча) в 2008 г.;

2) первичный склерозирующий холангит. Ортопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора (2008 г.) по поводу ПСХ и цирроза печени, класс В по Child–Pugh;

3) аденокарцинома задней стенки желудка. (T4N1M0). Субтотальная резекция желудка по Бильрот-1 в 2010 г.

4) *C. difficile*-ассоциированная болезнь — не осложнение, а четвертое основное заболевание.

Осложнения основного заболевания: хронический паучит, железодефицитная анемия легкой степени, синдром избыточного бактериального роста, портальная гипертензия (спленомегалия), синдром мальабсорбции, *C. difficile*-ассоциированная болезнь.

Сопутствующие заболевания: ГЭРБ, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит.

Морфологический диагноз

Хронический активный паучит со структурной перестройкой слизистой оболочки по толстокишечному типу.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А.* Синдром диареи. 2-е изд., расшир. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A.* Diarrhea syndrome. 2 ed., expanded. M.: GEOTAR-Media, 2002.
2. *Tadros M., Majumder S., Birk J.W.* A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7(7):605-13.
3. *Barr W., Smith A.* Acute diarrhea. *Am Fam Physician* 2014; 89(3):180-9.
4. *Sweetser S.* Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(6):596-602.
5. *Debi U., Ravisankar V., Prasad K.K., Sinha S.K., Sharma A.K.* Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol* 2014; 20(40):14831-40.
6. *Quigley E.M.* Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(2):141-6.
7. *Mahadevan U., William J. Sandborn.* Pouchitis: clinical characteristics and management. *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside* 2005; Section II; 643-58.
8. *Chapman J.R., Webster A.C., Wong G.* Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(7):a015677.
9. *Turpin A., Cattan S., Leclerc J., Wacrenier A., Manouvrier-Hanu S., Buisine M.P., Lejeune-Dumoulin S.* Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers. *Bull Cancer* 2014; 101(9):813-22.
10. *Шептулин А.А.* Синдром мальабсорбции: клиника, диагностика и лечение. *Consilium Medicum* 2001; 1(3).
10. *Sheptulin A.A.* Malabsorption syndrome: clinical presentation, diagnostics and treatment. *Consilium Medicum* 2001; 1(3).
11. *Ardatskaia M. D., Loginov V.A., Minushkin O.N.* Syndrome of bacterial overgrowth in patients with the reduced stomach acid secretion: some aspects of the diagnosis. *Eksp Klin Gastroenterol* 2014; 12:30-6.
12. *Ryan K.J., Ray C.G.* Sherris medical microbiology. 4th ed. McGraw Hill, 2004:322-4.
13. *Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colomb J.F., Allez M., D'Haens G., D'Hoore A., Mantzaris G., Novacek G., Oresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., van Assche G.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10):991-1030.
14. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(1):48-65.
14. *Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Mayev I.V., Moskalev A.I., Nizov A.I., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tertychny A.S., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khalif A.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Schukina O.B.* Diagnostics and treatment ulcerative colitis in adult patients: guidelines of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(1):48-65.
15. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. Ивашкина В.Т.* 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005.
15. *Liver and biliary diseases. manual for physicians / Ed.: Ivashkin V.T.,* 2 ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2005.
16. *Broomé U., Bergquist A.* Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26(1):31-41.
17. *Pawelka D., Bednarz W., Krawczyk Z., Rzeszutko M., Olewiński R., Czopnik P.* Ileal pouch morphology and microbiology in ulcerative colitis patients. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(2):267-74.
18. *Gionchetti P., Calafiorea A., Risoa D., et al.* The role of antibiotics and probiotics in pouchitis. *Ann Gastroenterol* 2012; 25; 100-5.

19. *Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(2):58-68.
19. *Poluektova Ye.A., Sidorina Yu.O., Kuchumova S.Yu., Korolev A.V., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* Substantiation of application and efficacy estimation of probiotics at inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25 (2): 58-68.
20. *Hillary Steinhart A., Ben-Bassat O.* Pouchitis: a practical guide. Frontline Gastroenterol 2013; 4:198-204.
21. *Mahadevan U., William J. Sandborn.* Pouchitis: clinical characteristics and management. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. 2005; Section II:643-58.
22. *Seril D.N., Shen B.* Clostridium difficile infection in the postcolectomy patient. Inflamm Bowel Dis 2014; 20(12):2450-69.
23. *Xingmin Sun, Tor Savidge, Hanping Feng.* The enterotoxigenicity of Clostridium difficile toxins. Toxins 2010; 2(7):1848-80.
24. *Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С.* Clostridium difficile-ассоциированная болезнь. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6) в печати.
24. *Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O.S.* Clostridium difficile-associated disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25 (6) in a seal.
25. *Ивашкин В.Т., Бугверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011.
25. *Ivashkin V.T., Bugverov A.O.* Autoimmune liver diseases in clinical practice. М.: Publishing house «M-Vesti», 2011.
26. *Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., Лосик Е.А., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.* Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. Вестник РАМН 2015; 70(2):169-82.
26. *Ivashkin V.T., Sheptulina A.F., Raykhelson K.L., Losik Ye.A., Ivashkin K.V., Okhlobystin A.V., Baranskaya Ye.K., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S.* Autoimmune diseases of digestive organs. The bulletin of Russian Academy of Medical Science 2015; 70(2):169-82.
27. *Koffron A.I., Stein J.A.* Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. Med Clin North Am 2008; 92(4):861-88.
28. *Seo M., Okada M., Osamura S., et al.* Colonic cancer in patient with primary sclerosing cholangitis and long-standing ulcerative colitis. J Gastroenterol 1997; 32(1):83-8.