

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

DOCTOR.RU GASTROENTEROLOGY

Авторы номера

Ильина Е.Н.
Цуканов В.В.
Щербаков П.Л.
Павлов Ч.С.
Щербакова М.Ю.
Белобородова Е.В.
Генерозов Э.В.
Тонких Ю.Л.
Кит О.И.
Абдулганиева Д.И.
Павлов А.И.
Франциянц Е.М.
Васютин А.В.
Винницкая Е.В.
Дуванский В.А.
Авалуева Е.Б.
Жгун Е.С.
Сандлер Ю.Г.
Дженкова Е.А.
Манолов А.И.
и другие

Владислав Владимирович Цуканов

Интервью с профессором, руководителем клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, главным гастроэнтерологом Сибирского федерального округа читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 3 (158), 2019

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология
№ 3 (158), 2019
Тема выпуска — Гепатология

Включен в Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ:
5-летний 2017 — 0,402

Главный редактор
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор

Научные редакторы
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор
Буверов А.О., д. м. н., профессор
Винницкая Е.В., д. м. н.
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор
Павлов Ч.С., д. м. н., профессор
Панченков Д.Н., д. м. н., профессор
Цуканов В.В., д. м. н., профессор

Директор журнала
Антониади Е.Г.

Медицинский советник
Шутов Д.В., д. м. н.

Реклама
reklama@rmevent.ru

Шеф-редактор
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., design@rusmg.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции
107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций (ПИ № 77-13286
от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере
массовых коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия (ПИ № ФС77-31946
от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО «Юнион Принт»
Периодичность: 12 номеров в год
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 5 000 адр.

На сайте <https://journaldoctor.ru> и в научной
электронной библиотеке eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей. Каждой статье
присваивается DOI

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
№ 3 (158), 2019

ТЕМА ВЫПУСКА — ГЕПАТОЛОГИЯ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор В.В. Цуканов: «В России болезни печени занимают ведущее место среди причин гастроэнтерологической смертности...»

ГЕПАТОЛОГИЯ

- 6–10 **Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе**
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Ржавичева О.С., Гилюк А.В., Белобородова Е.В., Беззаботнова О.Г., Барон И.И., Платонова Е.А.
- 11–14 **Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
- 15–20 **Нарушения моторики пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени**
Лапинский И.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Сказываева Е.В., Пушкина А.В.
- 21–26 **Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени**
Кузма Ф.М., Туранкова Т.А., Усанова А.А., Павлов Ч.С.
- 27–32 **Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита**
Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р.
- 33–39 **Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии**
Винницкая Е.В., Абсандзе К.Г., Архипова Е.В., Иванов А.Н., Сбикина Е.С., Сандлер Ю.Г.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 40–46 **Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт)**
Щербаков П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В., Жгун Е.С., Иванова О.И., Ильина Е.Н., Калачнюк Т.Н., Павленко А.В., Подгорский В.В., Манолов А.И., Маторин Р.И., Олехнович Е.И., Щербакова М.Ю.
- 47–52 **Опыт применения концентрированного сока алоэ Фе-Рокс для лечения пациентов с функциональным запором**
Павлов А.И., Павлова А.А.
- 54–59 **Функции урокиназы и ее рецептора в патологически измененных тканях больных раком желудка**
Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Дженкова Е.А., Солдаткина Н.В., Самойленко Н.С.
- 60–63 **Опыт использования видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 для диагностики заболеваний толстой кишки**
Черных Д.А., Пиханов Р.В., Филин А.А., Мяукина Л.М., Дуванский В.А.
- 63 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

FEATURED TOPIC: HEPATOLOGY

INTERVIEW

- 4–5 **Professor V. V. Tsukanov:** "In Russia, hepatic disorders are the leading cause of gastroenterological mortality..."

HEPATOLOGY

- 6–10 **The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District**
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, E.V. Onuchina, I.L. Petrunko, O.S. Rzhavicheva, A.V. Gilyuk, E.V. Beloborodova, O.G. Bezzabotnova, I.I. Baron, E.A. Platonova
- 11–14 **Modern Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease**
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh
- 15–20 **Digestive Motility Disorders in Nonalcoholic Fatty Liver Disease**
I.V. Lapinskiy, E.B. Avalueva, I.A. Oganezova, E.V. Skazyvaeva, A.V. Pushkina
- 21–26 **Modern Approaches to Fibrosis Diagnostics in Alcoholic Liver Disease**
F.M. Kuzma, T.A. Turankova, A.A. Usanova, Ch.S. Pavlov
- 27–32 **Clinical Picture, Diagnostics and Treatment of Autoimmune Hepatitis**
D.I. Abdulganieva, D.R. Akhberova
- 33–39 **Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges**
E.V. Vinnitskaya, K.G. Absandze, E.V. Arkhipova, A.N. Ivanov, E.S. Sbukina, Yu.G. Sandler

GASTROENTEROLOGY

- 40–46 **Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience)**
P.L. Scherbakov, N.D. Belova, E.V. Generozov, E.S. Zhgun, O.I. Ivanova, E.N. Ilyina, T.N. Kalachnyuk, A.V. Pavlenko, V.V. Podgorskiy, A.I. Manolov, R.I. Matorin, E.I. Olekhnovich, M.Yu. Scherbakova
- 47–52 **Use of Concentrated Aloe Vera Juice Fe-Rox for Management of Functional Constipation**
A.I. Pavlov, A.A. Pavlova
- 54–59 **Functions of Urokinase and Its Receptor in Pathological Tissues of Patients with Gastric Cancer**
O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, L.S. Kozlova, E.A. Dzhenkova, N.V. Soldatkina, N.S. Samoylenko
- 60–63 **Experience of the Using SonoScape HD-330 System for Videoimage Endoscopy to Diagnose Colon Pathologies**
D.A. Chernykh, R.V. Pikhanov, A.A. Filin, L.M. Myaukina, V.A. Duvanskiy

63 LIST OF ABBREVIATIONS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gastroenterology
No. 3 (158), 2019
Featured Topic: Hepatology

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.402

Editor-in-Chief
Doctor.Ru Gastroenterology
P.L. Shcherbakov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:
I.G. Bakulin, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.O. Bueverov, Professor, Doctor of Medical Sciences
E.V. Vinnitskaya, Doctor of Medical Sciences
M.F. Osipenko, Professor, Doctor of Medical Sciences
Ch.S. Pavlov, Professor, Doctor of Medical Sciences
D.N. Panchenkov, Professor, Doctor of Medical Sciences
V.V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director
E.G. Antoniadi
Medical Counselor
D.V. Shutov, Doctor of Medical Sciences

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rmevent.ru

Managing Editor
E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@rusmg.ru

Journal layout and color scheme
E.A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos
Front cover, page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

Journal Central Office:
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC
Frequency: 12 issues a year
Circulation of the printed version: 5,000 copies
Digital distribution: approx. 5,000 emails

Full texts of our articles are available at <https://journaldoctor.ru> and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU. Every article is assigned a DOI number.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

Антиониади Е.Г., г. Москва; **Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Арьков В.В., д. м. н., г. Москва
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва
Вёрткин А.Л., д. м. н., профессор, г. Москва
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Фитце И., д. м. н., профессор, Германия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Тиганов А.С., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ ПЕДИАТРИЯ

Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Geppe, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Malyavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotky, R.V. Petrov, V.A. Revyakina, L.P. Sizyakina

Anesthesiology and Critical Care Medicine

Medical Rehabilitation
V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

Gastroenterology

I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nechipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

Gynecology and Endocrinology

E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, M.V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine

S.N. Avdееv, V.A. Aksyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyorkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernehovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

Neurology and Psychiatry

E.I. Gusev, M.M. Oдинак, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics

S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskih, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Revyakina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

«В России болезни печени занимают ведущее место среди причин гастроэнтерологической смертности...»



Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа.

Член Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации. Обладатель 5 авторских свидетельств на изобретения.

Автор 338 научных работ (индексируемых в eLibrary), в том числе 8 монографий. Под его руководством защищены 26 кандидатских и 4 докторские диссертации.

— **Уважаемый Владислав Владимирович, расскажите, пожалуйста, какова структура заболеваний органов пищеварения в Сибирском федеральном округе? Отличаются ли эти показатели от средних по России?**

— В России болезни печени занимают первое место среди причин гастроэнтерологической смертности. Подобная же ситуация наблюдается в Сибирском федеральном округе. Наиболее часто к летальному исходу приводят осложнения цирроза печени различной этиологии, обусловленные злоупотреблением алкоголем, вирусными гепатитами В и С. Для Сибири также актуальна проблема описторхоза.

Под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина главные специалисты федеральных округов регулярно обсуждают ситуацию в России, поэтому могу с уверенностью сказать, что положение дел в Сибирском федеральном округе, в том числе заболеваемость и смертность, мало отличается от положения в других регионах

«В каждом городе с населением более 1 млн человек целесообразно иметь 3–4 крупных гастроэнтерологических центра»

нашей страны. Хочу обратить внимание на то, что сейчас самый высокий показатель гастроэнтерологической смертности в Сибирском федеральном округе зафиксирован в Томской облас-

ти, где, в свою очередь, регистрируется самая низкая обеспеченность гастроэнтерологическими койками: на всю Томскую область их всего двадцать. Считаю, что число таких коек в регионе (области, крае) должно быть не меньше 100–130. При их меньшем числе трудно сохранять на должном уровне состояние здоровья и сдерживать рост смертности населения. В каждом городе с населением более 1 млн человек целесообразно иметь 3–4 крупных гастроэнтерологических центра.

— **Первые места среди основных причин смерти от заболеваний органов пищеварения на протяжении многих лет занимают хронические болезни печени. Как можно предупредить развитие этих заболеваний?**

— Профилактика любого заболевания — своевременное выявление состояний, факторов риска, способных приводить к его развитию, путем улучшения качества диспансерного наблюдения и диагностики, а также обнаружение сопутствующих болез-

ней, адекватная коррекция найденных нарушений, повышение социальной обеспеченности населения. Как я уже говорил, к ведущим факторам риска заболеваний печени относят злоупот-

ребление алкоголем. Количество, которое не вызывает токсические реакции, в различных международных рекомендациях — около 30 грамм чистого этанола в сутки, что равно 75 мл сорокаградусных напитков, или 200 мл вина, или 600 мл пива. К сожалению, многие россияне в разы превышают те дозы алкоголя, которые не вызывают токсические реакции. Проблема настолько серьезна, что в Иркутской области, например, во время новогодних праздников были введены ограничения на розничную продажу алкогольной продукции. Врачам, государственным органам и общественным организациям необходимо объединить усилия в борьбе с алкоголизмом в нашей стране и в пропаганде здорового образа жизни.

В последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике вирусного гепатита В за счет внедрения массовой вакцинации. Революционные изменения, позволившие повысить эффективность лечения вирусного гепатита С, значительно снизили остроту этой проблемы. Что касается качества диспансерного наблюдения за больными с циррозом печени в поликлиниках, то анализируя текущую ситуацию, можно сделать вывод, что оно не всегда оптимально. Целесообразно активизировать усилия по улучшению сложившегося положения.

— **Возникают ли сложности при диагностике и терапии неинфек-**

ционных заболеваний печени? Какие новые методы сейчас доступны?

— Болезни печени в большинстве случаев весьма сложно диагностировать. У многих пациентов патологию вызывает не один этиологический фактор, а сочетание нескольких. В связи с этим практически всем больным требуется выполнение нескольких сложных и разнообразных диагностических процедур. Наибольшие трудности у специалистов вызывает диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Один из мировых лидеров, занимающихся этой проблемой, — ученый из США Z. Younossi — в статье, планирующейся к публикации в журнале *Hepatology* в 2019 году, отмечает, что «золотого стандарта» диагностики НАЖБП нет до настоящего времени.

Вместе с тем прогресс возможностей для определения патологии печени весьма значителен. Например, магнитно-резонансная спектроскопия позволяет определить количество жира в печени, что весьма важно для диагностики НАЖБП. В последние 10 лет в реальную клиническую практику нашей страны повсеместно внедрена эластометрия печени, которая необходима для диагностики фиброза и квалифицированного ведения пациентов. Активно разрабатываются новые методы лечения метаболических заболеваний печени, что позволяет с оптимизмом смотреть вперед.

«... "золотого стандарта" диагностики НАЖБП нет до настоящего времени»

Как изменения питания и образа жизни могут повлиять на состояние пациентов с хроническими заболеваниями печени?

— В последние годы на мир обрушилась тотальная эпидемия ожирения, сопровождающаяся быстрым повышением частоты сахарного диабета 2 типа. Это привело к тому, что сейчас самым частым заболеванием печени стала НАЖБП, распространенность которой в развитых странах мира и в России достигает 25%. Ведущие средства борьбы с ней — повышение физической активности, снижение калорийности питания, а при наличии избыточной массы тела — снижение веса. Уменьшение веса на 7–10 кг дает отчетливый терапевтический эффект, позволяющий улучшить состояние печени. Пациентам с избыточной массой тела рационально уменьшать потребление

рафинированных углеводов и увеличивать в рационе долю морепродуктов, содержащих омега3-полиненасыщенные жирные кислоты.

«Уменьшение веса на 7–10 кг дает отчетливый терапевтический эффект, позволяющий улучшить состояние печени»

Весьма вероятно, что нам следует менять представление о культуре празднования. Длительные периоды голодания в истории человечества привели к тому, что эквивалентом праздника у нас до сих пор считается обильный прием и доступность пищи. Эпидемия ожирения наводит на мысль, что с феноменом праздника должен быть ассоциирован прежде всего расход энергии.

— Расскажите, пожалуйста, о научной работе, которая ведется специалистами Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера. Осуществляется ли международное сотрудничество и в каких направлениях?

— Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение, входящее в состав Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» СО РАН. Требования к качеству научной работы института, принадлежащего к системе РАН, очень высоки. Год назад к основным показателям нашей работы отнесли публикации в журналах 1–2 квартилей, индексируемых в Web of Science. Поэтому в 2018 году нам пришлось внести коррективы в перечень задач научной тематики. В связи с актуальностью темы, затрагивающей заболевания печени, мы включили в план несколько задач по изучению различных ее аспектов.

Основная тематика, по которой мы работаем в течение последних 15 лет, связана с предраковыми и онкологическими заболеваниями пищеварительного тракта. Статьи наших сотрудников опубликованы в журналах *Gut*, *Nature Communications*, *Helicobacter*, *Digestive Diseases and Sciences*, *Epidemiology and Infection*, *Human Pathology*, в их багаже — устные и постерные доклады на таких конференциях, как *Digestive Disease Week* (2014–2016), *United European Gastroenterology Week* (2015),

The Asian Pacific Digestive Week (2014, 2015), конференции *EHMSG* (2014–2018). Сейчас по заказу одного из солидных англоязычных научных журналов коллек-

тив института работает над очередной статьей. Мы систематически поддерживаем контакты с рядом наших зарубежных коллег: *Guillermo Perez-Perez* (США), *Michael Bruce* (США), *Massimo Rugge* (Италия), *Jan Bornschein* (Германия), *Jan Tack* (Бельгия), *Марцис Лея* (Латвия).

— При Вашей загруженности удается ли выкраивать время на хобби? Чем Вы предпочитаете заниматься в часы досуга?

— Занятия физкультурой трудно назвать хобби в полном смысле слова. Но я с большим удовольствием при первой возможности выделяю время пешеходным прогулкам. Стараюсь ходить быстро, преодолеваю примерно 10 километров в день. Дома у меня стоит велотренажер, на котором я регулярно занимаюсь. Систематически посещаю бассейн, стараюсь проплывать около 1,5 километров за тренировку. У меня сын — мастер спорта по боулингу, жена — кандидат в мастера, а я просто любитель. Хорошо отношусь к популярной, джазовой и классической музыке. У меня собрана большая коллекция виниловых пластинок, которые я часто слушаю.

— Что бы Вы пожелали молодым коллегам-гастроэнтерологам?

— Гастроэнтерология является сложной и быстро развивающейся областью медицины. Поэтому если Вы хотите стать квалифицированным специалистом, то надо очень много работать. Существенное значение имеет знание литературы на английском языке. Во всем мире принято считать, что специалист обязан владеть информацией, которая есть в мире по данной проблеме, а большинство ее публикуется на английском языке.

Нужно любить свою работу. Важно помнить об общеизвестном этическом принципе: необходимо относиться к человеку так, как Вы хотели бы, чтобы относились к Вам. Это действительно всем известно, но, к сожалению, мы об этом часто забываем.

Специально для *Доктор.Ру*
Шутов Д.В.



Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе

В.В. Цуканов¹, А.В. Васютин¹, Ю.Л. Тонких¹, Е.В. Онучина², И.Л. Петрунко², О.С. Ржавичева³, А.В. Гилюк³, Е.В. Белобородова⁴, О.Г. Беззаботнова⁵, И.И. Барон⁶, Е.А. Платонова⁵

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

³ НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД», г. Красноярск

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

⁵ МО КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5»

⁶ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Цель обзора: анализ современных данных о характере распространенности, факторах риска и смертности от заболеваний печени в различных странах мира.

Основные положения. Бремя заболеваний печени в современном мире является значительным и имеет тенденцию к увеличению. К ведущим факторам риска заболеваний печени относят злоупотребление алкоголем, вирусы гепатитов В и С, ожирение и сахарный диабет. В Европе показатель гепатологической смертности значительно варьирует в различных регионах и колеблется около 15–20 на 100 000 населения. В России патология печени занимает ведущее место в структуре причин гастроэнтерологической смертности.

Заключение. Можно предполагать, что заболевания печени в обозримом будущем останутся значимой клинической проблемой. В связи с этим необходима активизация усилий по разработке методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии. Целесообразно увеличить число нозологических единиц, характеризующих заболевание печени, при сборе статистического материала. Качество диспансерного наблюдения за пациентами с циррозом печени не всегда является оптимальным и нуждается в улучшении.

Ключевые слова: заболевания печени, факторы риска, цирроз печени, смертность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунко И.Л., Ржавичева О.С., Гилюк А.В., Белобородова Е.В., Беззаботнова О.Г., Барон И.И., Платонова Е.А. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10



The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District

V.V. Tsukanov¹, A.V. Vasyutin¹, Yu.L. Tonkikh¹, E.V. Onuchina², I.L. Petrunko², O.S. Rzhavicheva³, A.V. Gilyuk³, E.V. Beloborodova⁴, O.G. Bezzabotnova⁵, I.I. Baron⁶, E.A. Platonova⁵

¹ Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Irkutsk State Medical Advanced Training Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Public Health of Russia; 100 Yubileiny Mkr, Irkutsk, Russian Federation 664049

³ Railway Clinical Hospital, Krasnoyarsk Railway Station of RZhD JSC; 47 Lomonosova Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660058

⁴ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2 Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634055

⁵ Krasnoyarsk Interdistrict Outpatient Clinic No.5; 46 Mira Pr., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049

⁶ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenytsky of the Ministry of Public Health of Russia; 1 Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Objective of the Review: To analyse the available information about the incidence, risk factors and mortality caused by hepatic pathologies in various countries.

Барон Ирина Иосифовна — доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, к. м. н., доцент. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6871-5715. E-mail: iinabaroon@mail.ru (Окончание на с. 7.)

Key Points: The burden of hepatic pathologies in the modern world is significant and tends to be higher. The main risk factors for hepatic conditions are alcohol abuse, hepatitis B and C virus, obesity, and diabetes mellitus. In Europe, mortality caused by hepatic pathologies varies greatly at the rate of 15–20 per 100,000 people. In Russia, hepatic pathologies are the leading cause of gastroenterological mortality. **Conclusion:** It can be assumed that in the near future hepatic conditions will be a real clinical concern. Therefore it is necessary to activate the efforts to develop methods for diagnostics, treatment and prevention of this pathology. It is advisable to increase the number of clinical entities characterising hepatic pathologies when collecting statistical materials. The quality of follow-up monitoring of patients with liver cirrhosis is not always optimal and needs to be improved.

Keywords: hepatic diseases, risk factors, liver cirrhosis, mortality.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Onuchina E.V., Petrunko I.L., Rzhavicheva O.S., Gilyuk A.V., Beloborodova E.V., Bezzabotnova O.G., Baron I.I., Platonova E.A. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10

В настоящее время активно изучаются эпидемиологические и профилактические аспекты патологии органов пищеварения [1, 2]. Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения. Ежегодно в мире от цирроза печени (ЦП) умирает более 1 млн человек, от рака печени — 788 000 человек [3]. Самая высокая смертность от ЦП наблюдается в Молдавии, Египте и Монголии.

В России, Великобритании и Центральной Азии этот показатель возрастает в последние годы [4]. **Цель данной публикации** — анализ современных сведений о характере распространенности, факторах риска и смертности от заболеваний печени в различных странах мира.

Наиболее квалифицированная информация о бремени заболеваний печени собрана в Европе. Авторы современного анализа отмечают наличие выраженных региональных различий распространенности (рис. 1) и смертности (рис. 2) от заболеваний печени [5]. В ряде стран южной и западной

Рис. 1. Распространенность заболеваний печени в Европе в зависимости от этиологии [5]

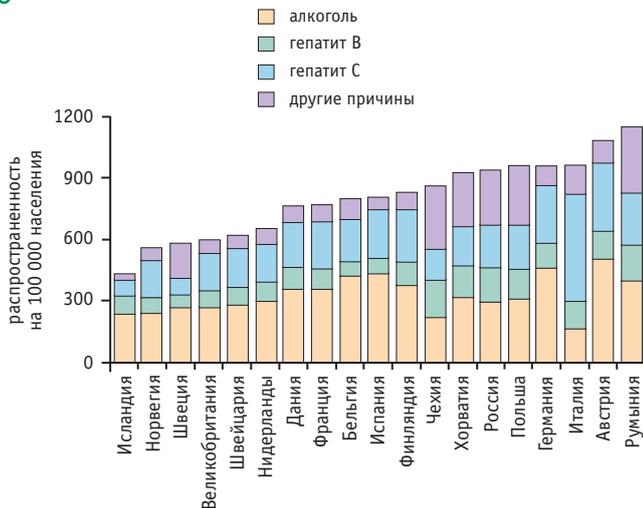
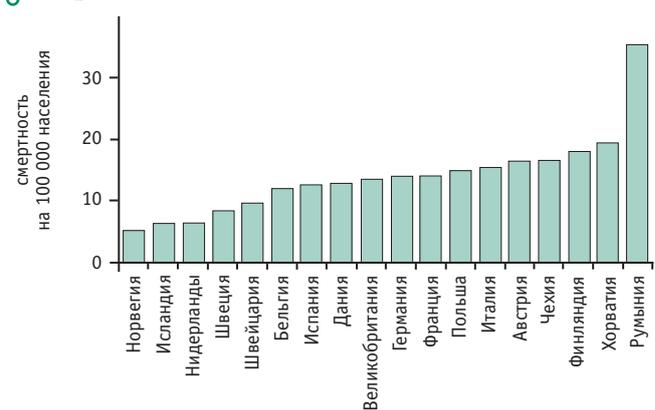


Рис. 2. Смертность от заболеваний печени в Европе [5]



Беззаботнова Ольга Григорьевна — заместитель главного врача по медицинской части МО КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5». 660049, г. Красноярск, пр-т Мира, д. 46. E-mail: prietkrasmp5@mail.ru
 Белобородова Екатерина Витальевна — профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3905-2439. E-mail: belobekaterina@yandex.ru
 Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-з. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. E-mail: alexander@kraslan.ru
 Гилук Анастасия Владимировна — врач гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД». 660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. E-mail: an.giluck2016@yandex.ru
 Онучина Елена Владимировна — профессор кафедры терапии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д. м. н., профессор. 664049, г. Иркутск, м-р Юбилейный, д. 100. eLIBRARY.RU SPIN: 3802-9332. E-mail: alek-a@mail.ru
 Петрунко Ирина Леонидовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской экспертизы ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664049, г. Иркутск, м-р Юбилейный, д. 100. eLIBRARY.RU SPIN: 2431-9968. E-mail: petrunko@irina@mail.ru
 Платонова Елена Абрамовна — заведующая первым терапевтическим отделением МО КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5». 660049, г. Красноярск, пр-т Мира, д. 46. E-mail: prietkrasmp5@mail.ru
 Ржавичева Ольга Сергеевна — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД». 660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. E-mail: iguana90@mail.ru
 Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-з. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. E-mail: tjulia@bk.ru
 Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-з. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. E-mail: gastro@imprn.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 6.)

Европы определяется тенденция к снижению гепатологической смертности (Франция, Германия, Италия, Испания и др.), в некоторых государствах восточной Европы эти показатели возрастают (Болгария, Румыния, страны Прибалтики и др.), в третьей группе стран индикаторы остаются стабильными (Нидерланды, Польша, скандинавские страны и др.) [5].

Мы приводим наш материал из отчетов о гепатологической смертности населения различных регионов Сибири (табл. 1). Сопоставление европейских и отечественных данных показывает, что показатели гепатологической смертности в Сибирском федеральном округе неблагоприятны. Следует заметить, что ни в европейском [5], ни в мировом анализе [3] Европа (и Россия) не относятся к регионам с самой высокой гепатологической смертностью (табл. 2), поэтому, по всей видимости, нам не следует спешить с выводами, а необходимо обратить внимание на совершенствование сбора и анализа статистических материалов.

Ведущими факторами риска заболеваний печени принято считать злоупотребление алкоголем, вирусы гепатитов В и С, ожирение и СД. С нашей точки зрения мощным фактором риска патологии печени на территории Сибири является описторхоз.

Таблица 1

Показатели гастроэнтерологической и гепатологической смертности в Сибирском федеральном округе в 2016 г. на 100 000 населения

Регионы	Гастроэнтерологическая смертность (включая гепатологическую смертность)	Гепатологическая смертность
Томская область	86,9	29,4
Забайкальский край	60,1	37,2
Республика Хакасия	67,9	30,5
Кемеровская область	74,3	32,1
Иркутская область	62,1	25,5
Республика Бурятия	68,2	44,0
Алтайский край	61,6	27,4
Красноярский край	83,2	36,5

Таблица 2

Смертность от заболеваний печени в мире [3]

Регионы	Смертность на 100 000 населения
Мир в целом	15,8
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	14,4
Европа и Центральная Азия	12,7
Латинская Америка и Карибский бассейн	15,6
Ближний Восток и Северная Африка	18,2
Северная Америка	14,0
Южная Азия	18,0
Африка южнее Сахары	17,9

Европейские страны характеризуются наиболее значительным количеством потребляемого алкоголя на душу населения и наибольшим числом, в сравнении с другими регионами мира, лиц с алкогольной зависимостью (табл. 3). Алкогольная интоксикация — хорошо документированный этиологический фактор, влияющий на гепатологическую смертность (рис. 3) [5]. В России употребление алкоголя принадлежит к ведущим причинам ЦП [6]. В связи с этим пристальное внимание сейчас уделяется алкогольной болезни печени (АБП). В 2018 г. опубликованы новые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии по ведению пациентов с АБП [7]. В 2017 г. аналогичные рекомендации были выпущены Российским обществом по изучению печени [8].

Американский гайдлайн указывает на целесообразность изучения количества употребляемого алкоголя у пациентов с ожирением или хроническим вирусным гепатитом С. Североамериканские коллеги полагают, что больные с АБП должны отказаться от табакокурения. Мужчины, которые употребляют больше трех дринок этанола в день (1 дринок равен 14 г чистого этанола), и женщины, потребляющие больше двух дринок в сутки в течение 5 лет и более, должны быть предупреждены о высокой вероятности развития у них АБП [9].

Американские и российские рекомендации обращают внимание на эффективность использования опросника AUDIT для определения количества употребляемого алкоголя [7, 8]. Клинический диагноз алкогольного гепатита, как правило, устанавливается на основании быстрого развития желтухи и других печеночных симптомов, сопровождающихся повышением содержания билирубина и трансаминаз в сыворотке крови и документированным хроническим злоупотреблением алкоголем в течение 8 недель перед возникновением симптомов заболевания [10].

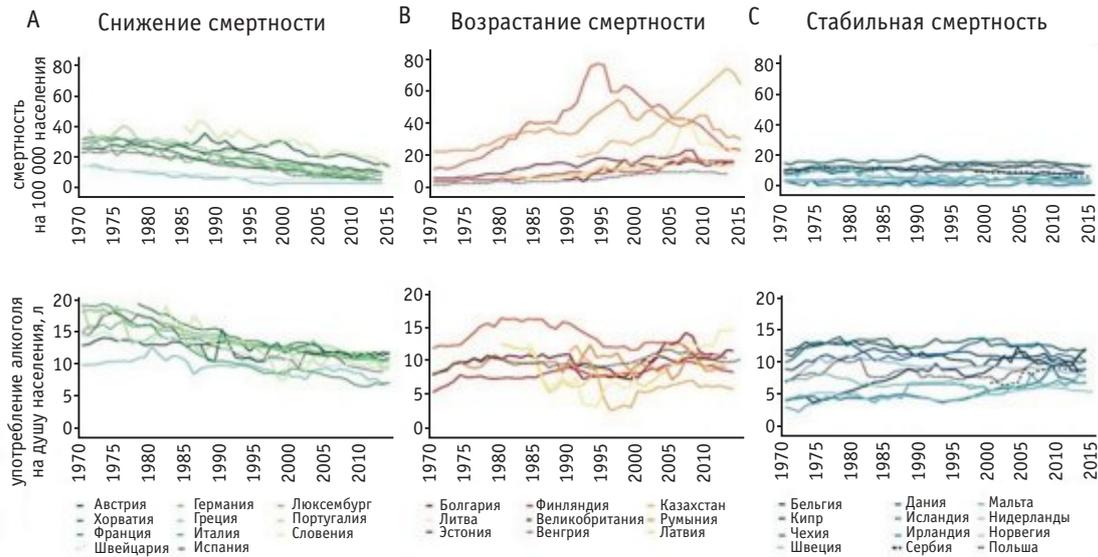
Принципиально важной задачей лечения пациентов с АБП является достижение полной абстиненции, без которой невозможно эффективное ведение больных [11]. Диагностика тяжелого течения алкогольного гепатита проводится у пациентов с индексом Maddrey's выше 32 или индексом MELD выше 20 [12]. При отсутствии противопоказаний у таких больных возможно назначение кортикостероидов [13, 14], ответ на которые оценивается при помощи шкалы Lille на 7-й день [7]. Большое значение для ведения

Таблица 3

Характеристика употребления алкоголя в мире (2010) [3]

Регионы	Употребление на душу населения, л	Распространенность алкогольной зависимости, %
Африка	6,0	1,4
Америка	8,4	3,4
Юго-Восточная Азия	3,5	1,7
Европа	10,9	4,0
Восточное Средиземноморье	0,7	0,2
Западная часть Тихоокеанского региона	6,8	2,3
Глобально (по данным Всемирной организации здравоохранения)	6,2	2,9

Рис. 3. Динамика смертности от цирроза печени и употребление алкоголя в Европе [5]



пациентов с алкогольным гепатитом имеют нутритивная поддержка, дезинтоксикационная терапия и применение антиоксидантов [15]. На различных стадиях лечения пациентов с АБП возможно использование препаратов с цитопротективной активностью: адеметионина и эссенциальных фосфолипидов [8].

Эпидемия ожирения, охватившая весь мир, наряду с ростом частоты СД 2 типа, привели к тому, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) колеблется в разных регионах мира около 20–25% [16]. Распространенность ожирения варьирует в различных странах Европы от 15% до 20%, а СД — от 2% до 7% [5]. К сожалению, существующие в настоящее время тренды позволяют предполагать дальнейшее возрастание частоты ожирения и СД 2 типа, а следовательно — НАЖБП [17].

Нами осуществлен пилотный проект для изучения некоторых характеристик пациентов с ЦП в Иркутске, Красноярске и Томске. В Иркутске были проанализированы медицинские документы 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин, средний возраст — 52,9 года), умерших от ЦП. В Красноярске мы изучили медицинские документы 41 больного (14 мужчин и 27 женщин, средний возраст — 55,9 года), в Томске — 21 пациента (13 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 56,9 года). С учетом однотипности данных из Красноярска и Томска мы объединили эту информацию.

В Иркутске у 82,6% умерших от ЦП обнаруживалась его алкогольная этиология. Другими причинами ЦП в Иркутске были вирусный гепатит В (6,9%), вирусный гепатит С (10,3%), НАЖБП (6,9%), первичный билиарный цирроз (3,4%), у 13,8% пациентов определялась смешанная этиология. Этиологическая структура ЦП в Красноярске и Томске отличалась от данных по Иркутску. Алкогольная этиология регистрировалась только у 25,8% больных (ОШ = 0,08; 95%-ный ДИ: 0,03–0,24; $p < 0,001$). Вирусный гепатит С диагностировался в Красноярске и Томске у 37,1% пациентов, что в 3,6 раза превышало показатель Иркутска (ОШ = 4,5; 95%-ный ДИ: 1,32–15,35; $p = 0,02$). В Иркутске 6 больных, у которых причиной смерти обозначен ЦП, были в возрасте до 25 лет. При жизни у них диагноз ЦП никогда не устанавливался. Они не находились на диспансерном учете по ЦП, что позволяет усомниться в правильности определения причины смерти у этих людей.

Уровень диагностики ЦП во всех регионах не был оптимальным. Эластометрия печени выполнялась только у 17,2% больных в Иркутске и у 24,2% в Красноярске и Томске. С помощью биопсии диагностировали ЦП у 6,9% пациентов в Иркутске и у 6,4% в Красноярске и Томске.

В Иркутске у 9 (31%) человек стадия ЦП по Чайлд — Пью не была установлена, у остальных умерших диагностирована стадия С. В Красноярске и Томске у 12,9% пациентов определена стадия А, у 56,5% больных — стадия В и у 30,6% — стадия С, то есть во всех регионах доля лиц с ЦП со стадией А по Чайлд — Пью была минимальной, что затрудняло организацию эффективной диспансеризации.

Под диспансерным наблюдением находились 36,3% пациентов с ЦП в Иркутске и 67,7% больных в Красноярске и Томске. Количество госпитализаций в год на человека с ЦП равнялось 1,1 в Иркутске и 2,4 в Красноярске и Томске. В большинстве случаев во всех регионах диагноз ЦП был правильно сформулирован только у прошедших стационарное обследование и лечение. В амбулаторных картах нередко отсутствовала информация о проводимой терапии заболевания печени.

Пациенты с ЦП в Красноярске и Томске имели следующие синдромы: асцит (56,5%), энцефалопатию (64,5%), варикозно-расширенные вены пищевода (72,3%), кровотечение (22,3%). Среди причин смерти у больных ЦП в Иркутске чаще всего выделялись кровотечения из вен пищевода (58,5%) и печеночная кома (34,5%). У 6,9% человек причина смерти не была установлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бремя заболеваний печени в современном мире является значительным и имеет тенденцию к увеличению. В России патология печени занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. Это становится основанием для более внимательного отношения к данной проблеме. Целесообразно увеличить число нозологических единиц, характеризующих заболевание печени, при сборе статистического материала. Качество диспансерного наблюдения за пациентами с циррозом печени не всегда оптимально и нуждается в улучшении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Самсонов А.А., Васютин А.В., Никушкина И.Н. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2011; 12: 12–15. [Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V., Samsonov A.A., Vasyutin A.V., Nikushkina I.N. Rasprostranennost', patogenez i printsipy lecheniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Farmateka*. 2011; 12: 12–15. (in Russian)]
2. Цуканов В.В., Амелъчугова О.С., Каспаров Э.В., Буморин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. *Терапевт. архив*. 2014; 8: 124–7. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V., Butorin N.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. i dr. Rol' eradikatsii *Helicobacter pylori* v profilaktike raka zheludka. *Terapevt. arkhiv*. 2014; 8: 124–7. (in Russian)]
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
4. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahraz S., Lozano R., Mokdad A.H., Stanaway J. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014; 12: 145. DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y
5. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L. et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* 2018; 69(3): 718–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
6. Цуканов В.В., Краснова М.В., Амелъчугова О.С. Клинико-морфологическая характеристика портальной гастропатии у больных циррозом печени. *Терапевт. архив*. 2010; 2: 34–7. [Tsukanov V.V., Krasnova M.V., Amel'chugova O.S. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika portal'noi gastropatii u bol'nykh tsirrozm pecheni. *Terapevt. arkhiv*. 2010; 2: 34–7. (in Russian)]
7. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: alcoholic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113(2): 175–94. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lun'kov V.D., Zharkova M.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po vedeniyu vzroslykh patsientov s alkogol'noi boleznyu pecheni. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27(6): 20–40. (in Russian)]
9. Askgaard G., Grønbaek M., Kjær M.S., Tjønneland A., Tolstrup J.S. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J. Hepatol.* 2015; 62(5): 1061–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.005
10. Lucey M.R., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(26): 2758–69. DOI: 10.1056/NEJMra0805786
11. Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. *Am. J. Med.* 2017; 130(2): 124–34. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004
12. Gholam P.M. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20(3): 491–7. DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.007
13. Thursz M.R., Forrest E.H., Ryder S.; STOPAH investigators. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(3): 282–3. DOI: 10.1056/NEJMc1506342
14. Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., Phillips M., Louvet A., Mendenhall C.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011; 60(2): 255–60. DOI: 10.1136/gut.2010.224097
15. Mathurin P., Hadengue A., Bataller R., Addolorato G., Burra P., Burt A. et al. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2012; 57(2): 399–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.004
16. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018. DOI: 10.1002/hep.30251 [Epub. ahead of print]
17. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. *J. Hepatol.* 2018. PII: S0168-8278(18)32517-0. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033 [Epub. ahead of print]

Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»



Обзор



Review

Цель обзора: анализ существующих методов лечения и ближайших перспектив фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Эпидемия ожирения и быстрый рост частоты сахарного диабета привели к тому, что НАЖБП сейчас является самым распространенным заболеванием печени. Основные нелекарственные методы лечения НАЖБП — низкокалорийная диета с достаточным содержанием полиненасыщенных жиров и дозированные физические нагрузки с целью снижения веса. Среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, антиоксиданты (витамин Е) и препараты полиненасыщенных жирных кислот (Эссенциале форте Н). Ряд новых препаратов для лечения НАЖБП находится в процессе клинических испытаний.

Заключение. В связи с высокой распространенностью НАЖБП сейчас активно разрабатываются новые методы диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, лечение, метаболический синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14

Modern Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Objective of the Review: To analyse existing methods of treatment and short-term perspectives in drug treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key Points: Obesity epidemic and the high rates of diabetes mellitus morbidity have caused NAFLD to be the most common hepatic condition. The main non-drug methods of NAFLD treatment are low-carb diet with sufficient polyunsaturates and controlled physical exercises to lose weight. Drugs used for management are insulin-sensitizing agents, antioxidants (vitamin E) and drugs containing polyunsaturated fatty acids (Essentiale Forte N). A number of novel drugs to treat NAFLD are currently investigated in clinical trials.

Conclusion: Due to high NAFLD prevalence rate, new methods of diagnostics and treatment of this disease are currently being developed.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, treatment, metabolic syndrome.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 11–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время относится к самым частым заболеваниям печени. Причиной этого является эпидемия ожирения. По данным ВОЗ, распространенность ожирения увеличилась в мире с 1980 г. в 2 раза. Общее количество пациентов с ожирением в мире — более 600 млн человек. Глобальная распространенность СД за тот же период выросла с 4,7% до 8,5% в 2014 г. [1]. Это привело к тому, что НАЖБП встречается у 25% жителей планеты [2].

В последние годы доказано, что НАЖБП может характеризоваться неблагоприятным течением. В США неалко-

гольный стеатогепатит (НАСГ) вышел на третье место среди причин цирроза печени [3] и на второе место среди причин трансплантации печени [4]. В связи с этим принципам ведения пациентов с НАЖБП уделяется огромное внимание. **Цель обзора** — анализ не только существующих методов лечения, но и ближайших перспектив фармакотерапии данной патологии.

НАЖБП определяется в настоящее время как заболевание, при котором происходит накопление жира в печени (более 5% от массы гепатоцитов) при отсутствии вторичных причин этого явления. Выделяют три основных фенотипа заболе-

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. E-mail: gastro@imprn.ru

вания: стеатоз, НАСГ, цирроз печени [5]. Важным аспектом диагностики НАЖБП является ограничение употребления алкоголя до 20–30 г этанола в сутки [6]. Следует учитывать, что «золотого стандарта» неинвазивной диагностики НАЖБП нет [1], то есть она по-прежнему остается диагнозом исключения. Для определения этой патологии у пациента необходимо провести дифференциальную диагностику с алкогольной болезнью печени, гепатитом С, болезнью Вильсона — Коновалова, гемохроматозом, аутоиммунными заболеваниями печени, лекарственным гепатитом [7].

Скрининг целесообразно проводить среди пациентов с факторами риска, к которым относят наличие метаболического синдрома, ожирения, СД 2 типа и/или ненормальных печеночных проб в анализе крови [8]. В трех современных международных гайдлайнах по НАЖБП постулируется,

Рис. 1. Алгоритм диагностики неалкогольной жировой болезни печени [6]



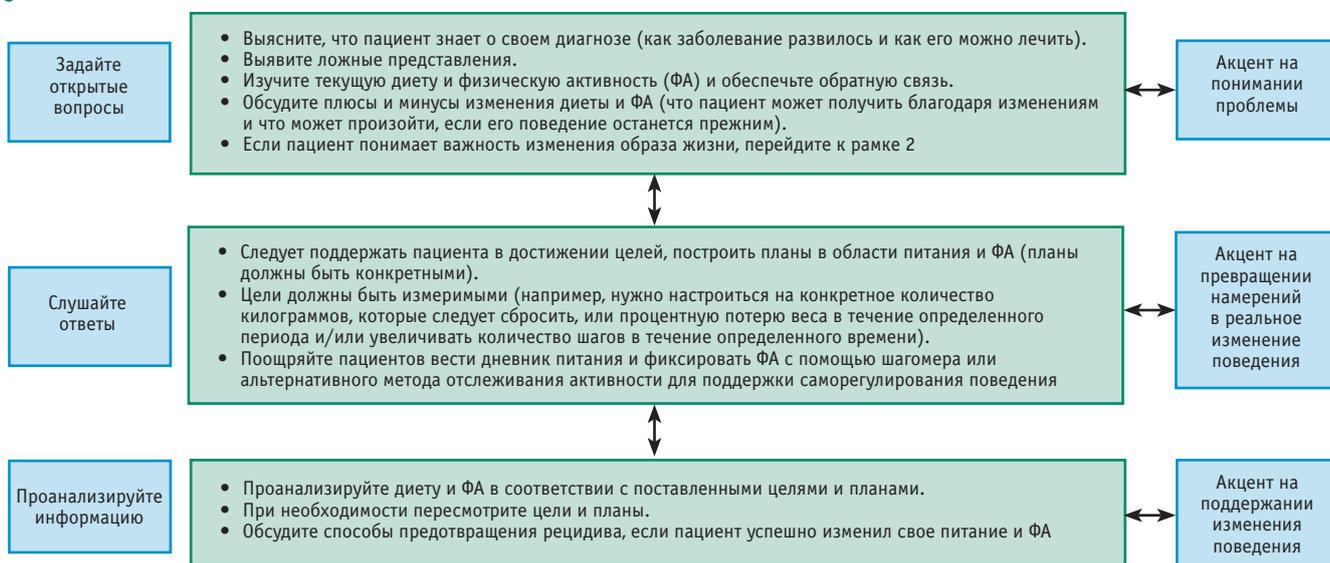
что для диагностики патологии следует использовать комплексную оценку результатов биохимического анализа крови и данных, полученных с помощью лучевых методов визуализации печени (ведущими из них являются транзитная эластография и магнитно-резонансная спектроскопия), а также, при необходимости, биопсии печени [6, 9, 10]. Алгоритм диагностики НАЖБП адекватно представлен в европейском гайдлайне по этой патологии (рис. 1) [6].

К показаниям для медикаментозного лечения НАЖБП в настоящее время принято относить НАСГ, сочетание с фиброзом печени и/или наличием нескольких компонентов метаболического синдрома [7, 8]. Современные европейские [6], американские [9], азиатские [10] и российские [11] гайдлайны содержат рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и снижению веса у пациентов с НАЖБП в качестве терапии первой линии. Рекомендации включают снижение калорийности диеты (уменьшение в день на 500–1000 ккал в сравнении с привычным режимом), увеличение доли продуктов, содержащих ω3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (морепродукты), снижение доли рафинированных углеводов, систематические физические упражнения средней интенсивности и в целом повышение физической активности, снижение веса в случае его избыточности на 7–10% от исходных величин.

М. Romero-Gomez и соавт. справедливо отмечают, что изменение образа жизни и уменьшение веса представляют собой трудную задачу [12]. Неоднократно устанавливалось, что снижение веса в результате изменений диеты происходит его восстановление [13]. В связи с этим важно не только решать частные задачи по изменению диеты, повышению физической активности и снижению веса, но в целом менять поведенческие стереотипы пациента. На рисунке 2 показано направление необходимых изменений в поведении больного с НАЖБП. Целесообразно не только декларировать намерения, но и разрабатывать конкретные планы модификации образа жизни и контролировать характер изменений. Врач и пациент должны понимать, что подобная работа должна быть постоянной.

Большое внимание сейчас уделяется новым методам лечения НАЖБП. В третьей фазе клинических исследований

Рис. 2. Рекомендации по модификации поведенческих стереотипов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (адаптировано по [12])



в настоящее время находится ряд препаратов. Обетихоловая кислота (ОХК) представляет собой полусинтетический дери- ват хенодзоксихоловой кислоты и является агонистом фар- незоидных рецепторов. ОХК принимает участие в регуляции содержания глюкозы в печени и липидного метаболизма, изменяет эндогенную продукцию желчных кислот, лимитируя ферменты, преобразующие холестерин в желчные кисло- ты. В плацебо-контролируемом трайле FLINT 283 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом НАСГ без цир- роза были рандомизированы на 2 равные группы, одна из которых получала ОХК в дозе 25 мг в день, вторая — плацебо в течение 70 недель. В конце исследования положительная морфологическая динамика отмечена у 45% получавших ОХК и только у 21% пациентов в группе плацебо ($p = 0,0002$). У 23% принимавших ОХК регистрировали зуд и неблаго- приятные изменения липидного профиля в крови [14].

В другом плацебо-контролируемом исследовании, кото- рое в настоящее время не завершено, 2000 пациентов с мор- фологически подтвержденным НАСГ и фиброзом в стадии 1–3 по METAVIR были рандомизированы на 3 равные группы: получавшие ОХК в дозе 25 мг в день, ОХК в дозе 10 мг в день и плацебо. В ближайшие 1–2 года ожидается получение результатов работы [15].

Элафибранор является агонистом α/δ -рецепторов, акти- вируемых пролифератором пероксисом (PPARs), и регулирует метаболический гомеостаз, воспаление, рост и дифферен- циацию клеток за счет влияния на транспорт и β -оксидацию жирных кислот. В плацебо-контролируемом исследовании 276 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ без цирроза были рандомизированы на 3 группы: полу- чавшие 80 мг элафибранора в сутки, 120 мг препарата в сутки и плацебо в течение 52 недель. После введения строгих дефиниций морфологического ответа конечная точка рабо- ты была достигнута у 13% участников первой группы, у 19% во второй группе и у 12% получавших плацебо ($p = 0,045$ для сравнения второй группы и плацебо) [16]. В настоящее время выполняется исследование 2000 пациентов с НАСГ, рандомизированных на группы принимающих элафибра- нор в дозе 120 мг в сутки и плацебо [3]. Окончательные результаты работы пока не опубликованы.

Активно изучаются цениквивирок — антагонист хемо- киновых рецепторов CCR2/CCR5, играющий ключевую роль в развитии воспаления и фиброза печени, а также селон- сертиб, ингибирующий киназу 1 (ASK-1), которая определяет выраженность апоптоза, оксидативного стресса и фиброза, и другие препараты [3, 7, 17].

Современные международные рекомендации указывают на целесообразность применения для лечения НАЖБП вита- мина Е, инсулиновых сенситайзеров, статинов (при наличии гиперлипидемии) [6, 8–10].

Авторы рекомендаций Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации считают возможным из препаратов с цитопротективной актив- ностью использовать для лечения НАЖБП эссенциальные

фосфолипиды, уродезоксихоловую кислоту, адеметионин, глицерризиновую кислоту и препараты, содержащие сили- бинин [11]. Необходимо достаточно длительно, по крайней мере в течение года, непрерывно проводить терапию пато- логии. Z.M. Younossi и соавт. объясняют такой подход тесной ассоциацией НАЖБП с метаболическим синдромом, который в большинстве случаев требует многолетнего лечения [18].

Очень важна профилактика гастроэнтерологических забо- леваний [19]. Первичная профилактика НАЖБП заключается в предупреждении действия и недопущении развития фак- торов риска — ожирения, СД и метаболического синдрома.

Определенное внимание при лечении НАЖБП уделяется препаратам ПНЖК [20]. В официальном положении гайд- лайна Европейской ассоциации по изучению печени, опубликованного в *Journal of Hepatology* в 2016 г., указывается, что препараты ПНЖК снижают содержание липидов в крови и печени и могут использоваться для лечения НАЖБП [6]. В положении 33 гайдлайна Американской ассоциации по изучению печени постулируется, что препараты ПНЖК можно применять для терапии гипертриглицеридемии у пациентов с НАЖБП [9]. В положении 7.11 Азиатско-тихоокеанских рекомендаций 2018 г. утверждается, что препараты ПНЖК уменьшают содержание жира в печени и улучшают показа- тели липидов в крови у пациентов с НАЖБП [10].

Действие современных препаратов ПНЖК заключает- ся в том, что длинноцепочечные ω 3-ПНЖК благотворно влияют на биологически активные метаболиты, участво- ющие в воспалении, и на изменение активности ядерных факторов транскрипции, участвующих в воспалительных процессах и метаболизме липидов в печени, таких как PPARs, стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 1с (SREBP-1с) и углевод-реагирующий элемент-связываю- щий белок (ChREBP) [21].

Одним из наиболее изученных препаратов ПНЖК является Эссенциале форте Н. Его можно назначать как парентераль- но, так и перорально. Парентерально Эссенциале форте Н назначают в дозе 1–4 ампулы (5–20 мл) в сутки в течение 10–30 дней. Одновременно или после курса внутривенного введения рекомендуют начать прием препарата внутрь в дозе 6 капсул в сутки в 3 приема. Длительность лечения и крат- ность курсов устанавливается индивидуально, их оптималь- ная минимальная продолжительность составляет 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сейчас активно раз- рабатываются новые методы диагностики и лечения этого заболевания. Нелекарственными методами лечения НАЖБП являются низкокалорийная диета с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и дозированные физические нагрузки с целью снижения веса. Среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенси- тайзеры, антиоксиданты (витамин Е) и препараты полинена- сыщенных жирных кислот (Эссенциале форте Н).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018. DOI: 10.1002/hep.30251. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30251> (дата обращения — 15.12.2018).
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431

3. Konerman M.A., Jones J.C., Harrison S.A. Pharmacotherapy for NASH: current and emerging. *J. Hepatol*. 2018; 68(2): 362–75. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.015
4. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148(3): 547–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039
5. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Самсонов А.А., Васютин А.В., Никушкина И.Н. Распространенность, пато-

- генез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2011; 12: 12–15. [Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V., Samsonov A.A., Vasyutin A.V., Nikushkina I.N. Rasprostranennost', patogenez i printsipy lecheniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Farmateka*. 2011; 12: 12–15. (in Russian)]
6. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
 7. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017; 66(1): 180–90. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431
 8. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24(30): 3361–73. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
 9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
 10. Chitturi S., Wong V.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong S.K., Sollano J. et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: management and special groups. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 86–98. DOI: 10.1111/jgh.13856
 11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 2: 19–23. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 2: 19–23. (in Russian)]
 12. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
 13. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzzie A.G., Donato K.A. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B): 2985–3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004
 14. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9972): 956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
 15. Ratziu V., Sanyal A.J., MacConell L., Shringarpure R., Marmon T., Shapiro D. et al. Regenerate: a Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of obeticholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2016; 64(2 suppl.): S294–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(16)00372-X
 16. Ratziu V., Francque S., Harrison S., Anstee Q.M., Bedossa P., Brozek J. et al. Improvement in NASH histological activity highly correlates with fibrosis regression. *Hepatology.* 2016; 64(6): 1118A–40A. DOI: 10.1002/hep.28909
 17. Townsend S.A., Newsome P.N. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46(5): 494–507. DOI: 10.1111/apt.14210
 18. Younossi Z.M., Reyes M.J., Mishra A., Mehta R., Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis — a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(1): 3–14. DOI: 10.1111/apt.12543
 19. Цуканов В.В., Амелъчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. *Терапевт. архив.* 2014; 8: 124–7. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V., Butorin N.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. i dr. Rol' eradikatsii *Helicobacter pylori* v profilaktike raka zheludka. *Terapevt. arkhiv.* 2014; 8: 124–7. (in Russian)]
 20. Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol. Ther.* 2018; 181: 108–25. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.007
 21. Scorletti E., Byrne C.D. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol. Aspects Med.* 2018; 64: 135–46. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.001 

Нарушения моторики пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени

И.В. Лапинский, Е.Б. Авалуева, И.А. Оганезова, Е.В. Сказываева, А.В. Пушкина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России,

г. Санкт-Петербург



Оригинальная
статья

Цель исследования: оценка некоторых показателей периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (суммарной мощности, мощности различных отделов ЖКТ и коэффициента ритмичности) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и определение влияния метаболической терапии основного заболевания препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на моторно-эвакуационную функцию ЖКТ.

Дизайн: проспективное обсервационное аналитическое (типа «случай — контроль») открытое рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 124 человека: 49 больных с верифицированной НАЖБП (группа 1), 47 — с синдромом раздраженного кишечника (СРК) (группа 2), 18 — с НАЖБП и СРК (группа 3), 10 здоровых добровольцев (группа 4). У всех участников оценивали показатели периферической ЭГЭГ (показатели суммарной мощности и мощностей каждого из отделов пищеварительного тракта) и относительный коэффициент ритмичности. Тридцать пациентов группы 1 получали препараты УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев с последующим повторным исследованием моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

Результаты. Нами введен коэффициент нарастания мощности ЖКТ в постпрандиальном периоде — coefficient of postprandial growth (kPG). У пациентов группы 1 отсутствовал прирост суммарной мощности (kPGP(s) = 0,58). У участников групп 2, 3 и 4 kPGP(s) был выше 1,0 и составил 1,54, 2,11 и 1,66 соответственно ($p < 0,05$ для отличия группы 1 от каждой из других групп). При оценке kPGP(i) в различных отделах ЖКТ у пациентов группы 1 отмечен неадекватный ответ на стандартную пищевую нагрузку в виде снижения мощности во всех отделах, кроме двенадцатиперстной кишки. Наименьшее нарастание мощности в постпрандиальном периоде наблюдалось у пациентов группы 1 в толстой кишке: kPGP(i) — 0,52, 1,34, 2,01, 1,25 в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно.

После лечения у 30 больных группы 1 отмечена тенденция к увеличению прироста суммарной мощности в постпрандиальном периоде: до лечения — 1,27 (0,47; 2,89), после лечения — 2,74 (1,67; 4,57), а также тенденция к росту мощности во всех отделах ЖКТ.

Заключение. Изменение ритма работы кишечника после пищевой нагрузки у пациентов с НАЖБП (группа 1) более значительно, чем у участников других групп. На фоне терапии препаратами УДХК отмечена гармонизация моторно-эвакуационной функции ЖКТ. Результаты исследования открывают перспективы для понимания патогенеза НАЖБП и моторно-эвакуаторных нарушений работы пищеварительного тракта при данном заболевании.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, моторно-эвакуационная функция желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, метаболический синдром, урсодезоксихолевая кислота.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лапинский И.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Сказываева Е.В., Пушкина А.В. Нарушения моторики пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-15-20

Digestive Motility Disorders in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

I.V. Lapinskiy, E.B. Avalueva, I.A. Oganezova, E.V. Skazyvaeva, A.V. Pushkina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 191015



Original
Paper

Study Objective: To assess some peripheral electrogastronomy (EGEG) parameters of the gastrointestinal tract (GIT) (aggregate capacity, capacity of various GIT sections, and rhythm factor) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); and to identify the impact from the metabolic support of underlying conditions with ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs over GIT motility and evacuation.

Study Design: Open perspective observatory analytical (case-control) randomised study.

Materials and Methods: 124 subjects were examined: 49 patients with verified NAFLD (group 1), 47 – with irritable bowel syndrome (IBS) (group 2), 18 – with NAFLD and IBS (group 3), and 10 healthy volunteers (group 4). All subjects had their peripheral EGEG parameters

Авалуева Елена Борисовна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 6641-6821. E-mail: avalueva@mail.ru

Лапинский Игорь Вадимович — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4531-2349. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

Оганезова Инна Андреевна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 4981-9153. E-mail: oganezova@rambler.ru

Пушкина Анна Васильевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5393-3864. E-mail: pushkina.anna.md@mail.ru

Сказываева Екатерина Васильевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5882-1152. E-mail: eskazyvaeva@yandex.ru

(aggregate capacity and capacity of various GIT sections) and relative rhythm factor assessed. 30 patients from group 1 were treated with UDCA drugs (15 mg/kg of body weight) for 3 months with a GIT motility and evacuation follow-up.

Study Results: We have introduced the coefficient of postprandial growth (kPG). Group 1 patients did not demonstrate any postprandial growth (kPGP (s) = 0.58). Patients from groups 2, 3 and 4 had kPGP(s) over 1.0: 1.54, 2.11 and 1.66, respectively ($p < 0.05$ for group 1 difference from other groups). When kPGP(i) for various GIT sections was assessed, group 1 patients demonstrated inadequate response to standard nutritive load: reduction in all GIT sections save for duodenum. The highest postprandial growth was in group 1 colon: kPGP(i) – 0.52, 1.34, 2.01, 1.25 in groups 1, 2, 3 and 4, respectively.

After treatment completion, 30 patients from group 1 tended to increase the postprandial growth: pre-treatment values – 1.27 (0.47; 2.89), after treatment – 2.74 (1.67; 4.57), as well as tended to grow in all GIT sections.

Conclusion: Changes in intestine rhythm after nutritive load in patients with NAFLD (group 1) was more significant than in other groups. UDCA drugs therapy resulted in GIT motility and evacuation harmonisation. Study results help in understanding pathogenesis of NAFLD and associated GIT motility and evacuation disorders.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, GIT motility and evacuation function, irritable bowel syndrome, metabolic syndrome, ursodeoxycholic acid.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Lapinskiy I.V., Avalueva E.B., Oganezova I.A., Skazyvaeva E.V., Pushkina A.V. Digestive Motility Disorders in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Doctor.Ru*. 2019; 3(158): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-15-20

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на протяжении последних десятилетий занимает лидирующие позиции по распространенности среди диффузных заболеваний печени [1]. Чаще всего НАЖБП носит доброкачественный характер, однако с жировой дистрофией печени ассоциированы воспалительные процессы в гепатоцитах с развитием неалкогольного стеатогепатита (20–30%) и в последующем фиброза печени [2].

Обычно клинически бессимптомная НАЖБП представляет собой фенотипически полиморфное заболевание, которое по своей системной природе имеет переменные клинические проявления и широкий спектр лабораторных признаков. Понимание фенотипического полиморфизма НАЖБП является ключевым в диагностическом процессе, так как в повседневной клинической практике большинство пациентов, у которых в последующем выявляется НАЖБП, часто обращаются за медицинской помощью либо в связи с появлением симптомов желудочной или кишечной диспепсии, либо из-за других необъяснимых для них нарушений работы гастроинтестинального тракта или его моторики, которые, по данным УЗИ печени, ассоциируются с жировым гепатозом [3–5].

В последнее время активно изучаются состояние и значимость органов пищеварения в развитии НАЖБП. Особенно интересными представляются изменения моторики пищеварительного тракта у больных с избыточным питанием [6]. Известно, что моторика, опорожнение желудка и тонкой кишки играют важную роль в регуляции растяжения желудка и интестинальной экспозиции нутриентов, а соответственно, в контроле ощущений насыщения и пресыщения [7]. В одном из исследований показано, что у мышей, накормленных пищей с высоким содержанием жира, наблюдается снижение холецистокинин- и олеат-индуцированного ингибирования желудочной моторики [8]. В нескольких исследованиях получены данные о замедленном опорожнении желудка в постпрандиальном периоде у лиц с ожирением [9–11].

Моторика тонкой кишки также влияет на абсорбцию нутриентов, и это может играть определенную роль в развитии ожирения. Исследование N.P. Nyland и соавт. подтвердило наличие нарушений интестинальной моторики, модификацию функции подслизистых нервных окончаний и снижение электрогенного транспорта глюкозы у мышей с ожирением [12].

Несмотря на то что ожирение — один из наиболее важных этиологических факторов развития метаболического синдрома и НАЖБП, лишь небольшое количество исследо-

ваний посвящены нарушению интестинальной моторной функции при данной патологии. В подобных работах установлено, что при НАЖБП и циррозе печени неалкогольной этиологии имеют место пролонгирование ороецекального транзита и увеличение суммарной мощности ЖКТ [13, 14]. Это свидетельствует об изменениях моторики пищеварительного тракта при НАЖБП и метаболическом синдроме и вероятных нарушениях интестинального барьера, в то время как системное воспаление и нейрональная сигнализация, по-видимому, являются ключевыми факторами, поддерживающими данные нарушения.

Ожирение и накопление жира в печени предположительно связаны с возникновением или развитием моторно-эвакуационных нарушений органов пищеварения. Существует много ассоциированных с НАЖБП явлений, таких как дисгармонизация кишечной микробиоты, нарушение кишечного барьера, моторики кишечника и дисфункция со стороны нервной системы, которые играют существенную роль в возникновении заболевания и связаны с иммунной активацией и воспалением. В работе Я.М. Вахрушева и М.В. Ляпиной [15] при исследовании электрической активности отделов ЖКТ методом периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) у пациентов с метаболическим синдромом установлена недостаточная реакция моторики желудка в ответ на пищевую стимуляцию. В этой работе авторы также показали, что характерные для метаболического синдрома отклонения в гормональном статусе коррелируют с выявленными нарушениями моторики ЖКТ — снижением скорости эвакуации из двенадцатиперстной кишки и уменьшением электрической активности тонкой кишки.

Исследования по так называемой оси «печень — кишка» свидетельствуют о роли микробиоты кишечника, избыточного бактериального роста и дисфункции кишечной проницаемости в патогенезе НАЖБП [16]. В работах P. Vgou и соавт. показано, что печеночные клетки чувствительны к бактериальным эндотоксинам, а у генетически тучных мышей наблюдается нарушение кишечной проницаемости, приводящее к увеличению портальной эндотоксемии [17].

Изучение моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта посредством определения миоэлектрической активности (МЭА) начато более 40 лет назад. В 1963 г. А.М. Bilgutay и соавт. использовали электрическую стимуляцию — интралюминальные электроды, введенные через назогастральный зонд после лапаротомии, для стимуляции

и укорочения периода восстановления функции подвздошной кишки при парезах в постоперационном периоде [18, 19]. В настоящее время существуют неинвазивные методы исследования МЭА желудка с помощью накожных электродов, например ЭГЭГ [20].

С учетом вышесказанного изучение моторной функции пищеварительного тракта у пациентов с НАЖБП и ее возможная модификация посредством определенных лекарственных воздействий представляют научный и клинический интерес.

Цель нашего исследования: оценка некоторых показателей периферической ЭГЭГ ЖКТ (суммарной мощности, мощности различных отделов ЖКТ и коэффициента ритмичности) у пациентов с НАЖБП и определение влияния метаболической терапии основного заболевания препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УХДК) на моторно-эвакуационную функцию ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное обсервационное аналитическое (типа «случай — контроль») открытое рандомизированное исследование путем сплошной выборки отобраны 124 человека. Обследование проводилось с 2014 по 2017 г. амбулаторно и в условиях стационара на базе клиники кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Участники были разделены на 4 группы. При включении в исследование проводили стандартное клиническое обследование, периферическую ЭГЭГ. Характеристика групп представлена в *таблице 1*.

В исследование не включали лиц моложе 18 лет и пациентов с тяжелой коморбидной патологией, с острыми гепатитами любой этиологии, хроническими заболеваниями печени иной этиологии, чем НАЖБП (вирусными, алкогольными, аутоиммунными гепатитами и проч.). Диагноз НАЖБП был установлен на основании результатов комплексного обследования в соответствии с существующими международными и российскими стандартами [21]. Диагноз синдрома раздраженного кишечника (СРК) ставили в соответствии с Римскими критериями III пересмотра, которые были актуальны на момент формирования групп [22].

Электрическую активность ЖКТ оценивали с помощью периферической ЭГЭГ. Она проводилась с использованием электроэнтерографа ГЭМ-01-«Гастроскан-ГЭМ» (ЗАО НПП «Исток-Система»). Данный прибор позволяет определить электрическую активность и моторно-эвакуаторную функцию желудка, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишки. В настоящем исследовании использован стандартный вариант периферической ЭГЭГ:

45-минутная съемка тощачевой фазы и 45-минутная съемка постпрандиальной фазы. Стандартный завтрак для исследования в постпрандиальном периоде включал в себя черный чай с 5 г сахара, 100 г гречневой каши и 30 г белого хлеба.

Оценивали показатели суммарной мощности P(s), мощностей каждого из отделов пищеварительного тракта P(i) и относительный коэффициент ритмичности:

$$Kritm_{отн\%} = Kritm_{натощак} / Kritm_{постпр.} \times 100\%.$$

После включения в исследование и выполнения первичной периферической ЭГЭГ 30 пациентов из группы 1 получали метаболическую терапию препаратом УХДК в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в течение 3 месяцев с последующим повторным определением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Регистрацию клинических показателей и периферическую ЭГЭГ у них производили в 1-й и 90-й дни исследования.

Все участники подписали информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Для статистической обработки полученных данных использована программа SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Вследствие выраженных отличий распределения вариационных рядов от нормального, выявленных тестами Колмогорова — Смирнова и Фишера, для описательной статистики выбраны медиана и квартили, а для анализа данных — непараметрические статистические критерии. Сравнение групп по номинальным показателям проводилось с помощью критерия χ^2 , по количественным показателям — с помощью критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Миоэлектрическая активность желудочно-кишечного тракта

Показатели МЭА ЖКТ в исследованных группах представлены в *таблице 2*.

Значения, полученные при измерении показателей, были статистически неоднородными и разнонаправленными при сравнении медианы показателей мощностей как в тощачевой фазе, так и в постпрандиальном периоде (коэффициент вариации составил более 33%). С учетом этого факта и того, что важным в оценке функции отделов пищеварительного тракта стало изменение именно суммарной мощности ЖКТ и мощности каждого из его отделов, нами был разработан и введен показатель нарастания мощности в ЖКТ — коэффициент нарастания мощности в постпрандиальном периоде — coefficient of postprandial growth (kPG). Он рассчитывался как частное показателя электрической активности после

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Группы	Средний возраст, годы (M ± s)	Распределение по полу: муж./жен.	Индекс массы тела, кг/м ² (M ± s)
Группа 1 (n = 49) — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	47,6 ± 10,2	18/31	34,8 ± 4,6
Группа 2 (n = 47) — синдром раздраженного кишечника (СРК)	41,6 ± 14,1	18/29	22,2 ± 3,2
Группа 3 (n = 18) — СРК и НАЖБП	43,8 ± 12,7	8/10	33,1 ± 5,4
Группа 4 (n = 10) — здоровые добровольцы	34,1 ± 3,5	4/6	23,8 ± 2,9

Показатели миоэлектрической активности
желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), Ме (Q1; Q3)

Отделы ЖКТ	Периоды	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Суммарная мощность во всех отделах ЖКТ	Натощак	44,50 (21,20; 114,03)	17,41 (8,42; 34,23)	22,87 (6,56; 147,03)	11,26 (9,99; 25,12)
	После приема пищи	24,37 (11,28; 107,20)	32,44 (15,73; 55,14)	52,53 (41,70; 317,20)	21,19 (15,32; 27,39)
Желудок	Натощак	13,46 (5,70; 42,49)	5,72 (2,57; 9,88)	7,25 (2,40; 39,04)	3,87 (2,92; 6,30)
	После приема пищи	7,65 (3,62; 57,35)	12,01 (4,85; 21,27)	16,41 (11,35; 129,30)	6,91 (5,44; 8,16)
Двенадцатиперстная кишка	Натощак	1,06 (0,41; 2,30)	0,44 (0,18; 0,64)	0,35 (0,17; 0,76)	0,37 (0,25; 0,47)
	После приема пищи	0,90 (0,31; 2,23)	0,55 (0,29; 1,00)	1,18 (0,66; 2,14)	0,58 (0,44; 0,91)
Тощая кишка	Натощак	1,65 (0,79; 4,62)	0,62 (0,37; 0,98)	0,62 (0,41; 2,25)	0,45 (0,34; 0,55)
	После приема пищи	1,28 (0,53; 4,23)	1,06 (0,67; 1,88)	2,61 (0,85; 7,84)	0,91 (0,77; 1,57)
Подвздошная кишка	Натощак	5,44 (1,97; 18,73)	1,98 (0,79; 3,39)	2,88 (1,37; 8,55)	1,11 (1,03; 1,53)
	После приема пищи	3,11 (1,94; 24,95)	3,20 (1,82; 6,12)	12,29 (3,01; 25,99)	3,11 (2,06; 5,06)
Толстая кишка	Натощак	20,59 (12,01; 58,35)	8,88 (4,23; 15,23)	9,30 (1,73; 96,96)	5,86 (4,70; 16,99)
	После приема пищи	12,49 (6,01; 78,21)	10,00 (4,79; 30,56)	18,57 (12,11; 27,66)	9,49 (6,40; 16,96)

стандартной пищевой стимуляции и показателя электрической активности тощачевой фазы ($kPG = P_{\text{после еды}} / P_{\text{натощак}}$).

Если kPG был больше 1,0, у пациента в постпрандиальном периоде имело место нарастание мощности, меньше 1,0 — снижение мощности. $kPGP(s)$ свидетельствовал об изменении суммарной мощности, $kPGP(i)$ — об изменении мощности отделов ЖКТ.

Анализ $kPGP(s)$ показал, что у пациентов группы 1 в постпрандиальном периоде отсутствовал прирост суммарной мощности: $kPGP(s)$ у них — 0,58 (0,27; 2,14). У участников групп 2, 3 и 4 $kPGP(s)$ был выше 1,0 и составил 1,54 (1,0; 3,04), 2,11 (1,20; 14,27) и 1,66 (1,59; 1,92) соответственно ($p < 0,05$ для отличия группы 1 от каждой из других групп). У больных группы 3 выявлено более значительное повышение суммарной мощности по сравнению с участниками других групп.

При оценке $kPGP(i)$ в различных отделах ЖКТ у пациентов группы 1 в постпрандиальном периоде отмечался неадекватный ответ на стандартную пищевую нагрузку в виде снижения мощности во всех отделах, кроме двенадцатиперстной кишки; у участников групп 2, 3 и 4 ответ на пищевую стимуля-

цию во всех отделах ЖКТ был нарастающим — $kPGP(i)$ у них во всех отделах превышал 1,0 (табл. 3). При сравнении $kPGP(i)$ в двенадцатиперстной кишке выявлено, что в группе 1 этот показатель был значимо ниже, чем в группах 3 и 4 (в обоих случаях $p < 0,05$) (см. табл. 3).

Наименьшее нарастание мощности в постпрандиальном периоде отмечено у пациентов группы 1 в толстой кишке: $kPGP(i)$ у них был самым низким, прирост мощности в данном отделе ЖКТ составил 0,52. У больных группы 2 (СРК) и группы 3 (сочетание НАЖБП и СРК) ответ на пищевую нагрузку в толстой кишке по сравнению с показателем группы 4 имел тенденцию к гиперкинетической активности ($p_{2-4} > 0,05$) или превышал показатель у здоровых лиц ($p_{3-4} < 0,01$) (см. табл. 3).

Показатели нарастания $Kritm_{\text{отн}\%}$ в постпрандиальном периоде представлены в таблице 4. У пациентов группы 1 во всех отделах пищеварительного тракта он был снижен, в то время как в других группах после приема пищи ритмичность отделов ЖКТ возрастала. $Kritm_{\text{отн}\%}$ в тощей кишке у пациентов групп 1, 2 и 3 не достигал уровня группы 4

Коэффициент прироста мощности $kPGP(i)$ различных отделов
желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), Ме (Q1; Q3)

Отделы ЖКТ	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P
Желудок	0,70 (0,38; 1,87)	1,69 (1,15; 3,14)	1,94 (1,90; 15,19)	1,59 (1,23; 2,18)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$
Двенадцатиперстная кишка	1,13 (0,05; 2,09)	1,72 (0,10; 2,08)	2,13 (1,39; 10,39)	1,96 (1,24; 2,27)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
Тощая кишка	0,88 (0,44; 2,76)	2,02 (1,02; 2,49)	1,64 (1,55; 11,66)	2,46 (1,83; 3,25)	$p_{1-4} < 0,05$
Подвздошная кишка	0,83 (0,36; 3,32)	2,19 (0,94; 4,26)	1,72 (1,42; 16,19)	2,63 (1,91; 3,44)	$p_{1-4} < 0,01$
Толстая кишка	0,52 (0,23; 1,97)	1,34 (0,82; 2,81)	2,01 (1,05; 13,55)	1,25 (1,17; 1,62)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

Таблица 4

Таблица 5

Нарастание коэффициента ритмичности ($Kritm_{отн\%}$) отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов в постпрандиальном периоде, %

Отделы ЖКТ	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P
Желудок	-8	+41	+32	+30	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
Двенадцати-перстная кишка	-1	+27	+29	+39	$p_{1-4} < 0,05$
Тощая кишка	-3	+35	+34	+65	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Подвздошная кишка	-8	+58	+34	+59	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
Толстая кишка	-15	+10	+22	+7	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

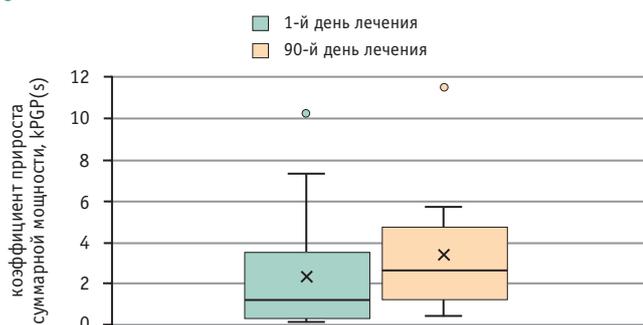
(здоровые добровольцы). В группе 3 отмечено нарастание $Kritm_{отн\%}$, но в тощей кишке оно было значительно ниже, чем в группе 4, а в толстой кишке $Kritm_{отн\%}$ превышал таковой в группе 4.

Результаты исследования периферической электрогастроэнтерограммы пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени после терапии урсодезоксихолевой кислотой

Тридцать больных с НАЖБП (из группы 1) в течение 3 месяцев получали препараты УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела. После лечения у них отмечена тенденция к увеличению прироста суммарной мощности в постпрандиальном периоде: до лечения — 1,27 (0,47; 2,89), после лечения — 2,74 (1,67; 4,57) (рис.), а также тенденция к увеличению мощности во всех отделах ЖКТ (табл. 5).

У пациентов, получавших препарат УДХК, при сравнении показателей $Kritm_{отн\%}$ в динамике выявлена некоторая гармонизация работы всех отделов ЖКТ в ответ на пищевую стимуляцию, но статистически значимых изменений не было.

Рис. Показатель нарастания суммарной мощности всех отделов гастроинтестинального тракта после пищевой стимуляции на фоне терапии



Коэффициент прироста мощности kPGR(i) различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени до и после терапии, Me (Q1; Q3) (n = 30)

Отделы ЖКТ	1-й день	90-й день
Желудок	1,22 (0,45; 3,91)	2,76 (1,79; 4,84)
Двенадцати-перстная кишка	1,59 (0,49; 3,07)	2,01 (1,38; 5,17)
Тощая кишка	1,21 (0,58; 4,37)	2,06 (1,78; 3,97)
Подвздошная кишка	1,10 (0,53; 4,41)	3,35 (1,92; 5,62)
Толстая кишка	0,98 (0,42; 2,57)	2,07 (1,33; 3,19)

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании получены данные о неадекватной электрической активности пищеварительного тракта у пациентов с НАЖБП в ответ на пищевую стимуляцию. Мы продемонстрировали, что у больных с НАЖБП в постпрандиальном периоде отмечается значительное снижение прироста суммарной мощности и прироста мощности каждого из отделов ЖКТ в номинальных значениях и при сравнении с другими исследуемыми группами. Изменение ритма работы кишечника после пищевой нагрузки у пациентов с НАЖБП также было более значительным: в отличие от больных с СРК и здоровых добровольцев у них наблюдалось уменьшение ритмичности ЖКТ в ответ на пищевую нагрузку, при этом наибольшие изменения и мощности, и ритмичности зарегистрированы в толстой кишке. Нам представляется интересным, что у пациентов, а не у здоровых добровольцев была снижена ритмичность тощей кишки после пищевой нагрузки.

Требует дальнейшего анализа и изучения электрическая активность ЖКТ у пациентов с НАЖБП, страдающих СРК, необходимы исследования большего числа больных с подобной патологией, так как, несмотря на однонаправленность изменений суммарной мощности и мощности, например, тощей кишки в постпрандиальном периоде, многие данные требуют дальнейшего осмысления.

Показанные изменения моторно-эвакуационных нарушений в ЖКТ при НАЖБП могут свидетельствовать о более значимом вовлечении пищеварительного тракта в патогенез жировой дегенерации печени и улучшить понимание роли нарушений эвакуаторной функции ЖКТ и дисфункции кишечной проницаемости при данной патологии. Мы полагаем, что дискоординация работы ЖКТ, в частности возможное уменьшение скорости эвакуации пищевого химуса по тонкой кишке, низкий тонус и снижение ритмичности толстой кишки у больных НАЖБП после пищевой нагрузки, нарушает соотношение питательных веществ в составе кишечного потока, тем самым изменяя темп их переноса из энтеральной во внутреннюю среду, нарушая гомеостаз и усугубляя метаболические нарушения, в том числе в обмене липидов.

В ходе нашего исследования у пациентов с НАЖБП установлена гармонизация моторно-эвакуационной функции ЖКТ на фоне терапии препаратами УДХК в течение 3 месяцев, что может являться темой дальнейших исследований — не только эффективности данного средства для улучшения метаболизма гепатоцитов, но и определения перспективы влияния на моторику ЖКТ, в первую очередь отделов тонкой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование является перспективным для понимания моторно-эвакуаторных нарушений в пищеварительном тракте и патогенеза неалкогольной жировой

болезни печени (НАЖБП). Данные, полученные в результате работы, могут дополнить существующую концепцию патогенеза НАЖБП и способствовать оптимизации терапии этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wong S.W., Ting Y.W., Chan W.K. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open*. 2018; 2(5): 235–41. DOI: 10.1002/jgh3.12070
2. Rolo A.P., Teodoro J.S., Palmeira C.M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic. Biol.* 2012; 52(1): 59–69. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003
3. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): updates and future directions. *Dig. Liver Dis.* 2017; 49(5): 471–83. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.147
4. Petta S., Valenti L., Bugianesi E., Targher G., Bellentani S., Bonino F. et al. A “systems medicine” approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2016; 48(3): 333–42. DOI: 10.1016/j.dld.2015.10.027
5. Salmanroghani H., Salmanroghani R., Nourian M., Khayarn K., Lahmi F., Irvani S. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019; 30(2): 163–70. DOI: 10.5152/tjg.2018.18004
6. Camilleri M., Acosta A. Gastrointestinal traits: individualizing therapy for obesity with drugs and devices. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 83(1): 48–56. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.007
7. Janssen P., Vanden Berghe P., Verschuere S., Lehmann A., Depoortere I., Tack J. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(8): 880–94. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04609.x
8. McMenamin C.A., Clyburn C., Browning K.N. High-fat diet during the perinatal period induces loss of myenteric nitrergic neurons and increases enteric glial density, prior to the development of obesity. *Neuroscience*. 2018; 393: 369–80. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.033
9. Wabitsch M. Gastrointestinal endocrinology in bariatric surgery. *Endocr. Dev.* 2017; 32: 124–38. DOI: 10.1159/000475735
10. Carbone F., Tack J. Gastrointestinal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig. Dis.* 2014; 32(3): 222–9. DOI: 10.1159/000357854
11. Triadafilopoulos G., Nguyen L., Clarke J.O. Patients with symptoms of delayed gastric emptying have a high prevalence of oesophageal dysmotility, irrespective of scintigraphic evidence of gastroparesis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4(1): e000169. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000169
12. Hyland N.P., Rybicka J.M., Ho W., Pittman Q.J., Macnaughton W.K., Sharkey K.A. Adaptation of intestinal secretomotor function and nutrient absorption in response to diet-induced obesity. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(6): 602– e171. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01504.x
13. Cho M.S., Kim S.Y., Suk K.T., Kim B.Y. Modulation of gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: pro-, pre-, syn-, and antibiotics. *J. Microbiol.* 2018; 56(12): 855–67. DOI: 10.1007/s12275-018-8346-2
14. Ткаченко Е.И., Авалева Е.Б., Иванов С.В., Ситкин С.И., Сказываева Е.В., Лапинский И.В. и др. Особенности миоэлектрической активности пищеварительного тракта у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2014; 8: 46–53. [Tkachenko E.I., Avaleva E.B., Ivanov S.V., Sitkin S.I., Skazyvaeva E.V., Lapinskii I.V. i dr. Osobennosti mioelektricheskoi aktivnosti pishchevaritel'nogo trakta u patsientov s nealkogol'noi zhirovoi boleznyu pecheni, assotsirovannoi s metabolicheskim sindromom. *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2014; 8: 46–53. (in Russian)]
15. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при метаболическом синдроме. *Терапевт. архив*. 2015; 10: 91–7. [Vakhrushev Ya.M., Lyapina M.V. Sostoyanie motorno-evakuatornoi funktsii zheludochno-kishechnogo trakta pri metabolicheskom sindrome. *Terapevt. arkhiv*. 2015; 10: 91–7. (in Russian)]
16. Scalera A., Dario Di Minno M.N., Tarantino G. What does irritable bowel syndrome share with non-alcoholic fatty liver disease? *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(33): 5402–20. DOI: 10.3748/wjg.v19.i33.5402
17. Krawczyk M., Maciejewska D., Ryterska K., Czerwińska-Rogowska M., Jamioł-Milc D., Skonieczna-Zydecka K. et al. Gut permeability might be improved by dietary fiber in individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) undergoing weight reduction. *Nutrients*. 2018; 10(11). PII: E1793. DOI: 10.3390/nu10111793
18. Bilgutay A.M., Wingrove R., Griffen W.O., Bonnabeau R.C. Jr., Lillehei C.W. Gastro-intestinal pacing: a new concept in the treatment of ileus. *Ann. Surg.* 1963; 158(30): 338–48.
19. Yin J., Chen J.D.Z. Intestinal electrical stimulation: methodologies, effects, mechanisms, and applications. In: Krames E.S., Peckham P.H., Rezaei A.R., eds. *Neuromodulation*. Elsevier; 2009: 891–902.
20. Smout A.J., van der Schee E.J., Grashuis J.L. What is measured in electrogastrography? *Dig. Dis. Sci.* 1980; 25(3): 179–87.
21. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 2: 24–42. (in Russian)]
22. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Васильев С.В., Головенко О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 2: 92–101. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova E.A., Vasil'ev S.V., Golovenko O.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishechnika. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 2: 92–101. (in Russian)]

Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени

Ф.М. Кузма¹, Т.А. Туранкова², А.А. Усанова¹, Ч.С. Павлов²

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



Обзор



Review

Цель обзора: представление современных подходов к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени (АБП), в частности неинвазивных методов как важного компонента диагностического поиска при данном заболевании.

Основные положения. В структуре хронических заболеваний печени АБП занимает лидирующие позиции. Неинвазивные методы диагностики в ряде случаев позволяют избежать пункционной биопсии печени. Для постановки диагноза применяются лабораторные исследования, основанные на регистрации определенных маркеров сыворотки крови, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование, эластография. В работе приводятся данные о диагностической ценности данных исследований.

Заключение. Наибольшей диагностической точностью обладают комбинации сывороточных маркеров, а также непрямая ультразвуковая эластография, которая максимально эффективна на стадиях фиброза F3, F4.

Ключевые слова: неинвазивные методы, сывороточные маркеры, оценка фиброза, алкогольная болезнь печени, непрямая ультразвуковая эластография печени.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузма Ф.М., Туранкова Т.А., Усанова А.А., Павлов Ч.С. Современные подходы к диагностике фиброза при алкогольной болезни печени // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-21-26

Modern Approaches to Fibrosis Diagnostics in Alcoholic Liver Disease

F.M. Kuzma¹, T.A. Turankova², A.A. Usanova¹, Ch.S. Pavlov²

¹ Ogarev Mordovia State University; 68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation 430005

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: To present the current approaches to diagnostics of fibrosis in alcoholic liver disease (ALD), in particular non-invasive methods, as an important element in differential diagnosis.

Key Points: ALD is a leading disease in hepatic conditions. In several cases, non-invasive diagnostics allows avoiding needle biopsy of liver. In order to make a diagnosis, laboratory tests which are based on recording certain serum markers, MRI, CT, ultrasound examinations, and elastography are used. This paper describes the diagnostic value of these studies.

Conclusion: The most diagnostically precise is a combination of serum markers and indirect ultrasound elastography which is most efficient for fibrosis stages F3, F4.

Keywords: Non-invasive methods, serum markers, fibrosis assessment, alcoholic liver disease, indirect ultrasound elastography.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kuzma F.M., Turankova T.A., Usanova A.A., Pavlov Ch.S. Modern Approaches to Fibrosis Diagnostics in Alcoholic Liver Disease. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-21-26

Для диагностики фиброза при алкогольной болезни печени (АБП) используются инвазивные и неинвазивные методы исследования. В статье освещено современное состояние проблемы, проведен анализ литературы для оценки диагностической точности неинвазивных методов, представлены данные оригинального исследования корреляции показателей непрямого ультразвуковой эластографии с результатами пункционной биопсии печени (ПБП).

Во всем мире в 2016 г. употребление алкоголя явилось седьмым по значимости фактором как для риска смерти, так и для причин потери лет жизни (DALY — 13,6%), стандартизированная по возрасту смерть 2,2% женщин и 6,8% мужчин была связана с употреблением алкоголя. По данным на 2016 г., 32,5% населения Земли (2,4 млрд людей) хронически злоупотребляли алкоголем, во всем мире 2,8 млн смертей были связаны с употреблением алкоголя.

Кузма Фади Мунирович — ассистент кафедры факультетской терапии с курсами ЛФК и физиотерапии ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П. Огарёва». 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. E-mail: fadykuzma@mail.ru

Павлов Чавдар Савович — д. м. н., руководитель Центра доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5052-9020. E-mail: chpavlov@mail.ru

Туранкова Таисия Алексеевна — ассистент кафедры поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail turankova.ta@gmail.com

Усанова Анна Александровна — заведующая кафедрой факультетской терапии с курсами ЛФК и физиотерапии ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П. Огарёва». 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 8346-6031. E-mail: annab1-u@mail.ru

Среднестатистический показатель потребления стандартных доз алкогольных напитков (10 г чистого этилового спирта в день приняты за 1 единицу) в России составил для женщин 2,01–3, для мужчин 3,01–4 [1–4]. По данным ВОЗ, с 1990 по 2014 г. на территории РФ, Беларуси, Молдовы и Украины на 22% выросла смертность, ассоциированная с последствиями злоупотребления алкоголем. Официальная статистика РФ показывает, что алкоголь входит в число основных факторов риска смерти в российской популяции, его доля — 11,9%.

Стоит отметить, что причиной смерти от заболеваний органов пищеварения в 50–80% случаев послужил цирроз печени, преимущественно алкогольной и вирусной этиологии [5]. В Москве проведено скрининговое обследование на болезни печени среди случайно выбранных 5000 жителей, по результатам которого распространенность АБП в популяции составляет 6,9% [6]. По данным Национального института проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма США, в 44–48% случаев цирроз, приведший к смертельному исходу, обусловлен токсическим воздействием алкоголя [7].

ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

АБП — клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем — от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий — фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Гепатотоксические дозы алкоголя: для мужчин — более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол; для женщин — более 20 г этанола в сутки [5].

ПБП — инвазивный метод диагностики, в настоящее время он является «золотым стандартом» для оценки активности и стадии поражения ткани печени, эффективности проведенной терапии АБП. Однако до настоящего времени в России не разработаны нормативные документы, позволяющие регламентировать проведение данной манипуляции. К возможным осложнениям в результате биопсии печени можно отнести вазовагальные реакции с преходящей гипотонией, внутривенные кровотечения, сообщалось также о случаях хилоперитонеума, перфорации кишечника, сепсисе [8]. Важно помнить, что результаты морфологической оценки биоптата печени зависят от опыта и квалификации морфолога, его способности объективно описать и дать количественную оценку морфологических признаков. Причинами ошибок могут стать и отсутствие преемственности в работе лечащего врача и морфолога, нарушение правил забора биоптата [9].

С учетом вышесказанного весьма актуальным остается вопрос об оценке стадии заболевания (выраженности фиброза) при АБП неинвазивными методами [10], которые включают определение уровней сывороточных маркеров и другие лабораторные тесты, а также методы визуализации. Сывороточные маркеры фиброза делятся на прямые и непрямые.

Прямые маркеры являются фрагментами компонентов печеночного матрикса, вырабатываемыми звездчатыми клетками печени в ходе фиброгенеза, и молекул, участвующих в регулировании прогресса и регресса фиброза.

1. Гиалуроновая кислота входит в состав гликозаминогликана экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В ходе исследований для нее была показана наиболее высо-

кая корреляция с гистологическими результатами фиброза печени [11, 12].

2. Карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа и аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP), проколлаген VI типа. В процессе фиброгенеза содержание коллагена I типа увеличивается в несколько раз. PIIINP — важная составляющая соединительной ткани. Его относительная концентрация в базальной мембране выше при печеночном фиброгенезе, что, в свою очередь, сопровождается повышением его уровня в сыворотке крови [11, 13].
3. Металлопротеиназы (ММП) образуют семейство структурно связанных между собой протеолитических ферментов, которые участвуют в деградации ЭЦМ и базальной мембраны, увеличение их уровня наблюдается при различных заболеваниях печени. Тканевые ингибиторы ММП-1 (ТИМП-1) — это секретируемые белки, взаимодействующие с ММП и модулирующие их активацию и функционирование. ТИМП-1 контролирует активность большинства ММП, в то время как ТИМП-2 специфически ингибирует ММП-2. ТИМП-зависимое ингибирование деградации ЭЦМ может способствовать развитию фиброза печени. Повышение уровня ТИМП наблюдается при хронических заболеваниях печени [14].

Непрямые маркеры (тромбоциты, АСТ, МНО, γ -глутамил-трансфераза (ГГТ), билирубин, альбумин, холестерин) — показатели, которые отражают функциональное состояние печени, но не имеют прямой корреляции с уровнем отложения внеклеточного матрикса и косвенно позволяют судить о стадии фиброза.

У больных с хроническими заболеваниями печени и циррозом, независимо от его этиологии, имеется нарушение баланса в прокоагулянтной системе. Тромбоцитопения, характерная для пациентов с циррозом печени, обусловлена повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии, уменьшением уровней трех основных антикоагулянтов: протеина С, протеина S и анти-тромбина III. У таких больных часто снижено количество тромбоцитов в легкой ($50\text{--}100 \times 10^9$ в мл) или умеренной ($20\text{--}50 \times 10^9$ в мл) степени. Однако при этом на фоне «естественной гипокоагуляции» может возникать широкий спектр спонтанных (или неспровоцированных) венозных тромботических осложнений [15].

ГГТ отражает ферментативную активность печени, однако повышение ее уровня возможно при патологии билиарной системы, сердечной патологии, приеме некоторых лекарственных препаратов. Алкоголь стимулирует экспрессию гена ГГТ. Активность сывороточной ГГТ повышена примерно у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем (чувствительность — 60–90%, специфичность — 50–72%) [2].

АСТ и АЛТ — белковые вещества, участвующие в обменных процессах, в частности аминокислотных. Данные ферменты вырабатываются внутриклеточно, поэтому повышение их содержания в крови свидетельствует о разрушении клеточных структур. При многих формах острого и хронического поражения печени, при стеатозе АСТ/АЛТ меньше или равно 1, а при алкогольном гепатите это отношение часто превышает 2 [16].

Гипербилирубинемия может выступать показателем печеночной недостаточности. При нарастании тяжести АПБ часто отмечается уровень билирубина > 50 мкмоль/л [17].

Комбинации сывороточных тестов, используемых для диагностики фиброза печени, называются диагностическими индексами (панелями). Основные диагностические индексы, применяющиеся на практике (высокоинформативные для АБП):

- FibroTest (α 2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, аполинопротеин (АроА1), билирубин, пол, возраст);
- FibroSpect (α 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота и ТИМП-1);
- Hepascore (билирубин, ГГТ, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, возраст, пол);
- FibroMeter (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), АСТ, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин, мочевины, возраст);
- AshTest (ГГТ, АЛТ, общий билирубин, α 2-макроглобулин, АроА1, гаптоглобин с уровнем АСТ, возраст, пол);
- индекс PGAA (ПИ, ГГТ, АроА1 и α 2-макроглобулин).

В ходе исследования показано, что при значениях FibroTest ниже 0,58 можно говорить о том, что прогрессирующего фиброза печени нет (стадия Клейнера \geq F3) с диагностической точностью 94% [18]. FibroTest имеет высокую диагностическую ценность с площадью под ROC-кривой (AUROC), достигающей 0,94.

По данным исследований, при диагностике выраженного фиброза и цирроза диагностическая точность FibroTest, FibroMeterA и Hepascore в целом не отличалась при выраженном фиброзе (AUROC около 0,80) и циррозе (AUROC около 0,90), однако была выше, чем у APRI, Forns и FIB-4. Наиболее точным и прогностически значимым оказался FibroTest (табл. 1) [17, 18].

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ

В клинической практике используются МРТ, КТ, УЗИ, непрямая ультразвуковая эластография печени. К плюсам данных методов можно отнести их высокую доступность, неинвазивность, возможность применения для скрининга на ранних этапах поражения печени. Эти методы позволяют количественно определить стеатоз, исключить другие причины поражения печени (например, первичный склерозирующий холангит), выявить признаки выраженного фиброза/цирроза и их осложнений. Ультразвуковая диагностика в качестве рутинного метода для оценки стадии фиброза обладает

низкой чувствительностью и специфичностью, особенно на начальных стадиях фиброза, так же, как при степени стеатоза менее 20–30% объема ткани печени [17]. МРТ и МР-спектроскопия являются надежными инструментами для оценки количества стеатоза и могут обнаружить 5–10% стеатоза, но важно помнить, что методы стандартизации этих исследований еще не разработаны, а высокая стоимость и низкая доступность ограничивают их применение [19, 20].

Эластография

В 1991 г. J. Orfiq и соавт. предложили использовать термин «эластография» (от лат. *elasticus* — упругий) для обозначения количественного метода визуализации биологических тканей [21]. Правильнее употреблять термин «эластометрия», так как в процессе исследования анализируется среднее значение показателей эластичности печени, а не визуальное изображение органа. Но в настоящее время за рубежом чаще используют термин «эластография», чем «эластометрия».

Компрессионная эластография оценивает деформацию тканей, соотношение величин деформации в разных участках области исследования. С помощью данного метода исследуют поверхностно расположенные органы. Компрессия производится линейным датчиком, что позволяет обеспечить деформацию тканей. Менее упругий, мягкий объект уменьшится в объеме сильнее, чем более упругий. На информативность метода влияет ряд условий (рис. 1):

- «правило перпендикулярности» — плоскость сканирования находится под углом 90° к плоскости исследования;

Рис. 1. Компрессионная эластография

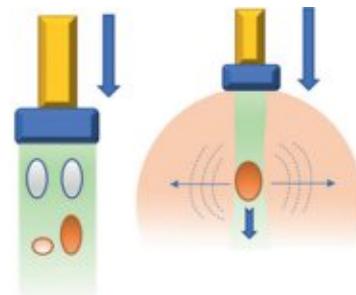


Таблица 1

Диагностическая эффективность некоторых неинвазивных тестов сывороточных маркеров фиброза для диагностики цирроза у пациентов с алкогольной болезнью печени [17]

Тесты	Пороговое значение	Распространенность F4, %	Площадь под ROC-кривой (95%-ный доверительный интервал)	Положительные прогностические значения, %	Отрицательные прогностические значения, %
Гиалуроновая кислота	250 μ g/L	–	0,78	35,0	98,0
Индекс PGAA	10	27	0,87 (0,79–0,92)	72,0	92,0
FibroTest	\geq 0,70	31	0,94 (0,90–0,96)	73,4	93,5
	\geq 0,75	15	0,88 (0,79–0,93)	43,9	92,8
Enhanced liver fibrosis test	\geq 10,5	23	0,92 (0,89–0,96)	71,0	94,0
FibroMeter	\geq 0,5	31	0,94 (0,90–0,97)	53,7	98,9
FIB-4	< 1,45	31	0,80 (0,72–0,86)	n.a.	n.a.
	< 1,45	15	0,80 (0,71–0,87)	n.a.	n.a.

- «правило параллельности» — плоскость рабочей поверхности датчика параллельна плоскости исследования;
- исследование выполняется на неподвижной твердой поверхности.

Динамическая эластография основана на сдвиговых волнах — поперечных упругих волнах, которые распространяются в основном в твердых телах. В мягких биологических тканях при определенных условиях они также могут возникать в силу особых (резиноподобных) свойств биологических тканей, обусловленных вязкостью. Смещение частиц среды и сопутствующая этому деформация среды происходят в поперечном направлении относительно направления распространения волны. Если в направлении излучения ультразвукового датчика создать в узкой области давление определенного уровня, то в поперечном направлении возникает и начинает распространяться сдвиговая волна. Следовательно, скорость будет возрастать пропорционально упругости ткани. Существуют механический (аппарат Фиброскан, Echosens, Франция) и электронный (аппараты Aixplorer, SuperSonic Imagine, Франция, и Ultima, фирма «Радмир», Украина) способы генерации данных волн.

В ходе динамической эластографии применяются следующие виды давления:

- механическое импульсное или вибрационное, с использованием сдвиговых волн, возникающих при этом (транзистентная эластография);
- акустическое радиационное, создаваемое длинным ультразвуковым сигналом и оценкой получающихся продольных деформаций;
- акустические радиационные импульсы, создаваемые ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разной глубине с использованием оценки скорости сдвиговых волн.

С помощью компрессионных методов получают только качественные (или сравнительные количественные) характеристики жесткости тканей, тогда как методы с применением сдвиговых волн позволяют оценить количественно модуль Юнга [22–24].

Непрямая ультразвуковая эластография печени (фиброэластометрия) — это пульс-Эхо-УЗ-методика оценки характера, скорости распространения колебаний для определения эластичности ткани печени.

К преимуществам данного метода можно отнести:

- легкость выполнения исследования;
- отсутствие ограничения трудоспособности пациентов;
- минимальные временные и материальные затраты (в среднем занимает 5–7 мин, для его проведения не требуются дополнительные расходные материалы, кроме геля для УЗИ).

Ограничения метода непрямого ультразвуковой эластографии печени с использованием сдвиговых волн — аппарат-зависимые факторы, оказывающие влияние на качество и достоверность получаемых данных:

- избыточная масса тела, слой подкожно-жировой клетчатки;
- узкие межреберные промежутки;
- наличие асцита, приводящее к невозможности распространения механической волны на ткань печени через слой жидкости;
- повышение внутрибрюшного давления (метеоризм, напряжение пресса, тесная одежда на животе, гастростаз и обильный прием пищи);

- быстрые смещения органа (близость некоторых участков печени к сердцу, аорте, диафрагме) [23].

Пороговые значения и корреляция показателей непрямого ультразвуковой эластографии с результатами пункционной биопсии печени

Ч.С. Павлов и соавт. провели метаанализ пяти ретроспективных и девяти проспективных когортных исследований с участием 834 пациентов, в которых применялись пороговые значения от 7,15 до 34,9 кПа. Чувствительность и специфичность непрямого ультразвуковой эластографии с пороговым значением около 7,5 кПа (от 7,00 до 7,8 кПа) составила 0,94 и 0,89 для выявления фиброза начиная со стадии F2. Значения от 9,5 кПа (диапазон от 8,0 до 11,0 кПа) с чувствительностью и специфичностью 0,92 и 0,70 позволяли предположить наличие тяжелого фиброза печени F3. О стадии фиброза F4 (цирроз печени) с чувствительностью 0,95 и специфичностью 0,71 свидетельствовали значения более 12,5 кПа [25].

На базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и гастроэнтерологического отделения Мордовской Республиканской клинической больницы (г. Саранск) проведено когортное проспективное исследование, включавшее 90 пациентов (19 женщин и 71 мужчину).

Диагноз у всех участников ставился на основании анамнеза — злоупотребление алкоголем более 5 лет (в дозах более 24 г/сут для мужчин и более 16 г/сут для женщин). Подтверждение поражения печени основывалось на гистологических данных, полученных после проведения пункционной биопсии. ПБП была выполнена в кабинете биопсии клиники профессором Ч.С. Павловым и кандидатом медицинских наук Ш.А. Ондосом.

Выраженность фиброза печени в образцах печеночной ткани рассчитывалась с помощью системы METAVIR: F0 — отсутствие рубцов, F1 — минимальное рубцевание, F2 — рубцевание имеет место и выходит за области печени, содержащие кровеносные сосуды, F3 — мостовидный распространяющийся фиброз, фиброзные участки соединяются между собой, F4 — цирроз или глубокое рубцевание печени.

Все морфологические исследования проведены доцентом кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Т.П. Некрасовой. Всем пациентам за день до биопсии проводилась фиброэластометрия на аппарате Фиброскан.

Слепым методом проведена сравнительная оценка диагностической точности фиброэластометрии в диагностике степени фиброза печени у пациентов с АБП. Сопоставляли данные, полученные при непрямого ультразвуковой эластографии (индекс-тест), и результаты гистологического исследования биоптатов печени (референс-стандарт) (табл. 2). Стадия фиброза F0 наблюдалась у 2, F2 — у 3, F3 — у 4, F4 — у 81 больного, F1 не выявлена. Для стадии F2 получена чувствительность 33%, специфичность — 97,7%, для стадии F3 чувствительность — 33%; специфичность — 96,5%, для стадии F4 чувствительность — 92,7%, специфичность — 42%.

Совпадение стадии фиброза, определенной по результатам непрямого ультразвуковой эластографии, с таковой по результатам морфологического исследования биоптата печени наблюдалось у 80 из 90 обследуемых.

Сравнение результатов непрямой ультразвуковой эластографии и гистологического исследования биоптатов печени

Показатели	F0	F1	F2	F3	F4
Число больных с данной стадией фиброза, по гистологическим данным	1	0	3	3	83
Показатели непрямой ультразвуковой эластографии:					
• число больных с данной стадией фиброза	2	0	3	4	81
• число больных с истинно положительными результатами	1	0	1	1	77
• данные непрямой эластографии (кПА) Standart deviation	5,30	–	10,9 ± 2,84781	8,95 ± 7,99031	51,94531 ± 21,02564
Диагностическая ценность, %	89,0	–	95,5	94,4	88,0

Рис. 2. Выбор метода диагностики стадии фиброза при алкогольной болезни печени



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение результатов непрямой ультразвуковой эластографии с данными морфологического исследования — «золотого стандарта» оценки выраженности фиброза печени — показало, что высокой диагностической точностью она обладает при стадиях фиброза F3–F4.

По результатам нашего исследования и с учетом мнения зарубежных экспертов мы предлагаем алгоритм использования непрямой ультразвуковой эластографии для оценки стадии фиброза у пациентов с алкогольной болезнью печени и выбора дальнейшей тактики лечения и ведения пациентов (рис. 2). У пациентов с плотностью печени до 6 кПА можно говорить о стадии фиброза F0–F1, которая требует дальнейшего клинического наблюдения без проведения биопсии. Полученные промежуточные значения (от 6,1 до 11,9 кПА) свидетельствуют о прогрессировании фиброза и диктуют необходимость пункционной биопсии печени в сочетании с использованием неинвазивных методов для определения тактики лечения. Плотность ткани более 12 кПА говорит о выраженном фиброзе или циррозе печени (стадия F4), в данном случае проведение биопсии нецелесообразно, однако требуется дополнительное обследование для исключения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Griswold M.G., Fullman N., Hawley C., Arian N., Zimsen S.R.M., Tymeson H.D. et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152): 1015–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2
- World Health Organization. Management of substance abuse unit. *Global status report on alcohol and health 2014*. World Health Organization; 2014. 376 p.
- Alcohol consumption among adults. In: *Health at a Glance 2017*. OECD; 2017: 72–3.
- Rehm J., Gmel Sr. G.E., Gmel G., Hasan O.S.M., Imtiaz S., Popova S. et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*. 2017; 112(6): 968–1001. DOI: 10.1111/add.13757
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lun'kov V.D., Zharkova M.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po

- vedeniyu vzroslykh patsientov s alkogol'noi bolezn'yu pecheni. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27(6): 20–40. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
- Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of liver disease in Russia's largest city: a population-based study. *Am. J. Clin. Med. Res*. 2014; 2(5): 99–102. DOI: 10.12691/ajcmr-2-5-2
- Yoon Y.-H., Chen C.M. *Surveillance Report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000–2013*. 2016. URL: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.pdf> (дата обращения — 15.01.2019).
- Filingeri V., Francioso S., Sforza D., Santopaolo F., Oddi F.M., Tisone G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016; 20(17): 3609–17.
- Прокочник Н.И., Цыркунов В.М. Ошибки морфологической диагностики поражений печени. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2018; 2(2): 192–9. [Prokopchik N.I., Tsyrcunov V.M. Oshibki morfologicheskoi diagnostiki porazhenii pecheni. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2018; 2(2): 192–9. (in Russian)]
- Bissonnette J., Altamirano J., Devue C., Roux O., Payancé A., Lebrec D. et al. A prospective study of the utility of plasma

- biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2017; 66(2): 555–63. DOI: 10.1002/hep.29080
11. Фёдоров П.Н., Беляков Н.А. Лабораторные маркеры фиброза печени. *Мед. академ. журн.* 2014; 14(1): 16–23. [Fedorov P.N., Belyakov N.A. *Laboratornye markery fibroza pecheni. Med. akadem. zhurn.* 2014; 14(1): 16–23. (in Russian)]
 12. Mueller S. Noninvasive assessment of patients with alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2013; 2(2): 68–71. DOI: 10.1002/cld.186
 13. Hazeldine S., Hydes T., Sheron N. Alcoholic liver disease — the extent of the problem and what you can do about it. *Clin. Med.* 2015; 15(2): 179–85. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-2-179
 14. Duarte S., Baber J., Fujii T., Coito A.J. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 147–56. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.004
 15. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени. *Поликлиника.* 2015; 4–2: 20–6. [Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. *Giperkoagulyatsiya i tromboz u bol'nykh tsirrozm pecheni. Poliklinika.* 2015; 4–2: 20–6. (in Russian)]
 16. Gough G., Heathers L., Puckett D., Westerhold C., Ren X., Yu Z. et al. The utility of commonly used laboratory tests to screen for excessive alcohol use in clinical practice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015; 39(8): 1493–500. DOI: 10.1111/acer.12780
 17. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practical Guidelines: Management of alcoholic liver disease.* *J. Hepatol.* 2018; 69(1): 154–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
 18. Thiele M., Madsen B.S., Hansen J.F., Detlefsen S., Antonsen S., Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 2018; 154(5): 1369–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.005
 19. Maruzzelli L., Parr A.J., Miraglia R., Tuzzolino F., Luca A. Quantification of hepatic steatosis: a comparison of computed tomography and magnetic resonance indices in candidates for living liver donation. *Acad. Radiol.* 2014; 21(4): 507–13. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.007
 20. Kramer H., Pickhardt P.J., Kliewer M.A., Hernando D., Chen G.H., Zagzebski J.A. et al. Accuracy of liver fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017; 208(1): 92–100. DOI: 10.2214/AJR.16.16565
 21. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason. Imaging.* 1991; 13(2): 111–34. DOI: 10.1177/016173469101300201
 22. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография. *Мед. алфавит.* 2013; 10: 14–9. [Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. *Ul'trazvukovaya elastografiya. Med. alfavit.* 2013; 10: 14–9. (in Russian)]
 23. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. *Мед. алфавит.* 2013; 3–4: 5–21. [Osipov L.V. *Tekhnologii elastografii v ul'trazvukovoi diagnostike. Med. alfavit.* 2013; 3–4: 5–21. (in Russian)]
 24. Voican C.S., Louvet A., Trabut J.B., Njiké-Nakseu M., Dharancy S., Sanchez A. et al. Transient elastography alone and in combination with FibroTest for the diagnosis of hepatic fibrosis in alcoholic liver disease. *Liver Int.* 2017; 37(11): 1697–705. DOI: 10.1111/liv.13440
 25. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2 

Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита

Д.И. Абдулганиева, Д.Р. Акберова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России



Обзор

Цель обзора: описать клинико-диагностические особенности, варианты лечения аутоиммунного гепатита (АИГ) в соответствии с современными рекомендациями.

Основные положения. Аутоиммунные заболевания печени занимают четвертое место в структуре патологий печени. Они имеют сходную клиническую картину исходов, но дебют и течение таких заболеваний различны. АИГ может начинаться остро, а может несколько лет протекать скрыто, проявляясь приступами неясной лихорадки, повышенной утомляемостью, болями в мышцах, суставах, маскируясь под иные аутоиммунные поражения (ревматоидный полиартрит, системную красную волчанку и др.). Для АИГ характерно непрерывно прогрессирующее течение без самопроизвольных ремиссий. Клинической особенностью является обращение пациентов к врачу уже на стадии цирроза печени. Препараты выбора для лечения АИГ — преднизолон или метилпреднизолон, а также комбинация преднизолона с азатиоприном.

Заключение. АИГ остается клинически и диагностически сложным заболеванием. Пациенты с АИГ характеризуются хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию, но существует потребность в поиске новых препаратов для лечения, достижения морфологической и лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, клиника, диагностика, лечение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32

Clinical Picture, Diagnostics and Treatment of Autoimmune Hepatitis

D.I. Abdulganieva, D.R. Akhberova

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova Str, Kazan, Russian Federation 420012



Review

Objective of the Review: To describe the clinical and diagnostic features and treatment options for autoimmune hepatitis (AIH) in accordance with modern recommendations.

Key Points: Autoimmune hepatitis conditions take the fourth place in the structure of hepatic pathologies. The clinical picture of their outcomes is similar, but the onset and the course of diseases differ. AIH may start with the acute phase, or it may be latent for a number of years manifesting itself in outbreaks of fever, fatigue, muscle and joint pain, posing itself as other autoimmune disorders (proliferative arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.). AIH is characterised by progressive course without unprompted remissions. Its clinical peculiarity is that patients consult the doctor when they have advanced cirrhosis. AIH treatment of choice is prednisolone or methylprednisolone, or a combination of prednisolone and azathioprine.

Conclusion: AIH is a clinically and diagnostically complex disorder. Patients with AIH demonstrate good response to immunosuppressive treatment, but there is a need to search for new drugs and to ensure morphological and laboratory remission.

Keywords: autoimmune hepatitis, clinical picture, diagnostics, treatment.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Abdulganieva D.I., Akhberova D.R. Clinical Picture, Diagnostics and Treatment of Autoimmune Hepatitis. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32

За последние два десятилетия все больше внимания уделяется редкой клинической нозологии — аутоиммунным заболеваниям печени [1].

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — это необратимое хроническое заболевание печени, которое чаще встречается у женщин и характеризуется гипергаммаглобулинемией, даже при отсутствии цирроза печени, наличием циркулирующих аутоантител, ассоциации с человеческими антигенами лейкоцита (HLA) DR3 или DR4, интерфейса гепатита при гистологическом исследовании и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [2].

В 1950-х гг. шведский врач Jan Waldenström первым опубликовал данные о новом хроническом гепатите у мо-

дых женщин, страдающих от тяжелой формы персистирующего гепатита, связанного с угревой сыпью и стриями на коже, сосудистыми звездочками, артралгиями, ановуляторной аменореей и повышением уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови и скоплением плазматических клеток в печени [3].

В исследованиях пациентов с «HbsAg-негативным гепатитом», проведенных в начале 1960-х гг., сообщалось о хорошем ответе на лечение стероидами [4–6]. В последующие годы АИГ был признан отдельной клинической формой, которую называли «хроническим активным аутоиммунным гепатитом». Этот термин использовался вплоть до конца 1980-х гг. После двух международных рабочих встреч групп

Абдулганиева Диана Ильдаровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 6676-4270. E-mail: diana_s@mail.ru

Акберова Диляра Рашатовна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 7740-4376. E-mail: dile4ek@mail.ru

по изучению АИГ (International Autoimmune Hepatitis Group), состоявшихся в 1992 г. (Брайтон, Великобритания) и в 1994 г. (Лос-Анджелес, США), он был заменен на термин «аутоиммунный гепатит». Данные изменения были сделаны на основании того, что заболевание часто характеризовалось волнообразным течением с периодами лекарственной или спонтанной ремиссии и, как следствие, не протекало активно [7].

Позднее было описано, что у пациентов с АИГ могут быть выявлены клинические, биохимические, серологические и/или гистологические особенности холестатических заболеваний печени: первичного билиарного холангита (ПБХ) или первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

АИГ считается редким заболеванием, так, в Европе его частота составляет 11,6–18,3 на 100 000 населения [8, 9]. В недавних эпидемиологических исследованиях показано преобладание женщин среди пациентов с АИГ (80%) [10, 11]. Распределение возраста считается бимодальным, с пиками во время полового созревания и между четвертой и шестой декадами жизни [12].

Больные АИГ в 42,9 случаев на 100 000 и 24,5 случаев на 100 000 жителей были уроженцами Аляски и Новой Зеландии [2]. В Дании распространенность АИГ в период с 1994 по 2012 г. составляла 1721 на 100 000 населения [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Для дебюта АИГ характерны клинические варианты поражения печени от бессимптомного течения заболевания до фульминантного. До 25% пациентов могут иметь бессимптомное течение болезни [13]. Неспецифические жалобы чаще встречаются у женщин молодого или среднего возраста [14]. У части пациентов выявлено бессимптомное повышение уровня АЛТ, АСТ. Иногда обнаруживаются признаки внутрипеченочного холестаза (увеличение содержания щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы), неспецифические симптомы заболевания (усталость, тошнота, боли в животе

и артралгии), которые диагностируются после случайной находки в изменениях функциональных проб печени [15–18].

У 30% больных дебют заболевания проявляется остро с желтухи, развернутой печеночно-клеточной недостаточности, без предвестников заболевания печени. У трети пациентов при первичном обращении АИГ устанавливается на стадии цирроза печени, с синдромом портальной гипертензии, желудочно-кишечного кровотечения, что указывает на то, что болезнь протекает длительное время бессимптомно (табл. 1).

Вариантные формы различных заболеваний печени аутоиммунной этиологии (АИГ, ПБХ, ПСХ) называют синдромом перекреста. Обсуждаются их патофизиологические механизмы: случайное совпадение двух независимых аутоиммунных заболеваний или наличие у одного пациента одновременно двух аутоиммунных заболеваний [2, 19–21]. Сопутствующее заболевание печени усложняет диагностику и лечение АИГ [2].

СОПУТСТВУЮЩИЕ АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кроме поражения печени аутоиммунного генеза, у пациента могут наблюдаться сопутствующие аутоиммунные заболевания [22] — аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. (до 25% случаев) [9]. Развитие нескольких заболеваний аутоиммунной этиологии у одного пациента пытаются объяснить мозаичностью аутоиммунитета, хотя генетический потенциал или иммунологические механизмы этого явления до сих пор до конца не изучены [23].

Так, в исследовании С. Ефе и соавт. [23] ассоциативных заболеваний у пациентов с синдромом перекреста на стадии цирроза печени выявлено, что 56,4% участников имели два, 32,3% — три, 11,3% — четыре аутоиммунных заболевания одновременно. В 18,3% случаев (наиболее часто) встречались аутоиммунные болезни щитовидной железы. Были также диагностированы синдром Шегрена, целиакия, псориаз, ревматоидный артрит, витилиго, системная красная волчанка [23].

Таблица 1

Клинические проявления аутоиммунного гепатита (АИГ) [2]

Пациенты	Любой возраст (с двумя пиками заболевания: первый связан с половым созреванием, второй — между 40 и 60 годами). Болеют оба пола (жен./муж. — 3: 1), все этнические группы.
Манифестация болезни	Широкий диапазон клинических проявлений — от бессимптомной до острой/тяжелой или даже молниеносной формы. Наиболее распространенный клинический фенотип заболевания характеризуется отсутствием симптомов или присутствием в течение нескольких лет одного или нескольких неспецифических симптомов: усталости, плохого общего самочувствия, боли в правом верхнем квадранте живота, общей слабости, недомогания, анорексии, потери веса, тошноты, зуда, желтухи и приходящей полиартралгии мелких суставов без артрита. У 25% пациентов отмечается острая форма АИГ с характерным некрозом 3-й зоны печеночного ацинуса (центральным перивенулитом), при этом аутоантитела или другие классические признаки могут отсутствовать; не всегда есть положительная ответная реакция на назначение кортикостероидов. У трети пациентов диагноз АИГ устанавливается на стадии цирроза печени.
Объективные данные	От отсутствия клинических симптомов до признаков хронического заболевания печени или портальной гипертензии.
Осложнения	Развитие гепатоцеллюлярной карциномы при АИГ встречается реже, чем при других хронических заболеваниях печени. Побочные действия, связанные с лечением (длительным приемом кортикостероидов либо токсическим действием азатиоприна и/или непереносимостью лекарственных средств), отмечаются у 25% больных.

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Диагностика АИГ представляет значительные трудности. Необходимо исключить вирусные гепатиты В и С, алкоголь-ассоциированные и лекарственные поражения печени. Нередко АИГ является диагнозом исключения. Он выставляется в соответствии с диагностическими критериями American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (2010) [24], клиническими рекомендациями European Association for the Study of the Liver (EASL) (2015) [2] и клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АИГ (2013) [25].

Лабораторные исследования

Из лабораторных изменений для АИГ наиболее характерны гипергаммаглобулинемия и повышение содержания сывороточного IgG. Уровень IgG используют для мониторинга ответа на лечение и достижения ремиссии, он также хорошо коррелирует с гистологическим воспалением [2]. Другие биохимические отклонения неспецифичны, встречаются и при других поражениях печени [26–28]. Биохимические показатели крови способны спонтанно нормализоваться (биохимическая ремиссия), несмотря на гистологическую активность [2, 17, 18]. Такие спонтанные биохимические ремиссии могут привести к недооценке тяжести состояния печени [2].

Важная часть диагностического обследования — определение аутоантител. На основании наличия аутоантител АИГ классифицируется на тип 1 или тип 2. Около 70–80% больных АИГ имеют АНА в титре 1 : 40 или выше, или антитела к гладкой мускулатуре (SMA), или оба. Диагностический титр АНА у взрослых — 1 : 40 [2]. Антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM1), иногда в титре < 1 : 40, имеют около 34%, а до 20% пациентов не имеют ни одного из них [16, 17]. Наличие антител играет важную роль в диагностике и классификации АИГ [13, 27].

Классификация аутоиммунного гепатита [2]

АИГ-1 (почти 90% всех случаев АИГ). Для него характерны выявление антинуклеарных антител (ANA), SMA или антител к растворимому антигену печени и печеночно-панкреатическому антигену (анти-SLA/LP); ассоциация с HLA DR3, DR4 и DR13; начало заболевания в любом возрасте. Лечение редко бывает неудачным, но требуется длительная поддерживающая терапия (высок риск рецидива после отмены препаратов).

АИГ-2 (около 10% всех случаев АИГ): обнаружение анти-LKM1, антител к цитозольному антигену печени 1-го типа (анти-LC1) и редко — антител к микросомам печени и почек 3-го типа (анти-LKM3); ассоциация с HLA DR3 и DR7; начало, как правило, в детском и юношеском возрасте; большой процент острых форм с высокой степенью тяжести. Часто отмечается неудача лечения с рецидивом после отмены поддерживающей терапии.

АИГ-3 характеризуется наличием анти-SLA/LP. Он очень схож с АИГ-1; часто определяется анти-Ro52. Характеризуется более тяжелым течением (табл. 2).

Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики АИГ, хотя патогномичных поражений, специфичных для АИГ, нет, наиболее характерным является периферический некроз [2]. По данным рекомендаций AASLD [24], гистологическая картина может быть разнообразной: в виде интерфейса гепатита умеренной или тяжелой активности, без лобулярного гепатита, встречаются центролобулярные (в 3-й зоне ацинуса) повреждения, но без поражений били-

Упрощенная система балльной оценки аутоиммунного гепатита (АИГ) (2008) [2]

Параметры	Значение	Баллы
ANA+ или SMA+	≥ 1 : 40	1
ANA+ или SMA+	≥ 1 : 80	2
Или анти-LKM+	≥ 1 : 40	2
Или анти-SLA/LP+	Любой титр	2
Уровень иммуноглобулина G или гамма-глобулинов	> верхней границы нормы	1
	> 1,1 × верхнюю границу нормы	2
Гистология печени (обязательно)	Схожа с АИГ	1
	Типична для АИГ	2
	Атипична	0
Отсутствие вирусного гепатита	Да	0
	Нет	2

Примечание: определенный АИГ ≥ 7 баллов, вероятный АИГ ≥ 6 баллов.

арной системы [24]. К типичным признакам также относятся лимфоплазматическую инфильтрацию, формирование гепатоциллюлярной розетки, эмпериполез, отек гепатоцитов и/или пикнотический некроз гепатоцитов [2, 29]. В инфильтрате могут присутствовать эозинофилы; наблюдаются ступенчатые, мостовидные, мультилобулярные некрозы.

В случае острого дебюта отсутствие гистологических данных не должно быть препятствием для начала терапии [30]. У трети пациентов при диагностике АИГ отмечается цирроз печени [29]. Помимо диагностики, результаты биопсии используются для определения тактики лечения [2] (табл. 3).

ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Целями лечения АИГ являются полная ремиссия и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания печени. Показания к иммуносупрессивной терапии приведены в международных рекомендациях по АИГ AASLD (2010) [24] (табл. 4).

Препаратами выбора базисной терапии служат преднизолон или метилпреднизолон [25]. В качестве средства начальной терапии используют преднизолон. Его стартовая доза должна быть от 0,5 до 1 мг/кг/сутки. Более высокие начальные дозы могут вызывать более быструю ремиссию, но возможны побочные эффекты приема кортикостероидов [2]. Приблизительно 13% пациентов прерывают базисную терапию из-за побочных влияний преднизолона, из них почти 50% — из-за косметических проблем [1].

Азатиоприн, производное 6-меркаптопурина, добавляют к терапии кортикостероидами с целью повышения эффективности иммуносупрессии и уменьшения их доз. Азатиоприн обладает антипролиферативной активностью [25]. Он может быть иницирован всякий раз, когда уровень билирубина станет ниже 6 мг/дл (100 мкмол/л), рекомендован после 2 недель от начала терапии стероидами. Начальная доза должна быть 50 мг/сутки, увеличение поддерживающей дозы возможно до 1–2 мг/кг/сутки [2]. Повышение дозы азатиоприна до 150 мг в сутки не сопровождается существенным увеличением частоты побочных эффектов [25]. Самый частый из них — панцитопения [1]. В связи с этим рекомендован контроль лейкоформулы через 2–3 недели.

Суммарные критерии аутоиммунного гепатита (АИГ), предложенные в 1999 г. Международной группой по изучению АИГ [2]

Определенный АИГ	Вероятный АИГ
Нормальный фенотип α -1АТ	Частичный дефицит α -1АТ
Нормальный уровень церулоплазмينا	Недиагностические уровни церулоплазмينا, меди
Нормальные уровни меди, ферритина	Недиагностические уровни железа, ферритина
Нет гепатита А, В, С	Нет гепатита А, В, С
Ежедневная доза алкоголя < 25 г/день	Ежедневная доза алкоголя < 50 г/день
В анамнезе нет употребления гепатотоксичных препаратов	В анамнезе нет употребления гепатотоксичных препаратов
Преобладает повышенная активность трансаминаз	Преобладает повышенная активность трансаминаз
Уровни гамма-глобулинов, иммуноглобулина G > 1,5 выше верхней границы нормы	Гипергаммаглобулинемия любого уровня
ANA, SMA, анти-LKM1 > 1 : 80 у взрослых, > 1 : 20 у детей	ANA, SMA, анти-LKM1 > 1 : 40
АМА отрицательные	Другие антитела
Биопсия печени: гепатит умеренной или тяжелой степени. Нет поражения желчных протоков, гранулем; изменений, характерных для другого заболевания	Биопсия печени: гепатит умеренной или тяжелой степени. Нет поражения желчных протоков, гранулем; изменений, характерных для другого заболевания

Показания к иммуносупрессивной терапии аутоиммунного гепатита [24]

Абсолютные показания	Относительные показания	Показания отсутствуют
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) ≥ 10 норм	Симптомы: усталость, артралгия, желтуха	Отсутствие симптомов при нормальных или близких к нормальным уровнях АСТ и гамма-глобулина
АСТ ≥ 5 норм и гамма-глобулин ≥ 2 норм	Сыворотка АСТ и/или гамма-глобулина меньше абсолютных норм	Неактивный цирроз печени или легкое воспаление — портальный гепатит
При гистологическом исследовании: мостовидный или мультиацинарный некроз	Интерфейс гепатита	Тяжелая цитопения (лейкоциты < $2,5 \times 10^9$ /л или тромбоциты < 50×10^9 /л) или известная недостаточность тиюпурина метилтрансферазы, которая исключает лечение азатиоприном
Симптомы нетрудоспособности	Остеопения, эмоциональная нестабильность, сахарный диабет, гипертензия или цитопения (лейкоциты $2,5 \times 10^9$ /л или тромбоциты $\leq 50 \times 10^9$ /л)	Компрессия позвонков, психоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипертензия, непереносимость преднизона или азатиоприна

Известно, что гистологическая ремиссия АИГ отстает от биохимической на 3–8 месяцев [1], поэтому отмена иммуносупрессоров обязательно должна сопровождаться морфологической оценкой ремиссии АИГ [25].

К средствам альтернативной терапии относится будесонид. Будесонид является синтетическим глюкокортикостероидом со скоростью печеночного метаболизма первого прохождения 80–90%. Препарат метаболизируется в печени с помощью продуктов, которые обладают незначительной глюкокортикоидной активностью, но выраженным сродством к глюкокортикоидным рецепторам [31]. При пероральном приеме препарат на 90% задерживается печенью, где в высоких концентрациях воздействует на патогенные лимфоциты [25].

Существуют схемы иммуносупрессивной терапии в соответствии с международными рекомендациями по АИГ AASLD (2010) [24] и EASL (2015) [2], которые содержат некоторые различия в дозах азатиоприна. В рекомендациях AASLD [24] представлены абсолютные показания для иммуносупрессивной терапии. При тяжелом течении АИГ одинаково эффективно использование двух схем. Монотерпия преднизолоном

(60 мг ежедневно) или более низкая доза преднизона (30 мг совместно с азатиоприном в дозе 50 мг ежедневно (табл. 5).

Возможно уменьшение дозы преднизолона до 20 мг/сутки, ее достаточно для поддержания ремиссии. Дозу преднизолона следует снижать на 5 мг каждую неделю до достижения 10 мг/сутки, а затем по 2,5 мг еженедельно до 5 мг/сутки.

Комбинация преднизона и азатиоприна уменьшает риск развития побочных эффектов терапии большими дозами преднизолона (преднизона) (10% против 44%). Монотерапия преднизолоном рассматривается в качестве единственного варианта у пациентов с тяжелой цитопенией (продолжительность терапии < 6 месяцев), у беременных или планирующих беременность, у лиц с некоторыми активными злокачественными новообразованиями и с недостаточностью тиюпурина метилтрансферазы.

Во время лечения преднизолоном пациенты должны проходить осмотр окулиста для контроля развития/прогрессирования катаракты и глаукомы, а принимающим азатиоприн в любой дозе необходимо контролировать уровни лейкоцитов и тромбоцитов из-за вероятности развития лейкопении и тромбоцитопении [24].

Схемы иммуносупрессивной терапии взрослых при аутоиммунном гепатите [24]

Параметры	Монотерапия (преднизолон, мг/сут*)	Комбинированная терапия		
		преднизолон, мг/сут*	азатиоприн	
			США, мг/сут	Европа, мг/кг/сут
Неделя 1	60	30	50	1–2
Неделя 2	40	20	50	1–2
Неделя 3	30	15	50	1–2
Неделя 4	30	15	50	1–2
Поддерживающая доза	20 и ниже	10	50	1–2
Условия выбора лекарственного препарата	Цитопения, недостаточность тиопурина метилтрансферазы, беременность, злокачественные новообразования. Короткий курс терапии (менее 6 мес)	Постменопаузальное состояние, остеопороз, сахарный диабет, ожирение, гипертензия, эмоциональная неустойчивость		

* Преднизолон можно использовать вместо преднизона в эквивалентных дозах.

Микофенолата мофетил — пролекарство микофеноловой кислоты, которая является мощным необратимым ингибитором инозинмонофосфата дегидрогеназы и оказывает цитостатическое влияние на лимфоциты [1]. Действие микофенолата распространяется только на активированные Т- и В-лимфоциты, что обуславливает ограничение нежелательной системной иммуносупрессии. Дозировка — 2 г/сут [25].

К. Zachou и соавт. проспективно исследовали эффективность и безопасность микофенолата при лечении АИГ: 59,3% пациентов достигли полного ответа на проводимую терапию, но у 28,8% потом были рецидивы [32].

Циклоспорин А является ингибитором кальциневрина, который действует, связываясь в единый комплекс с циклофилином [33]. Механизм его действия определяется влиянием на Ca²⁺-зависимую передачу внутриклеточного сигнала и следующим за этим подавлением Т-клеточного звена иммунного ответа посредством репрессии гена, кодирующего ИЛ-2. Дозировка — 2,5–5 мг/кг/сут [25]. Применение циклоспорина ограничено его нефротоксичностью [1].

Такролимус представляет собой макролидное лактоновое соединение [25]. Данный препарат обладает тем же механизмом действия, что и циклоспорин, но с большим иммуносупрессивным эффектом. Такролимус ингибирует Т- и В-клетки [1, 34].

Обзор литературы показал, что такролимус имеет смысл назначать пациентам, невосприимчивым к обычной терапии, его можно использовать как вторую линию лечения АИГ. Однако у этого препарата широкий спектр побочных эффектов: нефротоксичность, АГ, токсичность для костного

мозга, СД, нейротоксичность и оппортунистические инфекции [1, 35, 36].

Существуют другие альтернативные варианты терапии АИГ. Они включают назначение урсодезоксихолевой кислоты, инфликсимаба, этанерцепта, метотрексата, рапамицина и ритуксимаба, но клинических данных на сегодняшний день недостаточно для оценки эффективности и безопасности их применения [1, 25].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Приблизительно у 10% больных АИГ трансплантация печени является единственным способом ликвидации непосредственной угрозы жизни. Обычно основанием для включения в лист ожидания служит появление признаков декомпенсации цирроза или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода [25]. Пересадка печени у пациентов с АИГ составляет приблизительно 4–6% от всех пересадок органов у взрослых в США и Европе [37]. Прогноз трансплантации благоприятный: 5-летняя выживаемость превышает 90%. Вместе с тем следует учитывать возможность рецидива, частота которого составляет в среднем 10–35% [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многолетнюю осведомленность о данной аутоиммунной нозологии, аутоиммунный гепатит (АИГ) остается клинически и диагностически сложным заболеванием. Пациенты с АИГ характеризуются хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию, но существует потребность в поиске новых препаратов для лечения, достижения морфологической и лабораторной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kapila N., Higa J.T., Longhi M.S., Robson S.C. Autoimmune hepatitis: clinical review with insights into the purinergic mechanism of disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2013; 1(2): 79–86. DOI: 10.14218/JCTH.2013.00015
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63(4): 971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
3. Waldenström J.L. Blutprotein und Nahrungseiweiss. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselk.* 1953; 9: 113–9.
4. Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q. J. Med.* 1971; 40(158): 159–85.
5. Soloway R.D., Summerskill W.H., Baggenstoss A.H., Geall M.G., Gitnick G.L., Elveback I.R. et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972; 63(5): 820–33.
6. Murray-Lyon I.M., Stern R.B., Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973; 1(7806): 735–7.
7. Gurian L.E., Rogoff T.M., Ware A.J., Jordan R.E., Combes B., Gilliam J.N. The immunologic diagnosis of chronic active "autoimmune" hepatitis: distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology.* 1985; 5(3): 397–402.
8. Dyson J.K., Wilkinson N., Jopson L., Mells G., Bathgate A., Heneghan M.A. et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in

- 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44(10): 1039–50. DOI: 10.1111/apt.13794
9. Rust C., Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(21): 3368–73.
 10. Abdollahi M.R., Somi M.H., Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3629–33. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3629
 11. Акберова Д.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Клинико-эпидемиологические особенности аутоиммунных болезней печени. *Врач.* 2015; 12: 27–30. [Akberova D.R., Odincova A.H., Abdulganieva D.I. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti autoimmunnyh boleznej pecheni. *Vrach.* 2015; 12: 27–30. (in Russian)]
 12. Liberal R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25(6): 653–64. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.009
 13. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(2): 27–33. [Bueverov A.O. Seronegativnyj autoimmunnyj gepatit. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017; 27(2): 27–33. (in Russian)]
 14. Голованова Е.В., Ли Е.Д. Перекрестный синдром — сочетание первичного билиарного цирроза печени и аутоиммунного гепатита у лиц старших возрастных групп. *Клин. геронтология.* 2015; 21(3–4): 14–17. [Golovanova E.V., Li E.D. Perekrestnyj sindrom — sochetanie pervichnogo biliarnogo cirroza pecheni i autoimmunnogo gepatita u lic starshikh vozrastnykh grupp. *Klin. gerontologiya.* 2015; 21(3–4): 14–17. (in Russian)]
 15. Herzog D., Rasquin-Weber A.M., Debray D., Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J. Hepatol.* 1997; 27(3): 578–82.
 16. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит. *Клин. мед.* 2013; 91: 57–61. [Shvarc V.Ja., Nogaller A.M. Autoimmunnyj gepatit. *Klin. med.* 2013; 91: 57–61. (in Russian)]
 17. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31(5): 929–38.
 18. Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 22(5): 37–45. [Shirokova E.N., Ivashkin K.V., Ivashkin V.T. Autoimmunnyj gepatit: novoe v diagnostike, patogeneze i lechenii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012; 22(5): 37–45. (in Russian)]
 19. Лопаткина Т.Н., Лин Е., Танащук Е.Л., Бурневич Э.З., Абдурахманов Д.Т., Арион Е.А. Варианты течения перекрестной формы «аутоиммунный гепатит — первичный билиарный цирроз». *Врач.* 2014; 1: 2–8. [Lopatkina T.N., Lin E., Tanashchuk E.L., Burnevich E.Z., Abdurahmanov D.T., Arion E.A. Varianty techeniya perekrestnoj formy "autoimmunnyj gepatit — pervichnyj biliarnyj cirroz". *Vrach.* 2014; 1: 2–8. (in Russian)]
 20. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology.* 2001; 33(4): 994–1002. DOI: 10.1053/jhep.2001.23316
 21. Akberova D., Kiyassov A., Abdulganieva D. Serum cytokine levels and their relation to clinical features in patients with autoimmune liver diseases. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 9829436. DOI: 10.1155/2017/9829436
 22. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner C., Piendl A., Wörns M. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(3): 208–13. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d
 23. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E., Berlot A.H., Purnak T., Muratori L. et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(5): 531–4. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f95b
 24. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51(6): 2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
 25. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М.; 2013. URL: http://gastroe.ru/files/rekomendatsii_po_lecheniu_autoimmunnogo_gepatita.pdf (дата обращения — 22.11.2018). [Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Abdulganieva D.I. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniju autoimmunnogo gepatita. М.; 2013. URL: http://gastroe.ru/files/rekomendatsii_po_lecheniu_autoimmunnogo_gepatita.pdf (data obrashhenija — 22.11.2018). (in Russian)]
 26. Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Перекрестный синдром аутоиммунный гепатит/первичный билиарный цирроз: лечение, предикторы ответа на терапию и жизненного прогноза. *Рос. мед. вестн.* 2011; 2(3): 26–35. [Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Perekrestnyj sindrom autoimmunnyj gepatit/pervichnyj biliarnyj cirroz: lechenie, prediktory otveta na terapiju i zhiznennogo prognoza. *Ros. med. vesti.* 2011; 2(3): 26–35. (in Russian)]
 27. Liberal R., Grant C.R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013; 41: 126–39. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.002
 28. Liberal R., Grant C.R. Cirrhosis and autoimmune liver disease: current understanding. *World J. Hepatol.* 2016; 8(28): 1157–68. DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1157
 29. Czaja A.J., Carpenter H.A. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1993; 105(6): 1824–32.
 30. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 2011; 54(2): 374–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002
 31. Czaja A.J. Nonstandard drugs and feasible new interventions for autoimmune hepatitis: part I. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2012; 11(5): 337–50.
 32. Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., Rigopoulou E.I., Dalekos G.N. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naive patients. *J. Hepatol.* 2011; 55(3): 636–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.032
 33. Heneghan M.A., Al-Chalabi T., McFarlane I.G. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7(2): 145–56. DOI: 10.1517/14656566.7.2.145
 34. Aqel B.A., Machicao V., Rosser B., Satyanarayana R., Harnois D.M., Dickson R.C. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38(9): 805–9.
 35. Czaja A.J. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(8): 1996–2010. DOI: 10.1007/s10620-012-2151-2
 36. Jothimani D., Cramp M.E., Mitchell J.D., Cross T.J. Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26(4): 619–27. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06579.x
 37. Ilyas J.A., O'Mahony C.A., Vierling J.M. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25(6): 765–82. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.008 



Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии

Е.В. Винницкая¹, К.Г. Абсандзе¹, Е.В. Архипова¹, А.Н. Иванов², Е.С. Сбикина¹, Ю.Г. Сандлер¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель обзора: обобщить текущие знания об этиопатогенезе и клинические особенности первичного билиарного холангита (ПБХ), осветить актуальные вопросы диагностики, лечения и стратификации рисков у пациентов с ПБХ.

Основные положения. ПБХ (ранее — первичный билиарный цирроз) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, при котором первоначально поражаются холангиоциты междольковых желчных протоков. ПБХ наблюдается в первую очередь у женщин среднего возраста. Без лечения ПБХ обычно прогрессирует до цирроза печени и печеночной недостаточности. Инициация и прогрессирование ПБХ — многофакторный процесс с влиянием на генетический, эпигенетический, иммунологический статус пациента различных факторов окружающей среды. Ранняя диагностика ПБХ значительно улучшилась благодаря выявлению классических серологических маркеров — антимитохондриальных антител. В 1980-х годах ПБХ был ведущим показанием для трансплантации печени.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в настоящее время является препаратом первой линии, большинство пациентов с ПБХ на фоне терапии имеют нормальную продолжительность жизни. Однако 1 из 3 пациентов не отвечает на лечение УДХК, поэтому клинически важна оценка биохимического ответа через год от начала терапии.

Заключение. Ранняя диагностика и стратификация пациентов с ПБХ низкого и высокого риска резистентности к терапии УДХК имеют большое клиническое значение для индивидуального подхода к лечению и определения необходимости дополнительной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, первичный билиарный цирроз, антимитохондриальные антитела, биопсия печени, урсодезоксихолевая кислота.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Винницкая Е.В., Абсандзе К.Г., Архипова Е.В., Иванов А.Н., Сбикина Е.С., Сандлер Ю.Г. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39

Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges

E.V. Vinnitskaya¹, K.G. Absandze¹, E.V. Arkhipova¹, A.N. Ivanov², E.S. Sbkina¹, Yu.G. Sandler¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, Russian Federation 111123

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: To summarise available information about the aetiopathogenesis and clinical features of primary biliary cholangitis (PBC); to address topical issues of diagnostics, treatment and risk stratification in patients with PBC.

Key Points: PBC (formerly known as primary biliary cirrhosis) is a chronic inflammatory autoimmune condition primarily affecting cholangiocytes in interlobular bile ducts. PBC is most common for middle-age women. If untreated PBC progresses to hepatic cirrhosis and hepatic failure. PBC onset and progression are a multiple-factor process where various environmental factors impact genetic, epigenetic, immunologic status of the patient. Early PBC diagnostics has improved significantly due to identification of standard serological markers — antimicrobial antibodies. In 1980s PBC was a primary indication for liver transplantation.

Currently ursodeoxycholic acid (UDCA) is the first line drug; the majority of patients with PBC treated with UDCA have normal life span. However 1 out of 3 patients does not respond to the UDCA therapy, therefore it is clinically important to assess response with biochemical tests after one year of the therapy.

Conclusion: Early diagnostics and stratification of PBC patients with low and high risk of UDCA therapy tolerance are clinically significant for an individual approach to treatment and assessment of the need in additional drug therapy.

Keywords: primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis, antimicrobial antibodies, liver biopsy, ursodeoxycholic acid.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Vinnitskaya E.V., Absandze K.G., Arkhipova E.V., Ivanov A.N., Sbkina E.S., Sandler Yu.G. Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39

Абсандзе Кетован Гелаевна — аспирант научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Архипова Елена Владимировна — клинический ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru
(Окончание на с. 34.)



Первичный билиарный холангит (ПБХ) — хроническое, медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени аутоиммунной природы, характеризующееся негнойным деструктивным холангитом с поражением в первую очередь внутридольковых и септальных желчных протоков, приводящее при естественном течении к билиарному циррозу печени.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Одним из самых ранних упоминаний о билиарном циррозе принято считать наблюдение итальянского врача и патологоанатома Джованни Морганьи в 1761 г., описавшего плотную зеленую печень при длительно протекавшей многолетней желтухе. В 1851 г. английские врачи Т. Аддисон and В. Галл впервые описали 5 случаев болезни, клинически проявлявшейся ксантомами и ксантелазмами, и сделали выводы о причастности печени к развитию заболевания, обозначив синдром как необструктивный билиарный цирроз, позднее он получил название синдрома Аддисона — Галла [1].

В дальнейшем предлагались различные номенклатурные названия, такие как гипертрофический цирроз печени с хронической желтухой [2], подострый холангит [3], интерстициальный хронический гепатит с гипертрофией печени, холангиолитический гепатит и цирроз, ксантоматозный билиарный цирроз [4], перихолангиолитический билиарный цирроз, хронический негнойный деструктивный холангит [5].

Спустя столетие, в 1950 г., был принят к широкому применению термин «первичный билиарный цирроз», предложенный Е.Х. Ареном и соавт. [6].

Уже в 1959 г. Шейла Шерлок выступала против этого термина, поскольку у многих пациентов не было цирроза [7].

К середине 1960-х гг. сформировались теории об участии иммунной системы в развитии заболевания. В дальнейшем серия работ Д. Дониак, Ш. Шерлок и соавт. позволила утвердить идею аутоиммунных реакций как важных звеньев патогенеза; начался поиск специфических антител [8, 9].

В 1967 г. была доказана роль антимиохондриальных антител (АМА) [10], позднее, в 1988 г., выявлены АМА М2, а в 1989 г. — субтипы Е2 [11].

Прогноз выживаемости пациентов значительно улучшился после того, как в 80-х годах прошлого столетия начали применять урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Термин «первичный билиарный цирроз» постоянно подвергался критике в связи с неточностью и неправильным отражением сути, предпринимались попытки его переосмысления [5].

Предложение о смене названия первичного билиарного цирроза на первичный билиарный холангит было одобрено Советом управляющих Европейской ассоциацией по изучению болезней печени в ноябре 2014 г., Советом управляющих Американской ассоциацией по изучению печени в апреле 2015 г. и Советом управляющих Американской гастроэнтерологической ассоциации в июле 2015 г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и распространенности ПБХ [12–14]. Вероятно, этот рост вызван повышением точности диагностики, появлением новых методов лабораторного скрининга, формированием больших баз данных благодаря развитости системы здравоохранения некоторых стран и доступности медицинского обслуживания в отдельных регионах.

По данным многочисленных исследований, ПБХ встречается преимущественно среди женщин. Результаты исследований показывают, что по всему миру примерно 1 из 1000 женщин старше 40 лет имеет ПБХ [12]. Соотношение женщин и мужчин варьируется, в среднем оно составляет 10 : 1. Распространенность и заболеваемость ПБХ имеют неравномерное распределение по всему миру. Заболеваемость ПБХ колеблется от 0,33 до 5,8 на 100 000 жителей в год, а коэффициент распространенности варьирует от 1,91 до 40,2 на 100 000 жителей [13]. Среди населения стран Европы средняя заболеваемость ПБХ составляет 1–2 на 100 000 человек в год, в странах Азии более низкие показатели заболеваемости и распространенности, чем в западных странах [15–17].

Данные по распространенности и заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящий момент отсутствуют.

Следует отметить, что эпидемиологические исследования могут представлять собой только верхушку айсберга, поскольку имеются сведения, что АМА-позитивные люди без заболевания печени встречаются в два раза чаще, чем АМА-позитивные с заболеванием печени [16].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ПБХ считается многофакторным заболеванием. В последнее время ведущую роль в возникновении ПБХ отводят взаимодействию генетических и эпигенетических факторов риска с экологическими триггерами, приводящему к иммуноопосредованному повреждению желчных протоков с последующим развитием холестаза, дуктопении. Все это в итоге вызывает фиброз и цирроз печени.

В пользу аутоиммунного генеза ПБХ свидетельствует ряд фактов. Основной комплекс гистосовместимости человека HLA вовлечен в патогенетические механизмы ПБХ, как и при многих других аутоиммунных заболеваниях. Для классических генов HLA наиболее сильная связь выявлена с DRB*08 [17]. Широкомасштабные исследования генома (GWAS) ПБХ находят самую сильную связь с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в области HLA [18].

ПБХ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, включая синдром Шегрена и хронический тиреозит [19, 20]; специфические АМА обнаруживаются в сыворотке более 90% пациентов с ПБХ и почти не выявляются у лиц без ПБХ [21, 22]. Кроме того, эпидемиологические данные указывают на увеличение распространенности ПБХ среди родственников первой линии, а также братьев и сестер. Индекс конкордантности у монозиготных близнецов

Винницкая Елена Владимировна — д. м. н., руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Иванов Антон Николаевич — студент лечебного факультета 5-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: anton-ivanov96@yandex.ru

Сандлер Юлия Григорьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 2508-8056. E-mail: y.sandler@mknc.ru

Сбикина Евгения Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: esbikina@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 33.)

составляет 63% — он один из самых высоких среди таких у прочих аутоиммунных заболеваний [23]. Наконец, при гистологическом исследовании плотные инфильтраты, состоящие из Т- и В-лимфоцитов, обнаруживаются вблизи пораженных внутрипеченочных желчных протоков [24].

Однако последние исследования выявили специфические генетически опосредованные предпосылки развития ПБХ. Как выяснилось, взаимодействие между генетикой и факторами окружающей среды является более сложным, чем казалось раньше. Например, были найдены специфические экологические факторы, которые могут приводить к потере толерантности к пируватдегидрогеназному комплексу (ПДК-Е2). Они представляют собой ксенобиотики, которые могут либо имитировать, либо модифицировать липоевую кислоту. К ним относятся 2-октиновая кислота и 6,8-бис-ацетилтиоктановая кислота (метаболит ацетаминофена), часто используемые при производстве косметики. АМА-положительная сыворотка от пациентов с ПБХ выражено перекрестно реагирует с этими ксенобиотиками [25, 26].

Патогенетические механизмы ПБХ в настоящий момент остаются не полностью изученными. ПБХ является хроническим холестатическим аутоиммунным заболеванием, поражающим эпителиальные клетки внутрипеченочных желчных протоков. Его «визитная карточка» — выявляемые в крови специфичные АМА, а также характерная гистологическая картина поражения желчных протоков [27].

Морфологически ПБХ характеризуется как хронический деструктивный холангит с образованием гранулем в печени, а дегенерация и некроз холангиоцитов вызывают деструктивные изменения и приводят к исчезновению внутрипеченочных желчных протоков малого или среднего размера [28].

АМА представляют собой специфические для данной патологии аутоантитела, обнаруживающиеся среди всех трех классов иммуноглобулинов, синтезирующиеся плазмочитами, которые могут проходить через эпителий желчных протоков и нарушать митохондриальную функцию холангиоцитов [29]. Это происходит путем повреждения молекул липоевой кислоты, присутствующей на 2-оксо-кислых дегидрогеназных комплексах, расположенных на внутренней мембране митохондрий [29]. Кроме потери гуморальной толерантности наблюдается повышение уровня аутореактивного кластера дифференцировки: CD4+, CD8+, ПДК-Е2-специфических Т-клеток в печени [29]. Под действием триггерных факторов происходит активация иммунных клеток (включая макрофаги), воздействующих на Т-лимфоциты, которые продуцируют ФНО- α , индуцирующий старение и апоптоз холангиоцитов, а также ИФН- γ , стимулирующий дальнейшее образование цитотоксических Т-лимфоцитов, и ИЛ-4, способствующий активации В-клеток и дальнейшей продукции антител, специфичных для ПДК-Е2.

Одним из возможных патофизиологических механизмов патогенеза ПБХ является гипотеза желчного бикарбонатного (HCO_3^-) зонтика, базирующаяся на данных экспериментальных, клинических и генетических исследований, в основе которой лежит положение о том, что холангиоциты (и гепатоциты) создают защитный апикальный щелочной барьер, стабилизирующий гликокаликс, путем секреции бикарбоната (HCO_3^-) в просвет желчного протока. Этот щелочной барьер сохраняет соли желчных кислот (ЖК) в их полярном, непроницаемом для мембраны состоянии [30, 31].

Желчная секреция при ПБХ нарушается в связи с возникающими дефектами в работе переносчиков и каналов, расположенных на апикальной и базолатеральной мембране холан-

гиоцитов, задействованных в образовании HCO_3^- . Неисправный апикальный бикарбонатный (HCO_3^-)-секреторный аппарат ослабляет щелочной барьер, что приводит к частичному протонированию глицин-конъюгированных (рКа 4) вместо таурин-конъюгированных (рКа 1-2) желчных солей, в результате чего образующиеся глицин-конъюгированные ЖК становятся аполярными и приобретают способность пересекать мембрану холангиоцитов независимо от активности транспортеров солей желчи, тем самым индуцируя апоптоз в холангиоцитах [32].

Разрушающиеся клетки желчных протоков секретируют медиаторы, воздействующие на синусоидальные клетки, среди которых выделяют клетки Ито (звездчатые) — основные клетки, синтезирующие экстрацеллюлярный матрикс в поврежденной печени [33]. В здоровой ткани печени звездчатые клетки находятся в пространстве Диссе и являются основным депо витамина А, участвуют в регуляции фиброгенеза. В результате прогрессирующего хронического повреждения клетки Ито активируются, дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, приобретая сократительные, провоспалительные и профибротические свойства [34]. В последующем это приводит к нарушению взаимодействия фибротических и антифибротических механизмов, избыточному синтезу экстрацеллюлярного матрикса и формированию фиброза печени.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

Диагноз основан на сочетании клинических симптомов, биохимической картины холестаза, сохраняющейся более шести месяцев, и наличии в сыворотке АМА. Ряд антинуклеарных антител (АНА) связаны с ПБХ, из них специфичны для заболевания $\text{gp}210$, $\text{sp}100$, которые необходимо определять в случае отрицательных АМА. Всем пациентам с холестазом и отрицательными АМА следует проводить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. Биопсия печени должна выполняться, когда описанные выше диагностические мероприятия не выявили причину хронического внутрипеченочного холестаза. Биопсия адекватного качества должна содержать не менее 11 порталных полей [14, 34, 35]. Диагноз ПБХ может быть установлен, когда имеются два из следующих трех критериев:

1. биохимические данные холестаза, а именно повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ);
2. наличие АМА- или АНА-специфических антител ($\text{sp}100$, $\text{gp}210$);
3. гистологические признаки невоспалительного деструктивного холангита и разрушения междольковых желчных протоков (уровень доказательства III, сила рекомендаций 1) [14, 34, 35].

ПБХ следует подозревать у всех пациентов с персистирующим синдромом холестаза и такими симптомами, как кожный зуд и усталость (табл. 1).

И еще немаловажное положение: наличие изолированного повышения титра АМА недостаточно для диагностики ПБХ. Европейская ассоциация по изучению болезней печени рекомендует пациентам с нормальными биохимическими показателями цитолиза и холестаза и позитивными АМА ежегодное наблюдение с биохимической оценкой (уровень доказательства III, сила рекомендаций 1).

Более 60% больных при постановке диагноза не имеют клинических проявлений заболевания. Типичные проявления ПБХ:

- усталость;
- кожный зуд;

**Рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (2017)
по диагностике первичного билиарного холангита [14]**

Рекомендации	Уровень доказательства	Сила рекомендаций
Подробный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов с синдромом холестаза	III	1
Ультразвуковое исследование (УЗИ) должно быть первым неинвазивным методом для дифференцировки внутри- и внепеченочного холестаза	III	1
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография должна быть использована у всех пациентов с неуточненным холестазом. ЭндоУЗИ может стать альтернативным методом для оценки холестатического заболевания	III	1
Рассмотреть возможность проведения биопсии печени у пациентов с отрицательными серологическими маркерами при продолжающемся необъяснимом холестазе	III	1
Рассмотреть возможность генетического тестирования на наследственные холестатические синдромы у клинически соответствующих больных	III	1

- остеопороз;
- ксантелазма, ксантомы;
- дефицит витаминов А, D, Е, К;
- инфекции мочевых путей;
- портальная гипертензия;
- гепатоцеллюлярная карцинома.

ПБХ часто ассоциируется с другими аутоиммунными синдромами: тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса, ксерофтальмией, синдромом Шегрена, CREST-синдромом, синдромом Рейно, ревматоидным артритом, целиакией, почечным канальцевым ацидозом. Около 20–40% пациентов имеют одно или несколько из этих сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми являются заболевания щитовидной железы и синдром Шегрена.

ПБХ даже при лечении может оставаться прогрессирующим заболеванием, поэтому у всех больных необходимо оценивать риск прогрессирования болезни до начала терапии, а также через год лечения УДХК с определением потенциальной потребности в применении дополнительных методов (табл. 2).

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

В 70-х годах прошлого века была впервые предложена терапия ПБХ с применением естественных ЖК, в частности УДХК.

Предпосылкой терапевтического подхода к лечению холестаза с использованием УДХ послужило предположение о патогенетическом токсическом влиянии ЖК при холестазе, которое может быть минимизировано заменой их на менее токсичные, что окажет гепатопротективный эффект, замедляя прогрессирование заболевания.

Урсодезоксихолевая кислота

До последнего времени единственным лекарственным препаратом, используемым в лечении ПБХ, являлась УДХК. УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки — препарат первой линии во всех случаях ПБХ и обычно применяется всю жизнь (уровень доказательства I, сила рекомендаций 1) [14].

УДХК — третичная ЖК, синтезируется из 7-кетолитохоловой кислоты, образующейся в результате бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. В силу своей

Рекомендации по стратификации рисков прогрессирования первичного билиарного холангита [14]

Рекомендации	Уровень доказательства	Сила рекомендаций
Определение групп пациентов, имеющих высокий риск осложнений, цирроз печени с неадекватным биохимическим ответом на терапию	II-2	1
Активное определение таких сильных факторов риска неадекватного биохимического ответа, как ранний возраст (< 45 лет) и продвинутая стадия заболевания	III	1
Оценка у всех пациентов стадии заболевания с использованием комбинации неинвазивных тестов (эластографии, определения уровней билирубина, ЩФ, АСТ, альбумина, количества тромбоцитов) в начале исследования и во время наблюдения	III	1
Повышение уровней общего билирубина и ЩФ может рассматриваться как суррогатный маркер исхода у пациентов с ПБХ. Рутинные биохимические и гематологические показатели крови помогают в стратификации индивидуального риска прогрессирования ПБХ	II-2	1
Выживаемость пациентов на ранней стадии с уровнем ЩФ < 1,5 ВГН и нормальным содержанием билирубина без трансплантации печени через год от начала терапии урсодезоксихолевой кислотой не отличается от таковой в контрольной здоровой популяции	III	1

Примечание. Здесь и в таблице 3: АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ПБХ — первичный билиарный холангит, ЩФ — щелочная фосфатаза.

высокой гидрофильности и слабого мицеллообразования УДХК практически не токсична. Около 50–70% препарата выводится с желчью в виде литохолевой кислоты, до которой УДХК расщепляется и дегидроокисляется в кишечнике. УДХК воздействует на основные звенья патогенеза ПБХ по нескольким направлениям [36, 37].

Первое — защищает холангициты от токсического воздействия гидрофобных ЖК:

- за счет вытеснения пула токсичных гидрофобных ЖК при помощи конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- за счет стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой а-протеинкиназы, что приводит к уменьшению концентрации гидрофобных ЖК;
- за счет усиления билиарной секреции с целью предотвращения задержки в гепатоцитах гидрофобных ЖК и других токсических веществ.

Второе — обладает антиапоптотическим эффектом (снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий и блокирующее активацию каспаз и апоптоз холангицитов) [37].

Третье — оказывает иммуномодулирующий эффект: уменьшает экспрессию молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, продукцию провоспалительных цитокинов, взаимодействие с ядерными рецепторами глюкокортикоидов [36].

УДХК имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами и может взаимодействовать с ядерными рецепторами глюкокортикоидов, влияя на их активность, имитируя в какой-то мере действие глюкокортикоидных гормонов [36]. Ядерные рецепторы стероидов представляют собой активируемые лигандом транскрипционные факторы и играют важную роль в целом ряде физиологических процессов, включая реакции на гормоны и апоптоз. Доказано, что УДХК может подавлять зависимую от нуклеарного фактора κВ транскрипцию. Эти данные объясняют клинические наблюдения, в которых внезапное прекращение поступления УДХК приводило к результатам, сходным с синдромом отмены стероидных гормонов с повышением уровня сывороточного билирубина и активности трансаминаз, а при повторном назначении УДХК — к исчезновению этих явлений [37].

В реальной клинической практике нередко наблюдается неполный ответ на проводимую терапию препаратами УДХК, около трети пациентов не отвечают адекватно на терапию [14].

Разработан целый ряд критериев оптимального ответа на лечение УДХК. Наиболее широко известны Барселонские и Парижские критерии, а также ряд других (табл. 3).

По нашим данным наблюдения за пациентами с ПБХ, проведенного в Московском клиническом научно-практическом центре им А.С. Логинова в 2017–2018 гг., из 247 больных, получавших УДХК, у 47% не был достигнут полный клинический ответ ни по Торонтовским, ни по Парижским критериям II.

Ограниченная эффективность УДХК у трети больных ПБХ требует разработки новых терапевтических подходов.

В настоящее время проводится целый ряд клинических исследований препаратов. Наиболее изучены лекарственные средства, действие которых направлено на снижение токсического воздействия ЖК, ограничение холестатического повреждения печени при ПБХ. По механизму действия выделяют препараты:

- способствующие увеличению скорости выведения желчи (УДХК и поУДХК);
- подавляющие скорость синтеза ЖК: агонисты фарнезодного X-рецептора (farnesoid X-activated receptor, FXR) — 21-обетихолевая кислота (21-ОК);
- ингибирующие обратный захват ЖК в кишечнике (Ileal bile acid transporter, IBAT).

Несмотря на то что ЖК не являются основными иницирующими факторами в патогенезе ПСХ, их воздействие может способствовать прогрессированию болезни и наоборот: снижение повреждающего влияния ЖК приводит к положительным результатам [38].

Апикальная поверхность гепатоцита, в норме резистентная к токсическому, детергентному воздействию ЖК, может терять эти свойства под влиянием иммуноопосредованных воздействий.

Потенциальным повреждающим эффектом могут обладать такие элементы желчи, как холестеролы, цитокины, измененные липиды и протеины.

С другой стороны, снижение резистентности мембран или разрушение пластинки, объединяющей эпителиальные клетки, способно повысить чувствительность к повреждаю-

Таблица 3

Критерии оценки ответа на терапию урсодезоксихолевой кислотой [14]

Критерии	Время (месяцы)	Недостаточный ответ на терапию
Барселонские	12	Снижение уровня ЩФ ≤ 40% и ЩФ ≥ 1 ВГН
Парижские I	12	ЩФ ≥ 3 ВГН, или АСТ ≥ 2 ВГН, или билирубин > 1 мг/дл
Роттердамские	12	Билирубин ≥ 1 ВГН и/или альбумин < 1 ВГН
Торонтовские	24	ЩФ > 1,67 ВГН
Парижские II	12	ЩФ ≥ 1,5 ВГН, или АСТ ≥ 1,5 ВГН, или билирубин > 1 мг/дл
Система непрерывной оценки	Время (месяцы)	Параметры
Консорциум Великобритании по ПБХ	12	Через 12 месяцев лечения: общий билирубин, ЩФ и АСТ (или аланинаминотрансфераза). В начале терапии: альбумин и тромбоциты
Глобальная исследовательская группа по изучению ПБХ	12	Через 12 месяцев лечения: общий билирубин, ЩФ, альбумин и тромбоциты. В начале терапии: возраст

щему воздействию даже нормальной, неизменной желчи. Поэтому возможно успешно использовать такие методы терапевтического воздействия, как протекция клеток усилением оттока желчи с целью «промывания» желчных протоков, повышение образования смешанных мицелл, а также pH желчи путем изменения бикарбонатной, фосфолипидной и желчнокислотной секреции.

21-ОК — первый в своем классе агонист FXR (фарнезол — промежуточный продукт синтеза холестерина), который недавно был рассмотрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения ПБХ, одобрено применение 21-ОК для терапии взрослых пациентов с ПБХ. Рекомендован пероральный прием препарата в составе комплексной терапии с УДХК (в случае отсутствия адекватного ответа у пациента на монотерапию УДХК) или в качестве средства монотерапии (при непереносимости УДХК) с начальной дозой 5 мг и титрованием до 10 мг через 6 месяцев (уровень доказательства I, сила рекомендаций 2) [14].

Патогенетический эффект 21-ОК направлен на подавление скорости синтеза ЖК за счет стимуляции FXR. Безопасность и эффективность 21-ОК продемонстрированы в клинических исследованиях. В 3 фазу двойного слепого плацебо-контролируемого исследования POISE были рандомизированы 216 пациентов с неполным ответом на прием УДХК или развитием на нее нежелательных лекарственных реакций. Показано, что 21-ОК, назначаемая совместно с УДХК или в качестве средства монотерапии на 12 месяцев, у больных ПБХ значительно снижает уровни ЩФ и общего билирубина по сравнению с плацебо. В качестве наиболее рас-

пространенных побочных эффектов, связанных с приемом препарата, отмечены кожный зуд, усталость, боль в животе и суставах, головокружение, запоры [14, 39].

Кроме того, в настоящее время идут клинические исследования препаратов, которые достаточно условно подразделяются по патогенетической направленности на иммуномодуляторы, модуляторы кишечной микробиоты, антифибротические/фибролизирующие препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема первичного билиарного холангита (ПБХ) за последние 200 лет не раз меняла свои очертания: от полного непонимания и безнадежности, когда средняя продолжительность жизни больного ПБХ составляла 8 лет, и заболевание сопровождалось нестерпимым кожным зудом, суицидальными мыслями и исходом в декомпенсированный цирроз печени, до радужного осмысления полной победы над этим недугом с появлением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Действительно, раннее назначение УДХК кардинально изменило клиническую картину ПБХ. Мягкое течение заболевания существенно улучшило качество и продолжительность жизни пациентов с ПБХ.

Тем не менее значительное количество больных резистентно к УДХК. Разработка новых препаратов, позволяющих проводить таргетную терапию, и терапевтических стратегий, направленных на ингибирование или изменение определенных молекул или межмолекулярных взаимодействий, занимающих ключевые позиции в патогенезе ПБХ, позволит окончательно решить проблему и у этой трудной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Addison T., Gull W. On a certain affection of the skin, Vitiligo idea — a plana, β tuberosa. With remarks and plates. *Guys Hosp. Rep.* 1851; 7: 265–76.
- Hanot V.C. Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique due foie (cirrhose hypertrophique avec ictère chronique). Thèse de Paris. 1875. Nr. 465.
- Siegmund H. Selbständige intrahepatische cholangitis. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 1931; 87: 425–36. *Hepatology.* 2003; 37(1). Reuben 227.
- MacMahon H.E., Tannhauser S.J. Xanthomatous biliary cirrhosis (a clinical syndrome). *Ann. Intern. Med.* 1949; 30(1): 121–79.
- Rubin E., Schaffner F., Popper H. Primary biliary cirrhosis: chronic non-suppurative cholangitis. *Am. J. Pathol.* 1965; 46: 387–407.
- Ahrens E.H.Jr., Payne M.A., Kunkel H.G., Eisenmenger W.J., Blondheim S.H. Primary biliary cirrhosis. *Medicine.* 1950; 29(4): 299–364.
- Sherlock S. Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology.* 1959; 37 :574–86.
- Walker J.G., Doniach D., Roitt I.M., Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 1965; 1(7390): 827–31.
- Doniach D., Roitt I.M. Human organ specific autoimmunity: personal memories. *Autoimmunity.* 1988; 1(1): 11–13.
- Berg P.A., Doniach D., Roitt I.M. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. *J. Exp. Med.* 1967; 126(2): 277–90.
- Bassendine M.F., Fussey S.P., Mutimer D.J., James O.F., Yeaman S.J. Identification and characterization of four M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 1989; 9(2): 124–31. DOI: 10.1055/s-2008-1040503
- Jepsen P., Grønbaek L., Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig. Dis.* 2015; 33(suppl.2): S2–12. DOI: 10.1159/000440705
- Boonstra K., Kunst A.E., Stadhouders P.H., Tuynman H.A., Poen A.C., van Nieuwkerk K.M. et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int.* 2014; 34(6): e31–8. DOI: 10.1111/liv.12434
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J. Hepatol.* 2017; 67(10): 145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Griffiths L., Dyson J.K., Jones D.E. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2014; 34(3): 318–28. DOI: 10.1055/s-0034-1383730
- Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., Meurisse S., Chazouillères O., Poupon R. et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017; 65(1): 152–63. DOI: 10.1002/hep.28859
- Hirschfield G.M., Liu X., Xu C., Lu Y., Xie G., Lu Y. et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(24): 2544–55. DOI: 10.1056/NEJMoa0810440
- Gulamhusein A.F., Brian D. Juran B.S., Lazaridis K.N. Genome-Wide Association Studies in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2015; 35(4): 392–401. DOI: 10.1055/s-0035-1567831
- Selmi C., Gershwin M.E. Chronic autoimmune epithelitis in Sjögren's syndrome and primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Rheumatol. Ther.* 2017; 4(2): 263–79. DOI: 10.1007/s40744-017-0074-2
- Zhu Y., Ma X., Tang X., Hua B. Liver damage in primary biliary cirrhosis and accompanied by primary Sjögren's syndrome: a retrospective pilot study. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016; 41(2): 182–7. DOI: 10.5114/ceji.2016.60993
- Leung P.S., Choi J., Yang G., Woo E., Kenny T.P., Gershwin M.E. A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16(6): 697–705. DOI: 10.1586/14737159.2016.1164038
- Marzorati S., Invernizzi P., Lleo A. Making sense of autoantibodies in cholestatic liver diseases. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20(1): 33–46. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.003

23. Selmi C., Mayo M., Bach N., Ishibashi H., Invernizzi P., Gish R.G. et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*. 2004; 127(2): 485–92.
24. Tsuneyama K., Baba H., Morimoto Y., Tsunematsu T., Ogawa H. Primary biliary cholangitis: its pathological characteristics and immunopathological mechanisms. *J. Med. Invest.* 2017; 64(1.2): 7–13. DOI: 10.2152/jmi.64.7
25. Cainap C., Qin S., Huang W.T., Chung I.J., Pan H., Cheng Y. et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 33(2): 172–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298
26. Tanaka T., Zhang W., Sun Y., Shuai Z., Chida A.S., Kenny T.P. et al. Autoreactive monoclonal antibodies from patients with primary biliary cholangitis recognize environmental xenobiotics. *Hepatology*. 2017; 66(3): 885–95. DOI: 10.1002/hep.29245
27. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K. et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39(5): e57–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.08.001
28. Selmi C., Bowlus C.L., Gershwin M.E., Coppel R.L. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011; 377(9777): 1600–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61965-4
29. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. Evolution of our understanding of PBC. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 3–9. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.008
30. van Niekerk J., Kersten R., Beuers U. Role of bile acids and the biliary HCO₃-umbrella in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(3): 457–79. DOI: 10.1016/j.cld.2018.03.013
31. Maillette de Buy Wenniger L.J., Hohenester S., Maroni L., van Vliet S.J., Oude Elferink R.P., Beuers U. The cholangiocyte glycocalyx stabilizes the 'biliary HCO₃ umbrella': an integrated line of defense against toxic bile acids. *Dig. Dis* 2015; 33(3): 397–407. DOI: 10.1159/000371864
32. Sasaki M., Miyakoshi M., Sato Y., Nakanuma Y. Increased expression of mitochondrial proteins associated with autophagy in biliary epithelial lesions in primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33(2): 312–20. DOI: 10.1111/liv.12049
33. Hou W., Syn W.K. Role of metabolism in hepatic stellate cell activation and fibrogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 150. DOI: 10.3389/fcell.2018.00150
34. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J.; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50(1): 291–308. DOI: 10.1002/hep.22906
35. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., Chapman M.H., Collier J., Hübscher S. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018; 67: 1568–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315259
36. Takigawa T., Miyazaki H., Kinoshita M., Kawarabayashi N., Nishiyama K., Hatsuse K. et al. Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013; 305(6): G427–38. DOI: 10.1152/ajpgi.00205.2012
37. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., Basiglio C.L., Croceni F.A., Sánchez Pozzi E.J. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin. Sci. (Lond)*. 2011; 121(12): 523–44. DOI: 10.1042/CS20110184
38. Karlsen T.H., Vesterhus M., Boberg K.M. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(3): 282–301. DOI: 10.1111/apt.12581
39. Nevens A., Andreone P., Mazzella G., Strasser S.I., Bowlus C., Invernizzi P. et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(7): 631–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840 



Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт)

П.Л. Щербаков^{1, 2}, Н.Д. Белова³, Э.В. Генерозов³, Е.С. Жгун³, О.И. Иванова³, Е.Н. Ильина³, Т.Н. Калачнюк³, А.В. Павленко³, В.В. Подгорский³, А.И. Манолов³, Р.И. Маторин³, Е.И. Олехнович³, М.Ю. Щербакова⁴

¹ Медицинская академия АО «ГК «Медси», г. Москва

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Цель исследования: показать эффективность трансплантации микробиоты кишечника при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Дизайн: открытое несравнительное исследование.

Материалы и методы. После первичной идентификации и типирования состава микрофлоры кишечника с использованием микробиологических, генетических и метаболомных методов субстрат микробиоты, предварительно забранной у подготовленных здоровых доноров, вводили 30 больным различными заболеваниями ЖКТ (псевдомембранозным клостридийным колитом, язвенным колитом, болезнью Крона, синдромом раздраженного кишечника, синдромом хронической усталости).

Эффективность процедуры определяли по динамике клинической картины, общеклинических лабораторных показателей и путем сравнения состояния микробиоты до пересадки и в минимум трех реперных точках — через 2 недели, 1 и 3 месяца после трансплантации, с использованием микробиологических и метагеномных методов.

Результаты. У всех пациентов с антибиотико-ассоциированным *Clostridium difficile*-колитом после однократной процедуры наступали ремиссия и восстановление нормальной микрофлоры. Больным с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне базовой терапии проводилось от 1 до 2 процедур (в зависимости от степени выраженности процесса) с положительным эффектом у всех (наступление ремиссии, возможность снижения доз принимаемых препаратов).

Заключение. Опыт проведения трансплантации фекальных масс при различных патологических состояниях пищеварительного тракта показал ее перспективность, огромный терапевтический потенциал в отношении таких заболеваний, как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, функциональные заболевания ЖКТ, метаболические нарушения. Эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации оказалась выше по сравнению с таковой ректального введения или использования лиофилизированного материала в капсулах.

Ключевые слова: микробиота, желудочно-кишечный тракт, микрофлора кишечника, трансплантация фекальной микрофлоры, эндоскопия, гастроэнтерология, язвенный колит, болезнь Крона, *Clostridium difficile*.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Щербаков П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В., Жгун Е.С., Иванова О.И., Ильина Е.Н., Калачнюк Т.Н., Павленко А.В., Подгорский В.В., Манолов А.И., Маторин Р.И., Олехнович Е.И., Щербакова М.Ю. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт) // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46



Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience)

P.L. Scherbakov^{1, 2}, N.D. Belova³, E.V. Generozov³, E.S. Zhgun³, O.I. Ivanova³, E.N. Ilyina³, T.N. Kalachnyuk³, A.V. Pavlenko³, V.V. Podgorskiy³, A.I. Manolov³, R.I. Matorin³, E.I. Olekhovich³, M.Yu. Scherbakova⁴

¹ GC Medsi Medical Academy (JSC); 16 Krasnaya Presnya, Moscow, Russian Federation 123242

² M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute; 61/2-1 Schepkin Str., Moscow, Russian Federation 129110

³ Federal Scientific and Clinical Centre of Physical and Chemical Medicine; 1A Malaya Pirogovskaya, Moscow, Russian Federation 119435

⁴ People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay, Moscow, Russian Federation 117198

Study Objective: To demonstrate the efficiency of faecal microbiota transplantation in various GIT conditions.

Study Design: Open single-arm study.

Materials and Methods: Following primary identification and typing of gut flora composition using microbiological, genetic and metabolomic methods, microbiota substrate pre-sampled from prepared healthy donors was administered to 30 patients with various GIT conditions (pseudomembranous *Clostridium* colitis, Colitis ulcerosa, Grohn's disease, irritable bowel syndrome, chronic fatigue syndrome).

Белова Наталья Дмитриевна — аналитик ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. E-mail: natalia2484@gmail.com

Генерозов Эдуард Викторович — к. б. н., заведующий лабораторией генетики человека ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 9986-7842. E-mail: generozov@gmail.com (Окончание на с. 41.)

The efficiency of the procedure was determined on the basis of the clinical presentation, lab test results and comparison of microbiota condition prior to transplantation and at least at three points after transplantation – in 2 weeks, 1 and 3 months, using microbiological and metagenomic methods.

Study Results: Following one procedure, all patients with antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis had remission and their normal microflora recovered. Patients with inflammatory GIT conditions had 1 to 2 procedures (depending on the process severity) in addition to their basic therapy, and the positive effect was recorded in all patients (remission, possible drug dose reduction).

Conclusion: Faecal transplantation in various pathological GIT conditions demonstrated its perspective and huge therapeutic potential for Colitis ulcerosa, Grohn's disease, *C. difficile*-associated colitis, functional GIT conditions, metabolic disorders. The efficiency of endoscopic oral transplantation was higher as compared to rectal administration or lyophilized material in capsules.

Keywords: microbiota, gastrointestinal tract, gut flora, faecal microflora transplantation, endoscopy, gastroenterology, Colitis ulcerosa, Grohn's disease, *Clostridium difficile*.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Scherbakov P.L., Belova N.D., Generozov E.V., Zhgun E.S., Ivanova O.I., Ilyina E.N., Kalachnyuk T.N., Pavlenko A.V., Podgorskiy V.V., Manolov A.I., Matorin R.I., Olekhovich E.I., Scherbakova M.Yu. Faecal Transplant in GIT Treatment (Pilot Clinical Experience). Doctor.Ru. 2019; 3(158): 40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46

Микроэкологическое сообщество ЖКТ человека прошло огромный эволюционный путь филогенетического развития, прежде чем сформировался современный пул микроорганизмов, обитающих в просвете пищеварительного канала и называемых микробиотой кишечника. И.И. Мечников в конце XIX века обратил внимание на значение микробной флоры в функционировании организма в целом и пищеварительной системы в частности, а свои рассуждения о значении сообщества микробов, обитающих в ЖКТ, и их влиянии на организм человека он опубликовал в своем фундаментальном труде в 1907 году [1]. В 1908 году им же был опубликован научный труд, посвященный значению болгарской палочки, открытой Стаменом Григоровым [2]. Эти публикации, пожалуй, можно считать первыми научными работами, посвященными изучению микробиоты кишечника и ее значению для жизни человека. С этого момента прошло немало времени, и многие ученые исследовали процессы взаимодействия микроорганизмов, обитающих в кишечнике, и собственно слизистой оболочки. Этому достаточно сложному взаимоотношению посвящено немало научных работ [3–6].

В настоящее время всю микрофлору кишечника можно условно разделить на три группы: основная флора, среди которой наибольший интерес представляют бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. brevis*, *B. longum*, *B. adolescentis*

и др.) и лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. lactis* и др.), сопутствующая флора, представленная в основном кишечными палочками с типичными биологическими свойствами и энтерококками (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), и остаточная флора, которая включает условно-патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий: клебсиеллы, цитробактеры, протеи и др., стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*) и дрожжеподобные грибы.

Одна из основных функций нормальной микрофлоры — защитная, так как бактерии-симбионты человека обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Участие нормальной микрофлоры кишечника в обменных процессах организма человека определяется, с одной стороны, утилизацией кишечными микроорганизмами непереваренных пищевых соединений и инактивацией биологически активных веществ, выделяющихся с пищеварительными соками, а с другой — синтезом витаминов, различных биологически активных соединений: эстрогенов, промазина, морфина, колхицина, диэтилбестрена, дигоксина и др. Присутствие микробных ассоциаций в кишечнике определяет состояние синтетической функции печеночных клеток.

Велика роль отдельных видов микроорганизмов, так называемой симбионтной флоры, благоприятно воздействующей

- Жгун Елена Сергеевна — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 7696-5117. E-mail: al.androva@gmail.com
- Иванова Ольга Ивановна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 143001, Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. E-mail: olgaianova-75@yandex.ru
- Ильина Елена Николаевна — д. б. н., профессор РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 6720-8230. E-mail: ilinaen@gmail.com
- Калачнюк Татьяна Николаевна — заведующая отделением гастроэнтерологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 143001, Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. E-mail: ktn-25@mail.ru
- Манолов Александр Иванович — младший научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 9922-3621. E-mail: paraslonic@gmail.com
- Маторин Роман Игоревич — врач-эндоскопист ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 143001, Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. E-mail: matorinroman@gmail.com
- Олеkhovich Евгений Иванович — научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 4366-8269. E-mail: jeniaole@mail.ru
- Павленко Александр Владимирович — научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 4495-6259. E-mail: ravav@mail.ru
- Подгорский Виктор Викторович — научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А. eLIBRARY.RU SPIN: 7181-7002. E-mail: jeniaole@mail.ru
- Щербakov Петр Леонидович — профессор кафедры гастроэнтерологии Медицинской академии АО «ГК «Медси», профессор кафедры гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МНИКИ им М.Ф. Владимирского»; д. м. н., профессор. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1297-7933. E-mail: shcherbakov.pl@medsigroup.ru
- Щербakova Марина Юрьевна — профессор кафедры детской кардиологии факультета последипломного образования ФGAOУ ВО РUDН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5790-3591. E-mail: shcherbakova732@gmail.com
- (Окончание. Начало см. на с. 40.)

на эпителий кишечника и на макроорганизм в целом. Так, например, бифидобактерии образуют в процессе своей жизнедеятельности молочную, уксусную, муравьиную и янтарную кислоты, что снижает pH среды кишечника и препятствует колонизации его посторонними микроорганизмами, попавшими извне. Лактобациллы в процессе брожения молочной кислоты образуют антибиотические вещества — лактолин, лактоцидин, ацидофилин. Полноценная кишечная палочка способна к синтезу колицинов и микроцинов — специфических белков, обладающих антибактериальной активностью. Таким образом, представители основной и сопутствующей микрофлоры кишечника тормозят рост и размножение гнилостных и патогенных микроорганизмов [4–9].

Еще одной из важнейших функций микрофлоры организма человека является участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Показано, что в результате антигенной стимуляции аутофлорой иммунной системы в организме человека создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов [10].

Все эти функции микроорганизмов кишечника известны уже более 100 лет, и ученые проводили исследования особенностей и механизмов осуществления этих функций.

Однако еще одно свойство микробиоты в настоящее время менее изучено, но не менее важно — это обеспечение жизнедеятельности эпителиального покрова кишечника. Известно, что энтероциты кишечника, основная функция которых — всасывать питательные вещества из просвета кишки, не получают полноценное питание через базальную мембрану. Это объясняется тем, что процессы инфузии в клетках эпителия кишечника протекают только в одну сторону — от верхушки энтероцитов к базальной мембране, а не наоборот. Вот и приходится энтероцитам «добывать пропитание» для себя также из просвета кишки.

Указанная питательная субстанция для клеток эпителия, называемая бутиратом, состоит из различных продуктов жизнедеятельности симбиотной флоры, обитающей в просвете кишки, которая представляет собой смесь короткоцепочечных жирных и летучих кислот, моносахаров и липидов.

При подавлении симбиотной флоры условно-патогенными и патогенными бактериями выработка бутирата снижается или прекращается вовсе, энтероциты в состоянии дефицита питания атрофируются и процессы пищеварения нарушаются.

Таким образом, нормальная микрофлора с ее специфическими функциями — защитной, обменной и иммуноиндуцирующей, питательной — определяет микробную экологию пищеварительного тракта и участвует в поддержании гомеостаза макроорганизма. Нарушения состава и количественного соотношения в микробиоценозе кишечника возникают от разнообразных причин: характера питания, возраста, проведения антибактериальной, гормональной или лучевой терапии, наличия хронических заболеваний ЖКТ, измененной иммунобиологической реактивности организма и состояния окружающей среды. Они наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинко-физиологическом статусе организма.

Эти изменения нормальной микрофлоры получили название дисбактериоза, или дисбиоза, который со временем проявляет себя клиническими местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые отягощают течение различных заболеваний и затрудняют их лечение. Преобладание роста каких-либо представителей микробной флоры кишечника, происходящее в силу перечисленных выше обстоя-

тельств, получило название синдрома избыточного бактериального роста и является вариантом дисбактериоза [11].

Одно из наиболее грозных проявлений дисбактериоза — нарушение микробиоты кишечника, при котором рост практически всех симбиотных микроорганизмов подавляется за счет роста какого-либо одного патогенного микроорганизма с развитием выраженного инфекционного процесса. Яркий пример тому — *Vibrio cholerae* — холерный вибрион, ставший причиной 7 крупнейших пандемий, последняя из которых закончилась в середине XX века, а последняя эпидемия произошла в 2010 году на Гаити и унесла жизни более 9700 человек [12].

Другим не менее опасным микроорганизмом является *Clostridium difficile* — грамположительная спорообразующая анаэробная бактерия. Впервые она была изолирована из фекалий здоровых детей в 1935 году. Свое видовое название получила за сложность культивирования.

Данный микроорганизм может встречаться у здоровых людей (колонизирует примерно 3% здорового населения). Интересно, что у детей эта клостридия встречается довольно часто. Колонизация происходит в первую неделю жизни. Согласно результатам исследования 2010 года, 37% младенцев в возрасте до месяца и 30% детей в возрасте до 6 месяцев колонизированы *C. difficile* [13]. К трем годам встречаемость ее у детей падает до взрослых показателей (1–3%).

Только в 1970 году были определены патогенные свойства этого микроорганизма. Факторами вирулентности являются токсины А и В, а также белок, угнетающий перистальтику кишечника. Токсин В (цитотоксин) способствует раскрытию межклеточных плотных соединений (tight junctions) эпителия кишечника, что приводит к повышению проницаемости сосудов и, как следствие, к кровоизлияниям. Токсин А (энтеротоксин) вызывает диарею путем повреждения клеток кишечника [14]. При этом у младенцев в течение первых месяцев жизни на присутствие клостридии в организме не возникает никаких негативных реакций. Предполагается, что это происходит из-за отсутствия соответствующих токсинам рецепторов в клетках эпителия. Диарея, в свою очередь, становится эффективным способом распространения спор микроорганизма. Инфицирование токсигенными штаммами *C. difficile* может привести к развитию тяжелого энтероколита, называемого псевдомембранозным.

Основным способом лечения клостридиальной инфекции и вызванного ей псевдомембранозного колита является применение антибиотиков: макролидов (кларитромицин и др.) и модифицированных пенициллинов (ванкомицин и др.). Недостатки этого метода лечения: повышение вероятности появления устойчивых к антибиотикам штаммов (что и наблюдается в настоящее время) и большая вероятность рецидивов, связанная с дисбалансом микробного сообщества в ЖКТ.

Значительный фактор риска при развитии клостридиальной инфекции — употребление антибиотиков. Это связано с тем, что *C. difficile* обладает высокой степенью устойчивости к антибиотикам и может колонизировать высвобождающиеся при антибиотикотерапии биологические ниши. Стоит учесть и тот факт, что *C. difficile* не очень требовательна к ресурсам и способна обходиться без симбиотического взаимодействия с другими бактериями, хотя механизм такого взаимодействия существует. Известно, что *Bacteroides thetaiotaomicron* может отщеплять свободную сиаловую кислоту из гликопротеинов кишечника, но не способен ее утилизировать. При этом сиаловая кислота может быть

нутриентом для *C. difficile*. Поскольку *B. thetaiotaomicron*, как и *C. difficile*, обладает повышенной устойчивостью к антибиотикам, действуя совместно, эти организмы получают преимущество в росте при воздействии антибиотиков [15].

Связь формирования микробиоты в ходе жизни у детей с исчезновением *C. difficile* и повышение вероятности инфицирования вследствие нарушения в микробном сообществе, вызванного приемом антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, иммуносупрессорных препаратов, а также ряд других наблюдений свидетельствуют в пользу того, что нормальная микрофлора здоровых людей препятствует приживанию и распространению *C. difficile*. Нормализация микрофлоры, таким образом, будет оптимальным воздействием, направленным не только на излечение от клостридиальной инфекции, но и на уменьшение риска последующих рецидивов. Одним из многообещающих способов нормализации микрофлоры в настоящее время является процедура трансплантации фекальных масс (ТФМ). ТФМ подразумевает пересадку гомогенизированных и отфильтрованных от фракций крупного размера фекальных масс от донора в ЖКТ реципиента.

Употребление фекалий широко распространено в животном мире, но, как правило, табуируется в современном человеческом обществе. В то же время существуют свидетельства того, что уже в IV веке нашей эры в Китае фекалии применялись для лечения пищевых отравлений и сильной диареи. Выдающийся китайский врач XVI века Ли Ши Чжэнь в фундаментальном трактате *Ben cao Gang tu* описал применение разбавленных фекальных масс, называемых также желтым или золотым супом, для лечения заболеваний ЖКТ (1593). Этот метод долго оставался прерогативой только высокопоставленных мандаринов в Поднебесной империи. Однако после путешествия средневековых исследователей в Китай Кристиан Франц Пауллин выпустил в 1696 году книгу *Heilsame Dreck-Apotheke*, в которой впервые описал способ лечения диареи с помощью фекальной трансплантации [16]. Но подобный метод не прижился в Европе и сохранился только для лечения диареи в ветеринарии.

В XX веке в связи с все возрастающей распространенностью различных заболеваний кишечника и падающей эффективностью противомикробной терапии данный метод вновь обрел актуальность. В 1958 году появилась первая научная публикация [17], в которой описывалось применение ТФМ в случае псевдомембранозного колита. У всех четырех пациентов, у которых был опробован данный метод, наступило быстрое выздоровление. В 2003 году исследование эффективности ТФМ, проведенное на 18 пациентах, показало эффективность в случае антибиотикорезистентной клостридиальной инфекции около 90%. [18]. В 2013 году Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило процедуру ТФМ при псевдомембранозном колите, вызванном клостридиальной ванкомицин-устойчивой инфекцией [19].

Практически все исследователи отмечают быстрый эффект от ТФМ. А молекулярные методы исследования позволили наблюдать также и нормализацию микробного сообщества в течение первых дней (1–3) после процедуры [20].

В недавнем метаанализе эффективности ТФМ при клостридиальной инфекции, проведенном на основе 37 независимых исследований, выявлено, что эффективность данного метода выше, чем у терапии антибиотиками (ванкомицином). Показано, что предпочтительным способом доставки трансплантата является доставка через верхние отделы ЖКТ.

При таком способе эффективность была выше: 95% против 88% в случае доставки при помощи колоноскопии, а также ниже количество осложнений. Разницы в действенности применения замороженного и свежего стула не было [21].

При изучении эффективности ТФМ при клостридиальной инфекции с сопутствующими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), такими как болезнь Крона или язвенный колит, не обнаружены отличия от группы больных без сопутствующих ВЗК. Это исследование позволяет рассматривать ТФМ как важный метод лечения пациентов с ВЗК, имеющих осложнение в виде клостридиальной инфекции [22].

Эффективной оказалась данная процедура и у людей с иммунной недостаточностью. Согласно результатам работы С.Р. Kelly и соавт. (2014), эффективность однократной пересадки фекальных масс составила 78%. После проведения повторной процедуры она достигла 89% [23].

Следует отметить, что исследования эффективности ТФМ редко бывают контролируруемыми. Одним из возможных способов контроля является пересадка фекальных масс, полученных не от здорового донора, а от самого пациента — так называемая аутологичная пересадка. Такой контроль был использован в работе С.Р. Kelly и соавт. 2016 года. Исследование проводилось на 46 пациентах, у которых диагностировали 3 или более рецидивов *C. difficile*-инфекции, прошедших полный курс лечения ванкомицином. В качестве метода воздействия применялась ТФМ с помощью донорского стула (гетерологичная) или с помощью стула пациента (аутологичная). ТФМ осуществляли во время колоноскопии.

Статистический анализ данных всех рандомизированных пациентов показал, что 20 из 22 (90,9%) в группе донорской ТФМ достигли клинического излечения против 15 из 24 (62,5%) больных в группе аутологичной ТФМ. Девять пациентов, у которых после аутологичной ТФМ развилась рецидивирующая *C. difficile*-инфекция, излечились после последующей ТФМ от здорового донора [24].

В настоящее время существует несколько способов доставки биоматериала. В зависимости от нозологической единицы и поставленных клинических задач процедура может быть однократной или многократной. Пути доставки фекального материала делятся на 4 группы:

- 1) желудочная доставка (через назогастральный зонд или перкутанную гатростому);
- 2) энтеральная доставка (через назоудоенальный или назоюнональный зонд; с помощью эндоскопии; капсульная ТФМ с лиофилизированным биоматериалом);
- 3) доставка в правые отделы толстой кишки (при помощи колоноскопии);
- 4) доставка в левые отделы толстой кишки (при помощи ретенционных клизм).

Цель данного исследования: показать эффективность трансплантации микробиоты кишечника при различных заболеваниях ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2016 по 2018 год на базе эндоскопического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России 30 больным была осуществлена ТФМ, из них 18 — в 2016 и 12 — в 2017 году.

Все процедуры проводились на основании решения локального этического комитета. Все пациенты были проинформированы о проводимой терапии и подписали информированное согласие на участие. В большинстве стран

Европы, где используется ТФМ, микробиота относится к биологически активным добавкам и не требует специальной регистрации.

Для того чтобы произвести фекальную трансплантацию, необходимо предварительно подготовить биоматериал. Существует несколько рекомендаций по его забору. В нашей клинике был отработан метод подготовки биоматериала у доноров. Как правило, его пересадка ведется по гендерному типу — от доноров мужского пола пересадку делают мужчинам и наоборот. Возможна (и мы это осуществляли) родственная пересадка больным от здоровых доноров-родственников.

Самое важное слово в предыдущей фразе — **здоровый**. Мы проводили достаточно строгий отбор доноров первичной микробной флоры. Требования к донорам:

- возраст от 18 до 50 лет, но на практике доноры были в возрасте 21–34 лет;
- ИМТ донора — 18,5–24,99 кг/м²;
- нормальный ежедневный стул в течение 3 недель (4–6-й класс по Бристольской шкале);
- отсутствие в анамнезе ВЗК и онкологических заболеваний органов ЖКТ, хронических инфекционных, аутоиммунных, атопических заболеваний или каких-либо аллергических проявлений;
- отсутствие признаков метаболического синдрома;
- отказ от приема антибиотиков в течение последних 6 месяцев до сдачи кала;
- отказ от приема наркотических и психотропных средств, ядовитых и сильнодействующих веществ, гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев;
- отказ от употребления алкоголя, табакокурения в течение минимум 3 недель;
- отказ от нанесения татуировок, татуажа, пирсинга и пр. в течение последних 6 месяцев.

Если доноры отвечали всем этим требованиям, то забор материала производился следующим образом. После утреннего туалета и опорожнения кишечника (конечный «мертвый» кал не используется) донор принимал 1 л раствора полиэтиленгликоля. При позыве на дефекацию получаемый материал собирался, очищался от крупных фрагментов (при наличии), гомогенизировался, смешивался с глицерином и замораживался при –70°C, если только не планировалась нативная пересадка. Все образцы полученного биоматериала исследовались и при обнаружении в них патологических химических веществ или патогенной флоры выбраковывались. Большинство пересадок осуществлялись эндоскопически, когда эндоскоп проводился в начальные отделы тощей кишки (за связку Трейца), и через инструментальный канал вводился в просвет кишки субстрат подогретого до температуры тела биоматериала.

Первая трансплантация была осуществлена 09.06.2016 года, пересадку провели 18 больным, из них 5 — с язвенным колитом, 3 — с болезнью Крона, 5 — с СРК (в том числе одному пациенту с синдромом хронической усталости), 5 — с инфекцией *C. difficile*; в 2017 году — 12 больным: 2 — с болезнью Крона, 5 — с язвенным колитом, 4 — с СРК с диареей, 1 — с постинфекционным СРК на фоне рецидивирующей клостридиальной инфекции. Средний возраст составил $42,9 \pm 12,8$ года. Всем больным, кроме двух с тяжелой формой течения язвенного колита с тотальным поражением ободочной кишки, ТФМ проводилась однократно, указанным пациентам пересадка проводилась по два раза.

Под нашим наблюдением находились 10 больных язвенным колитом. Все они до проведения ТФМ получали базовую

терапию 5-АСК в дозе 2–3 г/сут. У 7 больных заболевание протекало с сегментарным поражением: у 3 — дистальная форма поражения, у 4 — левосторонний колит. Поражение у них было легкой степени, с индексом Мейо до 5 баллов. У 3 пациентов наблюдалось тотальное поражение всех отделов ободочной кишки, причем двое были с рецидивирующим гормонозависимым течением умеренной степени активности по Truelove и индексом Мейо до 9 баллов.

Болезнь Крона имела у 5 больных, причем у 3 она проявлялась с поражением только подвздошной и слепой кишки, у 2 пациентов изменения определялись во всех отделах ободочной кишки (кроме прямой). У 4 человек была среднетяжелая форма с 4–5-кратным стулом с примесью крови. Все эти пациенты получали базовую терапию 5-АСК (до 2 г/сут). У одного больного также имело место среднетяжелое течение илеоколита, однако он получал 3 г/сут препаратов 5-АСК и оказался резистентным к предыдущему лечению инфликсимабом.

Из 6 человек с антибиотико-ассоциированным колитом с инфекцией *C. difficile* у 2 определялась резистентность к ванкомицину, и один из них страдал псевдомембранозным колитом с рецидивирующим течением.

У всех 9 человек с СРК отмечались умеренная общая слабость, утомляемость, боли в животе по утрам с диареей, преимущественно в первой половине дня до 5–6 раз, или, наоборот (у одного больного), с задержкой стула до 2–3 дней. После фекотрансплантации у всех пациентов с СРК на 1–2-й день после процедуры наблюдалась положительная динамика. У всех нормализовался стул. Дефекации становились однократными, с консистенцией 4–5-й степени по Бристольской шкале. При болевой форме всем больным удалось перейти от регулярного приема спазмолитиков к приему «по требованию». При СРК с диареей наступал стойкий эффект после первой процедуры. При контрольных исследованиях микробиоты в референтных точках состав ее приближался к нормальному.

После ТФМ у пациентов с инфекцией *C. difficile* отмечены выраженный и стойкий клинический эффект, а также прекращение выработки токсинов А и В. Лабораторные показатели крови соответствовали таковым у здорового человека. При этом микробиологические и лабораторные показатели кала и мочи тоже нормализовались.

ТФМ у пациентов с язвенным колитом способствовала положительной клинической и эндоскопической динамике, в связи с чем удалось снизить дозу 5-АСК, используемой для базовой терапии. У двух пациентов с тотальным поражением ободочной кишки ТФМ проводилась дважды, с интервалом в 7 дней.

У всех пациентов с болезнью Крона достигнута положительная клиническая и эндоскопическая динамика в виде минимизации синдрома кишечной диспепсии, отмечалось уменьшение лабораторных показателей активности процесса.

Анализ контрольных исследований после ТФМ показал, что после пересадки донорской флоры происходит значительное улучшение профиля микробиоты реципиентов (*рис.*). На *рисунке* изображено изменение микробного профиля на уровне типов бактерий по сравнению с пересаживаемыми донорскими образцами. Пациентам TFM_001 и TFM_003 делалась пересадка от 1-го донора мужского пола, пациентке TFM_002 — от донора женского пола. Для пациента TFM_001 собраны 2 точки — до ТФМ и при первом стуле после нее, далее он после явного улучшения состояния уехал в ЯНАО, и забрать остальные

точки у него не получилось. У больного TFM_003 были забраны 2 точки — до ТФМ и через неделю после. В целом видно, что флора изменяется в сторону донорской (красная и синяя стрелка — изменения у TFM_001 и TFM_003, зеленые стрелки — у TFM_002).

Для иллюстрации эффективности ТФМ приводим два клинических примера.

1. Пациент ГР, 1947 г.р.

Диагноз: Дивертикулярная болезнь, абсцесс брыжейки (от августа 2014 года), реконструктивная операция от января 2015 года. Аденокарцинома сигмовидной кишки. Синдром избыточного бактериального роста.

Симптомы до проведения ТФМ: умеренная общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности; неустойчивый характер стула с периодическим учащением до 5–8 раз в сутки малыми порциями, наличие в нем светлой слизи, остатков непереваренной пищи, периферические отеки нижних конечностей.

После ТФМ состояние улучшилось: диспептический синдром сведен к минимуму, частота стула снизилась до 1–2 раз в сутки без патологических примесей.

Лекарственная терапия: симетикон по 1 таблетке за 30 минут до еды 2 раза в день в течение 10–15 дней, ферментные препараты (панкреатин) «по требованию», кардиотропная терапия.

2. Пациент ВД, 54 года.

Диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, рецидивирующее гормонозависимое течение умеренной степени активности по Truelove.

Симптомы до проведения ТФМ: учащенный (до 10–15 раз) стул малыми порциями с примесью слизи и крови, ноющие боли в области прямой кишки при акте дефекации.

Лекарственная терапия: 5-АСК 3 г/сут, преднизолон 150 мг в сутки.

После ТФМ состояние больного также улучшилось (минимизация диспептического синдрома, уменьшение частоты стула до 3–4 раз в сутки без патологических примесей).

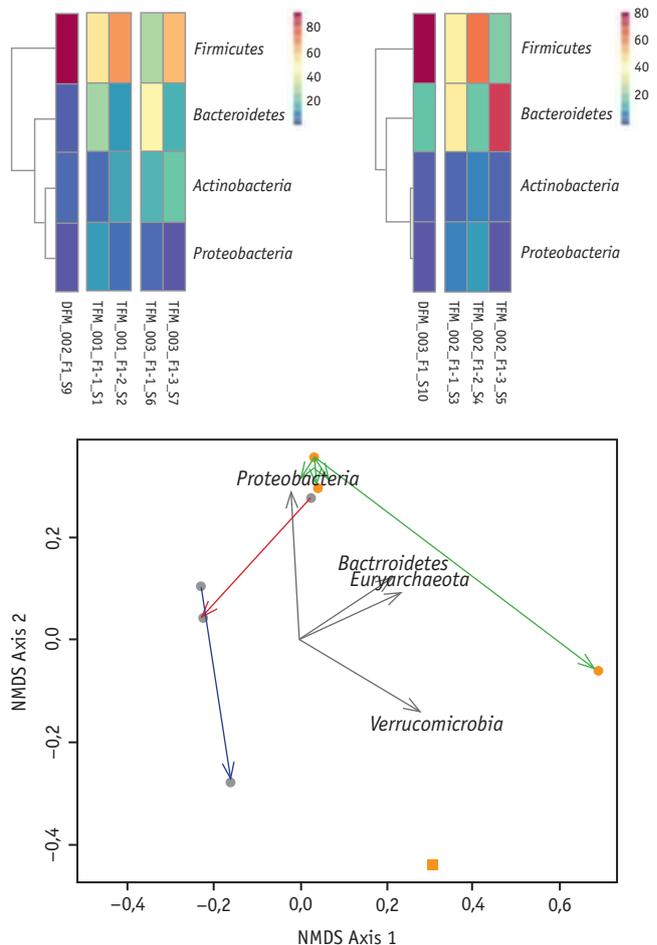
Лекарственная терапия: преднизолон 10 мг в сутки, 5-АСК 1,5 г/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш первый опыт применения трансплантации фекальной микробиоты при различных патологических состояниях пищеварительного тракта показал его перспективность, огромный терапевтический потенциал в отношении таких заболеваний, как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, функциональные заболевания ЖКТ, метаболические нарушения. Положительный клинический эффект наблюдается при различных спосо-

Рис. Динамика профиля микробиоты на уровне типов.

Примечание. TFM_001 — М, 32 года, болезнь Крона (терминальный илеит) низкой степени активности; TFM_002 — Ж, 25 лет, синдром раздраженного кишечника (рецидив клостридиальной инфекции); TFM_003 — М, 20 лет, язвенный колит умеренной активности, субтотальное поражение. Цветовая диаграмма показывает плотность колонизации отдельными видами микробиоты в процентах.



бах доставки материала, однако наиболее выраженный — при эндоскопическом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на совершенствование методов забора и хранения биологического материала и отработки способов неинвазивной доставки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Metchnikoff E. Études sur la flore intestinale. Ann. Inst. Pasteur. 1908; 22: 929–55.
2. Metchnikoff E. The Anaerobic Bacteria and Their Activities in Nature and Disease. Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris). 1908; 147: 576–82.
3. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. М.; 1991. 240 с. [Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Mikroekologicheskie i immunnye narusheniya u detei: dieticheskaya korrektsiya. M.; 1991. 240 s. (in Russian)]
4. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. М.; 1999. 48 с. [Zaprudnov A.M., Mazankova L.N. Mikrobnaya flora kishechnika i probiotiki. M.; 1999. 48 s. (in Russian)]

5. Rosebury T. Microorganisms indigenous to man. N.Y., 1962. 436 p.
6. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции, профилактике. М.; 2013. 328 с. [Ursova N.I. Disbakteriozy kishechnika v detskom vozraste: innovatsii v diagnostike, korrektsii, profilaktike. M.; 2013. 328 s. (in Russian)]
7. Парфенов А.И. Энтерология. М.: МИА; 2009. 880 с. [Parfenov A.I. Enterologiya. M.: MIA; 2009. 880 s. (in Russian)]
8. Rambaud J.-C., Buisson J.-P., Corthier G., Flourie B. Gut microflora: digestive physiology and pathology (hardback). Paris: John Libbey eurotext; 2006. 247 p.
9. Xiao S., Fei N., Pang X., Shen J., Wang L., Zhang B. et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. FEMS Microbiol. Ecol. 2014; 87(2): 357–67. DOI: 10.1111/1574-6941.12228

10. Щербаков П.Л., Нарушение микробиоценоза у детей и его коррекция. *Лечащий врач*. 2015; 9: 26–8. [Shcherbakov P.L., *Narushenie mikrobiotsenoza u detei i ego korrektsiya. Lechashchii vrach*. 2015; 9: 26–8. (in Russian)]
11. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017; 139(3): 71–8. [Topchii T.B., Minushkin O.N., Skibina Yu.S., Evsikov A.E. *Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v klinicheskoi praktike. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2017; 139(3): 71–8. (in Russian)]
12. Cholera. URL: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=13&Itemid=40745&lang=en (дата обращения — 15.12.2018).
13. Jangi S., Lamont J.T. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51(1): 2–7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767
14. Lyster D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin. Microbiol. rev.* 1988; 1(1): 1–8.
15. Khoruts A., Sadowsky M.J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13(9): 508–16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98
16. Paullini Ch.F. Heilsame Dreck-Apotheke: wie nemlich Koth und Urin fast alle, ja auch die schwerste, giftige Kranckheiten, und bezauberte Schaden, vom Haupt biss zun Füßen, inn- und äusserlich, glücklich curirt worden. *Franckfurt am Mayn: Knoche*; 1696.
17. Eiseman B., Silen W., Bascom G.S., Kauvar A.J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958; 44(5): 854–9.
18. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(5): 580–5. DOI: 10.1086/367657
19. Federal Register of February 25, 2013 (78 FR 12763), FDA announced a public workshop, entitled “Fecal Microbiota for Transplantation”. URL: <https://books.google.ru/books?id=1b2KnelCQR8C> (дата обращения — 15.12.2018).
20. Shankar V., Hamilton M.J., Khoruts A., Kilburn A., Unno T., Paliy O. et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation. *Microbiome*. 2014; 2: 13. DOI: 10.1186/2049-2618-2-13
21. Quraishi M.N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46(5): 479–93. DOI: 10.1111/apt.14201
22. Meighani A., Hart B.R., Bourgi K., Miller N., John A., Ramesh M. Outcomes of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(10): 2870–5. DOI: 10.1007/s10620-017-4580-4
23. Kelly C.R., Ihunnah C., Fischer M., Khoruts A., Surawicz C., Afzali A. et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(7): 1065–71. DOI: 10.1038/ajg.2014.133
24. Kelly C.R., Khoruts A., Staley C., Sadowsky M.J., Abd M., Alani M. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165(9): 609–16. DOI: 10.7326/M16-0271 

Опыт применения концентрированного сока алоэ Фе-Рокс для лечения пациентов с функциональным запором

А.И. Павлов^{1, 2}, А.А. Павлова³

¹ ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, поселок Новый (Московская область, Красногорский район)

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России



Цель исследования: оценить эффективность и безопасность отечественного препарата Фе-Рокс для лечения запоров.

Дизайн: открытое исследование.

Материалы и методы. Обследован 71 пациент с запором: 57 женщин и 14 мужчин. Средний возраст составил 59,9 года. У всех больных диагностирован функциональный запор. Участники были разделены на 4 подгруппы с различной выраженностью запора: с задержкой стула по 3, 4–5, 6–7 суток и более 7 суток. Многие пациенты ранее уже получали слабительные препараты объема, осмотические, антрагликозиды, пикосульфат натрия в виде монотерапии или комбинированного приема. Всем обследованным назначили слабительный препарат Фе-Рокс в стандартной дозировке — по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение 7–14 суток. Клиническую динамику изучали с помощью опросника PAC-SYM.

Результаты. В подгруппах с задержкой стула 3 и 4–5 суток положительный эффект был отмечен у 100% участников. В подгруппе с длительностью запоров 6–7 суток клинический результат достигнут у 11 (57,9%) больных, но необходимо отметить, что положительный эффект возможен только при сочетании слабительных препаратов различных групп. В группе обследуемых с запорами более 7 дней положительный клинический эффект от монотерапии Фе-Роксом мы не получили. У данных больных положительный результат достигнут только от комбинированного использования слабительных средств, таких как размягчающие, раздражающие и стимулирующие. В целом улучшение стула наблюдалось у 54 (76%) обследуемых.

Заключение. Использование концентрированного сока алоэ Фе-Рокс по 1 капсуле 3 раз в день пациентами, страдающими функциональными запорами, за счет содержащихся в нем антрагликозидов рефлекторно усиливает перистальтику кишечника, раздражая рецепторы его слизистой, способствует нормализации кратности стула и пропульсивной сократительной способности кишечника.

Ключевые слова: запор, диагностика, лечение, желудочно-кишечный тракт, слабительные препараты, Фе-Рокс, опросник PAC-SYM.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Павлов А.И., Павлова А.А. Опыт применения концентрированного сока алоэ Фе-Рокс для лечения пациентов с функциональным запором // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-47-52

Use of Concentrated Aloe Vera Juice Fe-Rox for Management of Functional Constipation

A.I. Pavlov^{1, 2}, A.A. Pavlova³

¹ 3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevskiy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; 1 Novyy, Krasnogorsk Municipal District, Moscow Region, Russian Federation 143420

² Moscow State University of Food Production; 12 Vrubel Str., Moscow, Russian Federation 125080

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia; 2/4 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

Study Objective: To assess the efficiency and safety of Fe-Rox (Russia) in constipation management.

Study Design: Open study.

Materials and Methods: 71 patients (57 females and 14 males) suffering from constipation were examined. The mean age of the patients was 59.9 years. Most of them were diagnosed with functional constipation. Subjects were divided into 4 sub-populations with various constipation severity: stool retention of 3, 4–5, 6–7, and 7+ days. The majority of patients has had bulk cathartics, osmotics, anthraglycosides, picosulfate sodium as monotherapy and in combination. All subjects had Fe-Rox standard dose prescribed: 1 capsule 3 times daily after meals for 7–14 days. The clinical dynamics was assessed using the PAC-SYM questionnaire.

Study Results: Sub-populations with stool retention of 3 and 4–5 days had 100% beneficial effect. In sub-population with stool retention of 6–7 days, clinical results were observed in 11 (57.9%) patients, but it should be noted that the beneficial effect is possible only when combining laxatives from various groups. As far as 7+ days stool retention is concerned, no clinical effect from Fe-Rox monotherapy was

Павлов Александр Игоревич — д. м. н., полковник медицинской службы, начальник Центра гастроэнтерологии и гепатологии — главный гастроэнтеролог ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России; профессор кафедры терапии и детских болезней Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП; заслуженный врач РФ. 143420, Московская область, Красногорский р-н, пос. Новый. eLIBRARY.RU SPIN: 5966-7080. E-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Павлова Анастасия Александровна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: pavlovanasta@mail.ru

observed. In this group of patients, positive effect was achieved with the use of combined laxatives: softening, irritating and stimulating ones. Generally, stool improvement was observed in 54 (76%) subjects.

Conclusion: Use of concentrated aloe juice Fe-Rox (1 capsule 3 times daily) in patients with functional constipation enhances intestinal motility by irritating intestinal mucosa receptors, facilitating normalisation of the number of stools and propulsive intestinal contractility, due to anthraglycosides contained in it.

Keywords: constipation, diagnostics, management, gastrointestinal tract, laxatives, Fe-Rox, PAC-SYM questionnaire.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Pavlov A.I., Pavlova A.A. Use of Concentrated Aloe Vera Juice Fe-Rox for Management of Functional Constipation. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-47-52

В современном мире проблема опорожнения кишечника встречается у значительной части взрослого населения. Страдают запорами в основном женщины, городские жители, люди с преимущественно сидячим образом жизни, лица пожилого и старческого возраста. Проблема запора в последнее время отнесена к болезням цивилизации.

Существуют определенные трудности при проведении опросов и обследования пациентов с запором. Больные годами не делятся своими проблемами, связанными с нарушением акта дефекации, и не желают рассказывать об интимных подробностях.

В среднем около 2% людей на Земле страдают запорами, заболеваемость в среднем составляет примерно 1% в год [1]. Только треть принимающих слабительные препараты делают это по рекомендации врача, остальные — по совету знакомых, без выбора, случайно [2].

Пациенты предпочитают заниматься самолечением, принимают бесконтрольно слабительные препараты. Например, американцы каждый год тратят до 725 млн долларов на слабительные средства, а регулярное использование некоторых стимулирующих слабительных может приводить к медикаментозной зависимости [1–3].

Лекарственная терапия запоров становится все более сложной областью медицинской практики из-за серьезных осложнений и побочных эффектов, вызываемых различными слабительными лекарственными средствами.

Современные представления о лечении запора основываются на выявлении его причин и комплексном врачебном подходе.

Врач, рекомендуя пациенту изменить образ жизни и питания, назначающий слабительные средства, должен убедиться в том, что больной правильно понял, точно выполнил рекомендации.

Обучение больных с запорами — один из основных методов формирования готовности пациентов к строгому выполнению врачебных рекомендаций, оздоровлению поведенческих привычек, что способствует преодолению нарушений двигательной функции толстой кишки, влияет на прогноз заболевания, эффективность лечения и повышает качество жизни [2–6].

Для того чтобы понимать механизмы развития запора и принципы лечения, необходимо иметь представление о факторах, в норме обеспечивающих эвакуацию содержимого толстой кишки. Пропульсивные сокращения, продвигающие пищу в дистальном направлении, регулируются как ЦНС, так и на автономном уровне. Говоря о последнем, следует отметить важную роль раздражения механорецепторов кишечной стенки при достаточном объеме внутрипросветного содержимого и хеморецепторов при воздействии на них растительных гликозидов, антрагликозидов и подобных им веществ, желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот [3, 5].

По принятой классификации различают следующие механизмы формирования запоров [7]:

- органический, вызванный механической обструкцией толстой кишки (опухоль, стриктура, аномалии развития);
- функциональный, вызванный расстройствами функций кишечника;
- проктогенный, обусловленный снижением, утратой рефлекса на дефекацию.

В своей работе мы рассматривали функциональные запоры. Органические, как правило, являются острой патологией, находящейся в компетенции хирургов.

Критерии функционального запора

Согласно Римскому консенсусу IV [8], функциональный запор — это функциональное кишечное расстройство, при котором превалируют трудная, нечастая дефекация или неполное опорожнение при ней. Критерии функционального запора — появление не менее чем за 6 месяцев и наличие в течение последних 3 месяцев (непрерывно или эпизодически) двух или более симптомов, приведенных ниже:

- натуживание во время дефекации более 25% времени акта дефекации;
- наличие «овечьего» или твердого кала при более чем 1 из 4 актов дефекации;
- чувство незавершенной эвакуации при более чем 1 из 4 дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции или закупорки при более чем 1 из 4 дефекаций;
- ручная помощь для опорожнения при более чем 1 из 4 дефекаций;
- частота дефекаций — менее 3 в неделю;

Абдоминальные боли или отсутствуют, или не становятся ведущим синдромом. Кроме того, запор не является достаточным критерием для постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника [9, 10].

Диагноз хронического запора устанавливается на основании жалоб, анамнеза и результатов объективного обследования. В подавляющем большинстве случаев лечение хронического запора проводится без дополнительного инструментального обследования.

Принципиально важно различать временное расстройство стула и хронический запор. Уже указывалось, что условной границей между ними служит 6-месячный рубеж. Временная задержка стула далеко не во всех случаях выступает как признак серьезного самостоятельного заболевания.

Причинами временного запора могут быть изменение условий быта и характера пищи, эмоциональный стресс, наличие некомфортных условий для дефекации (при постельном режиме, в путешествии), побочное действие лекарств. Запор беременных женщин, развивающийся в третьем триместре вследствие угнетения перистальтики под влиянием

прогестерона, также является временным. Онкологическую настороженность следует проявлять при развитии запора у пациента среднего или пожилого возраста на протяжении последних недель, в особенности, если нарушения стула сочетаются с «симптомами тревоги» [4, 6]:

- недавно появившимся запором;
- анемией;
- потерей веса (> 10% в течение последних 3 месяцев);
- анальным кровотечением;
- положительным анализом кала на скрытую кровь;
- внезапным изменением характера дефекации и выхода кала;
- семейным анамнезом колоректального рака (семейный полипоз).

Длительный бесконтрольный прием слабительных средств приводит к довольно быстрому привыканию. Поэтому больные вынуждены постепенно увеличивать дозу, доводя ее нередко до сверхвысокой. Большие дозы препаратов антрагликозидового ряда способны вызывать поражения печени и почек, поражаются нервные сплетения в стенке толстой кишки. В результате моторика ее еще более нарушается. Развиваются инертная толстая кишка и меланоз: слизистая оболочка ее приобретает темный цвет за счет отложения в стенке пигмента [3–6].

Лечение хронического запора

Лечение хронических запоров должно быть комплексным и включать изменение образа жизни, характера питания, прием слабительных препаратов. Слабительные средства — лекарства, ускоряющие эвакуацию кишечного содержимого. При этом выбранное слабительное должно быть безопасным и эффективным.

У большинства людей изменение рациона и образа жизни могут уменьшить частоту запоров.

Рекомендуется сбалансированная диета, включающая в себя богатые клетчаткой продукты, такие как необработанные отруби, хлеб из цельного зерна, свежие фрукты и овощи. Обильное питье и регулярные тренировки также стимулируют работу кишечника. Важна выработка «хороших привычек» в отношении дефекации. Целесообразно использовать метод тренировки гастрокишечного рефлекса: утром и вечером обязательно посещать туалетные комнаты и проводить в них достаточно времени. Кроме того, не следует игнорировать позывы к дефекации. Желательно выпивать достаточное количество жидкости в зависимости от веса, роста, образа жизни. Рекомендуется также проводить массаж передней брюшной стенки по часовой стрелке.

Все это в обязательном порядке рекомендовали всем участникам нашего исследования.

Прежде всего, необходимо признать, что для успеха терапии требуются постоянные усилия и время. Запоры не проходят быстро, и нельзя ожидать, что от них можно избавиться в течение ночи [2, 11].

Классификация слабительных препаратов по механизму действия [12]

1. Увеличивающие объем кишечного содержимого (клетчатка пшеницы, отруби, семена подорожника, семя льна, метилцеллюлоза).
2. Размягчающие каловые массы (вазелиновое масло).
3. Осмотические слабительные:
 - слабодсорбированные ионы (магния сульфат, магния карбонат, гидроксил магния, фосфат натрия, сульфат натрия);

- многоатомные спирты (сорбитол, маннитол, глицерол);
- полиэтиленгликоль, макрогол.

4. Слабодсорбируемые (невсасывающиеся) ди- и полисахариды:

- лактулоза (также имеет свойство осмотического слабительного);
- олигосахариды (эффективны в больших дозах).

5. Средства, усиливающие секрецию или непосредственно раздражающие эпителиальные (покровные), нервные и гладкомышечные клетки (стимулирующие, или контактные, слабительные):

- дериваты дифенилметана (фенолфталеин, бисакодил, алоэ, пикосульфат натрия);
- рицинолевая кислота (касторовое масло);
- антрахиноны (сенна, крушина);
- желчные кислоты.

Скорость наступления слабительного эффекта зависит от того, на каком уровне кишечника они действуют:

- на уровне тонкой кишки (касторовое масло, солевые слабительные) — эффект развивается через 3–5 часов;
- на уровне толстой кишки (объемные, осмотические, стимулирующие слабительные) — эффект через 8–12 часов;
- на уровне прямой кишки (свечи, клизмы) — эффект через 10–20 минут.

В большинстве случаев стимулирующие слабительные должны быть последним средством, и принимать их следует только под наблюдением врача, т. к. возникают быстрое привыкание и снижение эффективности, требующее увеличения дозы. В результате длительного приема слабительных средств этой группы возможно развитие лаксативной болезни, симптомами которой могут быть хроническая интоксикация, атония тонкой кишки, нарушение водно-электролитного и витаминного баланса, трещины прямой кишки и обострение геморроя. Врач обладает наилучшими возможностями, чтобы определить, когда они необходимы и какой тип слабительного лучше.

Несмотря на обилие слабительных препаратов, проблема запора по-прежнему остается до конца не решенной. Появляются все новые и новые средства для облегчения этого недуга.

Нами было проведено открытое исследование концентрированного сока алоэ Фе-Рокс, **цель** которого — оценка его эффективности и безопасности при лечении запоров.

С давних времен алоэ применяют в качестве слабительного средства при терапии хронических запоров. В листьях алоэ содержатся сотни различных веществ, в том числе минеральные вещества (калий, фосфор, хлор, цинк, кальций), органические соединения (глюкоза, протеин). В белок алоэ входят восемнадцать аминокислот, витамины А, С, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Е, антрахиноны, сапонины.

Концентрированный сок алоэ Фе-Рокс содержит биологически активное вещество алоин (не менее 1,5 мг вещества в одной капсуле). Алоин (барбалоин) — это горькое вещество желто-коричневого цвета, содержащееся в экссудате по меньшей мере 68 видов алоэ в количестве от 0,1% до 6,6% от сухого веса листа (составляя таким образом 3,35% экссудата) и в средних количествах — в других 17 видах. Соединение есть в соке алоэ, выделяется из клеток, смежных с сосудистыми узлами, и хранится под кожицей листа и между кожицей и гелем. Алоин благодаря наличию в нем антрагликозидов используется в качестве слабительного средства для лечения запоров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы пациенты с запорами. В основную группу вошел 71 пациент: 57 (80,28%) женщин и 14 (19,72%) мужчин. Возраст женщин составлял в среднем 57,67 года (от 19 до 80 лет), мужчин — 69 лет (от 56 до 80 лет). Средний возраст участников в целом — 59,9 года. В группу контроля включены 52 пациента, которые статистически значимо не отличались по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниями, приему слабительных препаратов.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- механические препятствия для кишечного транзита (опухоль кишечника, сдавление кишки извне опухолью из соседних органов, увеличенными лимфоузлами, маткой, рубцовое сужение просвета кишки, эндометриоз прямой или сигмовидной кишки);
- воспалительные заболевания толстой кишки;
- запоры при мегаколоне;
- запоры при лучевом поражении прямой кишки;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- повышение уровня креатинина более 200 мкмоль/л;
- беременность и лактация, неэффективная контрацепция у женщин детородного возраста;
- психические расстройства, злоупотребление алкоголем или наркотиками;
- сопутствующая терапия любым из нижеперечисленных препаратов: ингибиторами моноаминоксидазы, нейролептиками, литием.

Все пациенты находились на стационарном обследовании в Центре гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России и к моменту отбора и включения в программу прошли все обязательные исследования, позволяющие исключить обследованных, имеющих вышеуказанные критерии.

Необходимо отметить, что пациенты с долихосигмой и единичными дивертикулами без эндоскопических и клинических признаков воспаления включались в программу исследования.

Участники обеих групп были разбиты на 4 подгруппы по степени задержки стула (табл. 1, 2).

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы по степени задержки стула, n (%)

Пациенты	3 дня	4–5 дней	6–7 дней	Более 7 дней
Женщины	8 (88,89)	26 (76,47)	16 (84,21)	7 (77,78)
Мужчины	1 (11,11)	8 (23,53)	3 (15,79)	2 (22,22)
Всего	9 (12,68)	34 (47,88)	19 (26,76)	9 (12,68)

Таблица 2

Распределение пациентов контрольной группы по степени задержки стула, n (%)

Пациенты	3 дня	4–5 дней	6–7 дней	Более 7 дней
Женщины	6 (85,71)	23 (88,46)	9 (75,00)	5 (71,43)
Мужчины	1 (14,29)	3 (11,54)	3 (25,00)	2 (28,57)
Всего	7 (13,46)	26 (50,00)	12 (23,08)	7 (13,46)

При обследовании у пациентов основной группы грубые патологические изменения в толстой кишке, такие как опухолевые образования, стриктуры, эрозивно-язвенные поражения, кровотечения, распространенные дивертикулы с дивертикулитом, мегаколон, не выявлены. Во время колоноскопии только у 3 (4,23%) человек установлена норма, у 36 (50,70%) — долихосигма, а у 32 (45,07%) — единичные дивертикулы без признаков воспаления (табл. 3). В группе контроля при колоноскопии также не найдены грубые органические изменения.

Многие из участников исследования уже длительное время принимали слабительные препараты различных групп для разрешения запоров. Кроме того, у ряда возрастных пациентов имелись различные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой (ИБС, гипертоническая болезнь, нарушения ритма и проводимости), дыхательной (ХОБЛ, бронхиальная астма), нервной (дисциркуляторная энцефалопатия, вертеброгенная радикулопатия), эндокринной (СД 2 типа, аутоиммунный тиреоидит), мочеполовой (мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), опорно-двигательной (остеоартроз, коксартроз, гонартроз) и других систем, требующие приема лекарственных препаратов различных групп. Только 15 (21,13%) больных (11 женщин и 4 мужчины) основной группы не принимали слабительные, а остальные 56 (78,87%) (46 женщин и 10 мужчин) использовали на протяжении длительного времени слабительные препараты объема, осмотические, антрагликозиды, пикосульфаты натрия и др. Среди обследованных контрольной группы только 12 человек не принимали слабительные средства.

Большим обеих групп после поступления в стационар (в течение 3–7 суток) в процессе отбора и обследования был установлен диагноз функционального запора, у них подтверждены критерии включения в исследование. Длительность госпитализации составила от 10 до 23 суток в зависимости тяжести состояния.

Всем пациентам основной группы назначалась единая схема приема препарата Фе-Рокс — по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение 7–12 суток (до достижения эффекта (нормализации стула) или подтверждения его отсутствия).

Важным инструментом определения тяжести симптомов заболевания стал опросник PAC-SYM, разработанный с помощью психометрической оценки взрослых с хроническим запором [13]. Опросник из 12 пунктов позволяет математически (в цифрах) оценить выраженность, интенсивность клинических проявлений и динамику запоров. В нем выделяют три подшкалы симптомов, оценивающих состояние брюшной полости (четыре характеристики), ректальной зоны (три характеристики) и характер стула (пять характеристик). Все они оцениваются по 5-балльной шкале Ликерта: 0 = симптом отсутствует, 1 = незначительный, 2 = умеренный,

Таблица 3

Результаты колоноскопии пациентов основной группы, n (%)

Пациенты	Норма	Долихосигма	Дивертикулы без воспаления
Женщины	3 (100,00)	31 (86,11)	23 (71,88)
Мужчины	0	5 (13,89)	9 (28,12)
Всего	3 (4,23)	36 (50,70)	32 (45,07)

3 = тяжелый и 4 = очень тяжелый. Средний общий балл в диапазоне 0–4 формируется путем деления общей оценки на количество вопросов, на которые пациент ответил; чем ниже общий балл, тем меньше бремя симптомов [13].

PAC-SYM все чаще используется для характеристики клинической динамики у пациентов с запорами. Это позволяет оценивать перспективы пациента количественно. При многих хронических заболеваниях определение активности болезни и/или тяжести в значительной степени зависит от симптомов, а результаты, полученные при опросе пациентов, становятся одним из наиболее важных средств оценки эффективности лечения и прогрессирования заболевания. Этот материал является темой диссертационного исследования наших коллег и готовится к публикации в следующей статье.

В своей работе мы проводили тестирование всех пациентов с помощью опросника PAC-SYM перед исследованием и через 7–12 суток. Перед выпиской из стационара 4 больных из группы с задержкой стула более 7 суток отказались заполнять опросник из-за отсутствия положительного эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне приема Фе-Рокса нами не отмечены вздутие и боли в животе, которые часто имеют место при приеме раздражающих слабительных. Побочных эффектов на фоне применения Фе-Рокса также не было.

В основной подгруппе обследуемых с запорами более 7 дней положительный клинический эффект от монотерапии Фе-Роксом, даже при увеличении дозы вдвое, нами не был получен.

Таким пациентам необходимо назначать комбинированное лечение, сочетая Фе-Рокс со слабительными других групп. Как правило, это средства размягчающего действия, усиливающие секрецию или непосредственно раздражающие эпителиальные, нервные и гладкомышечные клетки (рис. 1). У данных больных положительный клинический эффект получен только от комбинированного использования слабительных препаратов различных групп.

У 11 (57,9%) участников основной подгруппы с задержкой стула до 6–7 суток был получен положительный клинический результат. Пациенты меньше тужились, форма стула становилась не комковатой, а колбаскоподобной, по Бристольской шкале 3-й и 4-й типы, процесс дефекации стал безболезненным или менее болезненным, нормализовалась кратность стула. Однако у возрастных пациентов и лиц с длительными

запорами необходимо комбинировать препараты со слабительным эффектом различных групп (рис. 2). Мы назначали размягчающие слабительные (вазелиновое масло) и/или пикосульфаты натрия. При длительном комбинированном приеме слабительных средств и достижении разрешения запоров или при отсутствии такового их лечебные дозы могут быть уменьшены или увеличены индивидуально.

В основных подгруппах обследованных с задержкой стула до 5 дней мы наблюдали нормализацию частоты стула у всех пациентов (n = 43, 100%) в противоположность группе контроля (рис. 3, 4).

Рис. 2. Эффективность Фе-Рокса при лечении запоров у пациентов с задержкой стула 6–7 дней

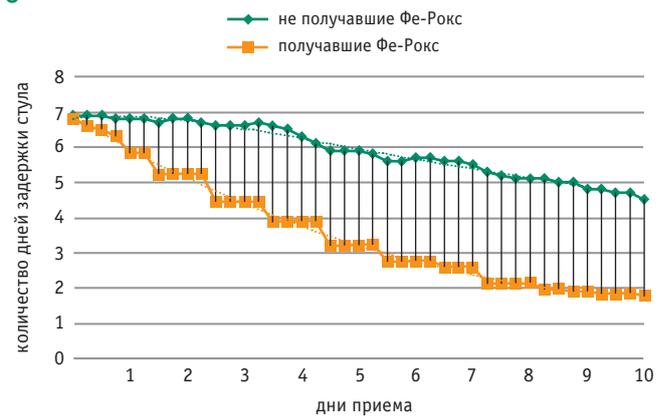


Рис. 3. Эффективность Фе-Рокса при лечении запоров у пациентов с задержкой стула 4–5 дней

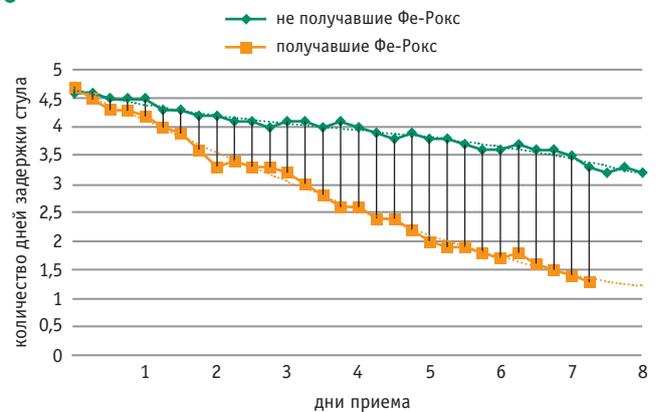


Рис. 4. Эффективность Фе-Рокса при лечении запоров у пациентов с 3-дневной задержкой стула

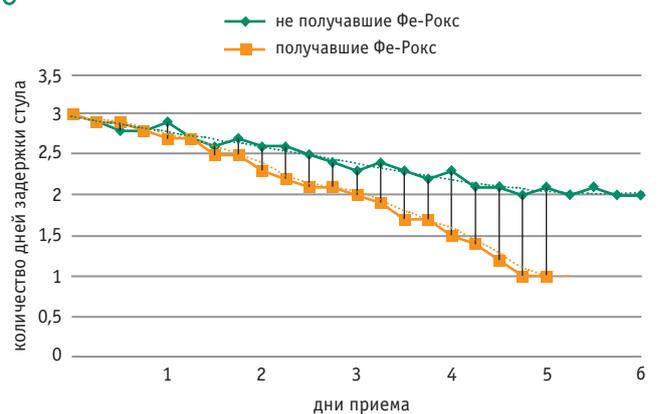
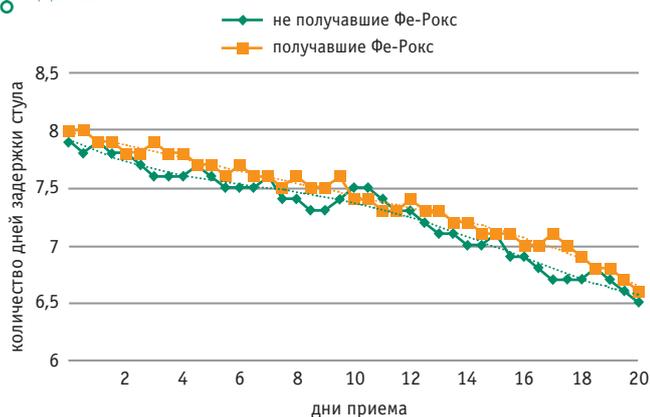


Рис. 1. Эффективность Фе-Рокса при лечении запоров у пациентов с задержкой стула более 7 дней



Итак, нормализация стула имела место у 54 (76%) обследуемых основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование позволяет сделать заключение, что применение концентрированного сока алоэ Фе-Рокс, натурального растительного слабительного, по одной капсуле 3 раза в сутки после еды у пациентов с функциональным запором способствует нормализации стула путем улучшения пропульсивной способности толстой кишки, без болей

и вздутия. В последующем пациенты могут самостоятельно уменьшать дозу препарата до 1–2 капсул в сутки при достижении стойкого положительного эффекта. У больных с запорами до 5 суток Фе-Рокс может использоваться как средство монотерапии, а с более длительными запорами — в комбинации со слабительными других групп в уменьшенных дозах.

Фе-Рокс — это средство, которое может с успехом применяться при лечении хронических запоров благодаря его эффективности, безопасности и хорошей переносимости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K., Thomas F., Lu J.L., Yamagata K. et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2018; 281: 114–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021
2. Bassotti G., Usai Satta P., Bellini M. Prucalopride for the treatment of constipation: a view from 2015 and beyond. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13(3): 257–62. DOI: 10.1080/17474124.2019.1568238
3. Voelker R. New chronic constipation medication. *JAMA*. 2019; 321(5): 444. DOI: 10.1001/jama.2018.21934
4. Буторова Л.И. Запоры: маленькие трагедии и большие проблемы. М.; 2011. 27 с. [Butorova L.I. Zapory: malen'kie tragedii i bol'shie problemy. M.; 2011. 27 s. (in Russian)]
5. Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21(4): 90–1. [Informatsiya o zasedanii Ekspertnogo soveta po probleme khronicheskikh zaporov. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011; 21(4): 90–1. (in Russian)]
6. Маев И.В., ред. Синдром хронического запора. Пособие для врачей. М.; 2006. 44 с. [Maev I.V., red. Sindrom khronicheskogo zapora. Posobie dlya vrachei. M.; 2006. 44 s. (in Russian)]
7. Минушкин О.Н. Хронический запор (определение, эпидемиология, диагностика): современная медикаментозная терапия. *Мед. совет*. 2015; 137: 100–5. [Minushkin O.N. Khronicheskii zapor (opredelenie, epidemiologiya, diagnostika): sovremennaya medikamentoznaya terapiya. Med. совет. 2015; 137: 100–5. (in Russian)]
8. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterol.* 2016; 150(6): 1262–79.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
9. Russo M., Strisciuglio C., Scarpato E., Bruzzese D., Casertano M., Staiano A. Functional chronic constipation: Rome III Criteria versus Rome IV Criteria. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 25(1): 123–8. DOI: 10.5056/jnm18035
10. Simren M., Palsson O.S., Whitehead W.E. Update on Rome IV Criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017; 19(4): 15. DOI: 10.1007/s11894-017-0554-0
11. Ткач С.М. Хронический запор: современные подходы к диагностике и лечению. Киев; 2015. 24 с. [Tkach S.M. Khronicheskii zapor: sovremennye podkhody k diagnostike i leche-niyu. Kiev; 2015. 24 s. (in Russian)]
12. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation. A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(20): e10631. DOI: 10.1097/MD.00000000000010631
13. Yiannakou Y., Tack J., Piessevaux H., Dubois D., Quigley E.M.M., Ke M.Y. et al. The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46(11–12): 1103–11. DOI: 10.1111/apt.14349 ■



Функции урокиназы и ее рецептора в патологически измененных тканях больных раком желудка

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Е.А. Дженкова, Н.В. Солдаткина, Н.С. Самойленко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: изучение содержания антигенной формы (uPA-AG), активной формы (uPA-act) и рецептора (uPAR) урокиназы в тканях аденокарциномы желудка, ее перифокальной зоны, большого сальника и брюшины у больных с метастазами (mts) в брюшину и большой сальник и без них.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены данные обследования 62 пациентов. В первую группу вошли 22 больных с диагнозом рака желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₁ с метастатическим поражением брюшины и большого сальника, во вторую группу — 24 пациента с диагнозом рака желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₀ без метастатического поражения. Контрольная группа — 17 пациентов с неонкологическими заболеваниями: 14 (82,3%) участникам выполнена холецистэктомия по поводу холецистита, 3 (17,7%) — грыжесечение с пластикой по поводу грыжи.

Исследовали ткань аденокарциномы желудка, ее перифокальную зону, ткани большого сальника и брюшины, взятые интраоперационно. Методами иммуноферментного анализа на стандартных тест-системах определяли уровни uPA-AG, uPA-act, uPAR.

Результаты. В ткани аденокарциномы желудка с mts выше количество uPAR и uPA-act, а в ткани опухоли без mts — уровень uPA-AG по сравнению с показателями соответствующей перифокальной зоны опухоли. В метастазирующей аденокарциноме содержание uPAR оказалось выше, а уровень uPA-AG ниже, чем в опухоли без mts при сравнимом уровне uPA-act в опухоли с и без mts.

Результаты исследования тканей большого сальника и брюшины при раке желудка показали, что в них содержание uPAR, uPA-act и uPA-AG статистически значимо отличалось от показателей лиц с доброкачественными заболеваниями ($p < 0,05$). В большом сальнике при наличии в нем mts рака желудка уровень uPAR был повышен в 23,5 раза, а в их отсутствие — в 3,2 раза. Содержание uPA-act значимо повышалось только при наличии mts (в 4,6 раза). Количество uPA-AG оказалось сниженным на порядок в обоих случаях, но при mts оно было больше, чем у больных без mts, в 2,6 раза. В брюшине при раке желудка с mts в нее и без mts уровни uPAR оказались в 15,3 и в 5,9 раза выше показателя участников контрольной группы. Количество uPA-AG снижено в 1,4 раза в обоих случаях по сравнению с таковым у больных контрольной группы.

Заключение. Аденокарцинома желудка выделяет uPAR и uPA, количество uPAR в ней связано с наличием mts в большой сальник или брюшину. В большом сальнике и брюшине уровни uPAR и uPA-act при наличии mts выше, чем у больных без них. Содержание uPAR может служить маркером образования претастатической ниши в перитонеальных тканях.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, метастазы, урокиназа, рецептор.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Дженкова Е.А., Солдаткина Н.В., Самойленко Н.С. Функции урокиназы и ее рецептора в патологически измененных тканях больных раком желудка // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-54-59



Functions of Urokinase and Its Receptor in Pathological Tissues of Patients with Gastric Cancer

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, L.S. Kozlova, E.A. Dzhenkova, N.V. Soldatkina, N.S. Samoylenko

Rostov Scientific and Research Oncology Institute of the Ministry of Health of Russia; 63 14-ya liniya, Rostov-on-Don, Russian Federation 344037

Study Objective: To study the content of antigenic urokinase (uPA-AG), active urokinase (uPA-act) and urokinase receptor (uPAR) in gastric adenocarcinoma, its perifocal area, epiploon and peritoneum in patients with and without metastases (mts) in peritoneum and epiploon.

Study Design: Comparative study.

Materials and Methods. Examination data of 62 patients were studied. Group 1 included 22 patients with gastric cancer T3-4aNO-3M1 with metastases in peritoneum and epiploon, group 2 comprised 24 patients with gastric cancer T3-4aNO-3M0 without metastases. Control group was 17 patients with non-cancer diseases: 14 (82.3%) subjects underwent cholecystectomy because of cholecystitis, 3 (17.7%) subjects had hernioplasty because of hernia.

Gastric adenocarcinoma tissue, its perifocal area, epiploon and peritoneum taken intraoperatively were studied. uPA-AG, uPA-act, uPAR levels were determined using standard immunoenzymatic assays.

Дженкова Елена Алексеевна — д. б. н., доцент, ученый секретарь ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 6206-6222. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Кит Олег Иванович — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 1728-0329. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Козлова Лариса Степановна — к. б. н., доцент, старший научный сотрудник ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 5299-5451. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Самойленко Николай Сергеевич — аспирант ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Солдаткина Наталья Васильевна — д. м. н., врач-онколог ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 8392-6679. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна — д. б. н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ РНИОИ Минздрава России по науке. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 9427-9928. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Study Results: In gastric adenocarcinoma tissue with mts, uPAR and uPA-act are higher, and non-metastatic tumours demonstrate higher uPA-AG level as compared to perifocal tumour region. In metastatic adenocarcinoma, uPAR was higher and uPA-AG was lower than in non-metastatic tumour with comparable uPA-act level in tumours with and without metastases.

The study results for epiploon and peritoneum tissues in patients with gastric cancer showed that uPAR, uPA-act and uPA-AG were statistically different from those in patients with benign tumours ($p < 0.05$). In epiploon with gastric cancer metastases, uPAR level was higher 23.5-fold, and in non-metastatic tumours it was 3.2 times higher. uPA-act value was statistically higher with metastases (4.6-fold). uPA-AG was significantly lower in both cases, but in metastatic cancer it was 2.6 times higher than in patients without metastases. As far as peritoneum is concerned, in metastatic and non-metastatic gastric cancer, uPAR level was 15.3 times and 5.9 times higher than in controls. uPA-AG was 1.4-fold lower in both cases as compared to controls.

Conclusion: Gastric adenocarcinoma releases uPAR and uPA; the uPAR level depend on metastases in epiploon and peritoneum. In epiploon and peritoneum, uPAR and uPA-act levels are higher in case of metastatic cancer. uPAR may be a sign of premetastatic niche formation in peritoneal tissues.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, metastases, urokinase, receptor.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Dzhenkova E.A., Soldatkina N.V., Samoilenko N.S. Functions of Urokinase and Its Receptor in Pathological Tissues of Patients with Gastric Cancer. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-54-59

Перитонеальное распространение является наиболее часто встречающейся формой генерализации при раке желудка, даже после потенциально радикальной резекции [1, 2]. Эта характеристика может быть связана с возможным внутрибрюшинным распространением злокачественных клеток, которое уже имеет место во время операции или хирургических манипуляций [3]. Современная интерпретация классической теории «семена и почва» предполагает, что двунаправленные контакты между раковыми клетками и тканями хозяина состоят из нескольких процессов, а именно инвазии, адгезии раковых клеток к нормальным клеткам, миграции к хемотаксическому градиенту и пролиферации в ответ на аутокринные и паракринные стимулы роста. Они также включают некоторые дополнительные и поддерживающие важные явления, например модуляцию системного иммунного ответа и ткани органа-мишени, эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переход, ангиогенез [4, 5].

Некоторые из вышеупомянутых процессов, лежащих в основе формирования метастатической ниши, регулируются компонентами внеклеточного матрикса, периостинном и другими факторами, которые активируют пути Wnt и Notch в раковых клетках, обеспечивая как физическую, так и сигнальную поддержку для клеток, которые иницируют метастаз (mts) [6, 7]. Теперь эту сложную функциональную сеть, сформированную и в значительной степени регулирующую нормальными клетками, соседствующими со злокачественными новообразованиями, называют реактивной стромой. Термин подчеркивает, что принимающая рак ткань не является пассивным реципиентом раковых клеток, а активно участвует в наиболее важных этапах заболевания.

Вторжение злокачественных клеток в нормальную ткань становится ключевым процессом в развитии и прогрессировании рака, включая метастатическое распространение [8–10]. Система регуляции плазминогена, в частности активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), имеет решающее значение в запуске противоопухолевого протеолиза для расщепления экстрацеллюлярного матрикса (ECM) и базальной мембраны [11–13]. Система «uPA — uPAR» (uPAR — специфический рецептор uPA клеточной поверхности) играет определенную роль в деградации ECM, внесосудистом фибринолизе и отвечает за образование плазмина, связанного с инвазией и метастазированием [11–15].

Белок uPA секретируется как зимоген и активируется с высоким сродством к uPAR. uPA катализирует образование плазмина из ко-локализованного плазминогена, а плазмин, в свою очередь, непосредственно деградирует компоненты ECM и способствует дальнейшей деградации и ремоделирова-

нию тканей путем стимуляции металлопротеиназ, тем самым освобождая факторы роста из латентных форм [16].

uPAR прикрепляется к плазматической мембране, локализуя систему uPA на клеточной поверхности [17]. Высокий уровень uPAR облегчает инвазию опухолей и другие процессы клеточной миграции и ангиогенеза [12, 18]. Повышенное содержание uPAR может быть маркером начала инвазии рака ЖКТ, т. к. он экспрессируется только при инвазивных карциномах, а не при предраковых состояниях [2, 19].

Несмотря на то что экспрессия системы uPA наблюдается как на раковых клетках, так и на поддерживающей строме, на опухолевых клетках она выше, что и объясняет их биологическую агрессивность, эти показатели весьма актуальны для прогностических результатов [20–22]. Система uPA является важным прогностическим маркером при различных онкологических заболеваниях, ее определение уже рекомендуют к включению в рутинную клиническую практику [11], однако этот вопрос не исследовался при перитонеальном распространении рака желудка.

Целью настоящего исследования стало изучение содержания антигенной формы (uPA-AG), активной формы (uPA-акт) урокиназы и uPAR в тканях аденокарциномы желудка, ее перифокальной зоны, большого сальника и брюшины у больных с mts в брюшину и большой сальник и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные обследования 62 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) в 2017–2018 гг. Работа выполнена по решению этического комитета ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, протокол № 19/1, от 6 октября 2017 г. Больные были распределены на три группы.

В первую группу вошли 22 больных (11 мужчин и 11 женщин) с диагнозом рака желудка $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ с метастатическим поражением брюшины и большого сальника. Их средний возраст — $59,51 \pm 4,5$ года. Содержание хирургического пособия: 11 пациентам выполнена диагностическая операция (биопсия метастатических очагов брюшины и сальника), 9 — циторедуктивная гастрэктомия, 2 — циторедуктивная дистальная резекция желудка. Гистологически у 13 (59,1%) больных были верифицированы G2-аденокарциномы, у 6 (27,3%) — G3-аденокарциномы, у 3 (13,6%) — G4-аденокарциномы. При выполнении операции отбирали для исследований по 100 мг ткани брюшины и большого сальника.

Вторую группу составили 24 пациента (15 мужчин и 9 женщин) с диагнозом рака желудка $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ без метастатичес-

кого поражения брюшины и большого сальника. Возраст участников — $64,08 \pm 5,1$ года. Содержание хирургического пособия: 20 больным выполнена гастрэктомия, 4 — дистальная субтотальная резекция желудка. Гистологически у 14 (58,3%) больных определены G2-аденокарциномы, у 10 (41,7%) — G3-аденокарциномы. При выполнении оперативного вмешательства для исследований отбирали по 100 мг ткани брюшины и большого сальника.

Контрольная группа — 17 пациентов (6 мужчин и 11 женщин) с неонкологическими заболеваниями (возраст — $39,1 \pm 3,2$ года). 14 (82,3%) больным контрольной группы выполнена холецистэктомия по поводу холецистита, 3 (17,7%) — грыжесечение с пластикой по поводу грыжи. Интраоперационно отбирали для исследований по 100 мг ткани брюшины и большого сальника.

Исследовали ткань аденокарциномы желудка, ее перифокальную зону, ткани большого сальника и брюшины, взятые интраоперационно, получив предварительно информированное согласие каждого больного. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере с pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Методами иммуноферментного анализа на стандартных тест-системах определяли уровни uPA-АГ, uPA-акт, uPAR.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно устанавливали соответствие полученных выборок нормальному закону распределения, использован непараметрический критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Намеченные для исследований две формы uPA и uPAR обнаружены во всех полученных образцах тканей онкологических

больных. В образцах тканей желудка, большого сальника и брюшины не было гендерных различий, поэтому группы рассматривались единым составом. Результаты сравнивали с таковыми в аналогичных тканях больных контрольной группы.

Установлено, что в ткани аденокарциномы желудка с mts в большой сальник или брюшину содержание uPAR оказалось выше, чем при отсутствии mts, при сравнимом уровне uPA-акт в опухоли с и без mts (табл. 1). Сравнивая метастазирующую аденокарциному желудка и опухоль без mts, мы отмечали, что в первой уровень uPA-АГ был ниже, чем во второй, что объяснимо с точки зрения усиленной активации uPA и расхода ее антигенной формы в ткани опухоли, уже имеющей mts.

В перифокальной зоне аденокарциномы как с mts, так и без них, количество uPAR и uPA-акт было статистически значимо ниже, чем в опухоли, при этом в первом случае уровень uPAR был в 4,5 раза выше.

Результаты исследования тканей большого сальника и брюшины при раке желудка показали, что в них содержание uPAR, uPA-акт и uPA-АГ статистически значимо отличалось от показателей лиц с доброкачественными заболеваниями ($p < 0,05$). В большом сальнике при наличии в нем mts рака желудка уровень uPAR был повышен в 23,5 раза, а в их отсутствие — в 3,2 раза. Содержание uPA-акт значимо повышалось только при наличии mts (в 4,6 раза). Количество uPA-АГ оказалось сниженным на порядок в обоих случаях, но при mts оно было больше, чем у больных без mts, в 2,6 раза.

В брюшине при раке желудка с mts в нее и без mts уровни uPAR оказались в 15,3 и в 5,9 раза выше показателя больных контрольной группы. Содержание uPA-акт у больных с mts и без них практически не различалось и было повышено в 2 и 2,1 раза относительно данных по брюшине пациентов с доброкачественными заболеваниями. Количество uPA-АГ

Таблица 1

Содержание антигенной формы (uPA-АГ), активной формы (uPA-акт) урокиназного активатора плазминогена и его рецептора (uPAR) в аденокарциноме желудка и патологически измененных тканях

Исследуемые ткани	uPAR, пг/г тк	uPA-акт, ед/г тк	uPA-АГ, нг/г тк
<i>Опухоль желудка с одиночным метастазом в большой сальник или брюшину</i>			
Опухоль	$29083 \pm 1182^{*, **}$	$0,856 \pm 0,07^{**}$	$133,4 \pm 10,4^{**}$
Перифокальная зона	$14531 \pm 635^*$	$0,600 \pm 0,05$	$113,4 \pm 8,9$
Линия резекции	$6049 \pm 251^{***}$	—	—
<i>Опухоль желудка без метастазов</i>			
Опухоль	$23433 \pm 912^{*, **}$	$0,893 \pm 0,080^{**}$	$203,4 \pm 16,5^{**}$
Перифокальная зона	$3233 \pm 142^*$	$0,492 \pm 0,040$	$102,6 \pm 8,3$
Линия резекции	$306,7 \pm 14,1$	—	—
<i>Большой сальник</i>			
Доброкачественные	$336,0 \pm 18,4$	$0,155 \pm 0,010$	$25,6 \pm 2,1$
Без метастазов	$1078,0 \pm 51,6^{***}$	$0,187 \pm 0,020$	$3,944 \pm 0,300^{***}$
С метастазом	$7901,0 \pm 333,4^{***}$	$0,716 \pm 0,060^{***}$	$10,24 \pm 0,80^{***}$
<i>Брюшина</i>			
Доброкачественные	$93,09 \pm 4,70$	$0,103 \pm 0,010$	$8,075 \pm 0,700$
Без метастазов	$548,8 \pm 27,9^{***}$	$0,202 \pm 0,020^{***}$	$5,9 \pm 0,5^{***}$
С метастазом	$1423,0 \pm 61,6^{***}$	$0,218 \pm 0,020^{***}$	$5,783 \pm 0,500^{***}$

* Отличия от показателей по линии резекции статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от показателей ткани перифокальной зоны опухоли статистически значимы ($p < 0,05$).

*** Отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

снижено в 1,4 раза в обоих случаях по сравнению с таковым у больных контрольной группы.

Значения расчетного коэффициента соотношения uPAR/uPA-акт (табл. 2) подтверждают высокое содержание uPAR в опухоли и ее перифокальной зоне, а также в перитонеальных тканях с mts.

Однако следует обратить внимание на ткани большого сальника и брюшины, взятые при аденокарциноме желудка без метастазов: коэффициент uPAR/uPA-акт в них также статистически значимо повышен (в 2,7–3 раза) по сравнению с таковым в аналогичных тканях, полученных при отсутствии онкологического заболевания. Это означает, что в большом сальнике и брюшине уже начались процессы перестройки метаболизма, свойственные злокачественному заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перитонеальное распространение остается наиболее частым вариантом метастазирования рака желудка [10, 23]. Молекулярные механизмы, связанные с инвазией опухоли, ее генерализацией и лекарственной устойчивостью, остаются во многом невыясненными [8, 24]. Для определения того, являются ли спящие одиночные клетки или микрометастазы действительными мишенями для терапии, необходимо исследовать биологию опухолевого покоя и реактивации на молекулярном уровне в потенциальных метастатических нишах.

Увеличение активности uPAR, uPA-акт в исследованных нами тканях по сравнению с образцами контрольной группы подтверждает сложившееся мнение о том, что uPA и ее рецептор — это ключевые ферменты в протеолитических

процессах, способствующих инвазии и метастазированию. Примечательно, что, по нашим данным, в метастазирующей аденокарциноме содержится количество uPAR, большее такового не только в перифокальной зоне опухоли, но и во всех исследованных тканях, и его содержание в 1,2 раза ($p = 0,0417$) превышает таковое в аденокарциноме без mts.

Аденокарцинома, еще не метастазирующая, также содержит большое количество uPAR и uPA-акт, мало того, в ней повышен уровень uPA-АГ относительно ее перифокальной зоны, что прямо свидетельствует о возможной секреции опухолью антигенной формы фермента и косвенно указывает на потенциальную опасность генерализации злокачественного процесса.

Состояние злокачественных клеток, находящихся в метастатическом покое, регулируется метаболическими процессами в нишах внеклеточного матрикса, которые индуцируют положительные сигналы, такие как Wnt и Notch, и ослабляют отрицательные сигналы, например морфогенетического белка [6, 7].

Ключевые процессы в морфогенезе тканей (миграция и пролиферация клеток) стимулируются плазмином. Помимо этого, активация плазмин-зависимого протеолиза обеспечивает стимуляцию ангиогенеза и неоваскуляризацию новообразований [9, 15, 25–29]. Наши данные согласуются с приведенными сведениями и позволяют предположить, что аденокарцинома желудка через активацию uPA и uPAR стимулирует постоянную выработку плазмينا с приоритетом в опухоли.

Согласно полученным нами результатам, распределение uPA и uPAR в аденокарциноме желудка с mts и без таковых, а также в большом сальнике и брюшине, свидетельствует о том, что содержание этих белков увеличивается сначала в опухоли, затем в ее перифокальной зоне и далее в перитонеальных тканях, причем в них уровни снижаются, оставаясь, однако, выше, чем при доброкачественных заболеваниях.

Известно, что локальная активация протеолиза является необходимым сопутствующим условием при попадании злокачественно трансформированной клетки в метастатическую нишу [23, 24, 30]. Судя по распределению uPAR и uPA в исследованных тканях, можно полагать, что они выделяются в большем количестве метастазирующей опухолью и проявляют высокую активность. Коэффициент соотношения uPAR/uPA-акт подтверждает наше наблюдение, т. к. его числовые значения практически сохранили эту зависимость. Обобщая литературные и собственные данные, мы полагаем, что при раке желудка речь может идти не только и не столько о покоящихся злокачественных клетках, сколько об уже имеющейся «подготовке» ткани на молекулярном уровне к формированию метастатического поля.

По нашим данным, повышенный более чем в 3 раза уровень uPAR в большом сальнике и почти в 6 раз в брюшине без mts способствует созданию условий для метастазирования в эти ниши. Злокачественные клетки способны прикрепляться непосредственно к перитонеальной поверхности, однако мезотелий (самый глубокий монослой брюшины) имеет примитивный защитный механизм против адгезии экзогенных клеток [10]. Сериновые протеиназы, к которым относятся и обе формы uPA, и uPAR, контролируют основные биологические процессы, такие как репликация ДНК, прогрессирование клеточного цикла, пролиферация, дифференцировка и миграция клеток, морфогенез, иммунитет, ангиогенез и апоптоз [31, 32]. Усиление миграции и инвазии опухолевых клеток осуществляется путем реализации сигнальных путей uPAR независимо от степени активности uPA [9].

Таблица 2

Коэффициенты соотношения антигенной формы (uPA-АГ), активной формы (uPA-акт) урокиназы и ее рецептора (uPAR) в аденокарциноме желудка и перитонеальных тканях

Исследуемые ткани	uPAR/uPA-акт	uPA-АГ/uPA-акт
<i>Опухоль желудка с одиночным метастазом в большой сальник или брюшину</i>		
Опухоль	33976 ± 2273*	155,8 ± 12,9*
Перифокальная зона	24218 ± 1897	189,0 ± 15,5
<i>Опухоль желудка без метастазов</i>		
Опухоль	26241 ± 1579*	227,8 ± 18,1
Перифокальная зона	6571 ± 368	208,5 ± 16,8
<i>Большой сальник</i>		
Доброкачественные	2168 ± 132	165,2 ± 13,9
Без метастазов	5765 ± 343**	21,2 ± 1,8**
С метастазом	11035 ± 824**	14,3 ± 1,04**
<i>Брюшина</i>		
Доброкачественные	903,8 ± 71,1	78,4 ± 6,6
Без метастазов	2717 ± 214**	29,2 ± 2,5**
С метастазом	6528 ± 527**	26,5 ± 2,3**

* Отличия от показателей ткани перифокальной зоны опухоли статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты не противоречат имеющимся сведениям, и поэтому мы не исключаем, что при раке желудка к повреждающим функциям uPA может присоединяться активность растворимого рецептора uPAR, тем более что его содержание в аденокарциноме, ее перифокальной зоне и вторичных перитонеальных новообразованиях статистически значимо возрастает и остается на высоком уровне в сравнении с показателями при доброкачественных заболеваниях.

Известно, что uPAR экспрессируется только при инвазивных карциномах, но не при предраковых состояниях, поэтому его считают маркером инвазии рака ЖКТ [19]. Мы получили результаты, подтверждающие это положение. По нашим данным, при имеющихся метастазах экспрессия uPAR достаточно велика не только в аденокарциноме желудка, но и во вторичных злокачественных образованиях перитонеальной области.

Уровень uPAR в здоровом организме вполне стабилен, но при раке повышается, т. к. uPAR конкурирует с uPA за участие во многих непротеолитических биологических процессах, таких как миграция, адгезия и пролиферация клеток, ангиогенез [22].

Мембранный uPAR, регулируя превращение плазминогена в плазмин, активирует клеточные сигнальные пути, опосредующие миграцию, адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток [33]. Учитывая литературные и собственные данные, мы вправе предположить, что при раке желудка повреждающие функции uPA существенно дополняются активностью растворимого рецептора uPAR, т. к. прирост его содержания в тканях аденокарциномы как с mts, так и без них, много выше, чем прирост uPA-акт.

Необходимо обратить внимание и на то, что в ткани по линии резекции аденокарциномы с mts уровень uPAR превышает таковой в аналогичной ткани аденокарциномы без mts и в ткани при доброкачественных заболеваниях. М. А. Ravón и соавт. [24] в эксперименте показали, что ингибирование uPAR замедляет рост опухоли и снижает экспрессию генов, ассоциированных с mts, таких как MMP-2, MMP-9, VEGF-C, VEGF-D и VEGFR-3, а сам uPAR, накапливаясь, усиливает преобразование плазминогена в плазмин. Принимая во внимание эти и наши данные, считаем очевидным, что вокруг аденокарциномы, имеющей метастазы, фак-

тически уже нет ткани, соответствующей физиологической норме по содержанию uPAR.

Имеется множество убедительных доказательств того, что высокая экспрессия uPA и uPAR при раке связана с клинико-патологическими особенностями и неблагоприятным прогнозом, включая наличие mts в перитонеальной области. Есть данные о том, что сигнальные пути, активируемые uPAR, способствуют уходу раковых клеток от опухоли в неповрежденную ткань [9], что повышает возможности метастазирования. Результаты проведенного нами исследования согласуются с литературными сведениями и уточняют некоторые детали в массиве существующих данных. D. Brungs и соавт. [8] продемонстрировали, что экспрессия uPA и uPAR связана с плохим прогнозом при раке желудка. Их результаты, как и наши, подчеркивают, что потенциально было бы полезно сделать систему «uPA — uPAR» терапевтической целью.

Понимание биологии «спящих» раковых клеток поможет разработке стратегий борьбы с бессимптомным остаточным злокачественным заболеванием, т. к. mts может развиваться без клинических симптомов после хирургического лечения в течение длительного послеоперационного периода. В это время циркулирующие и/или диссеминированные опухолевые клетки могут оставаться в состоянии покоя в связи с ингибированием клеточной пролиферации и активации путей выживания [6, 7, 10, 23, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс выяснения молекулярных механизмов, ответственных за генерализацию злокачественного процесса при перитонеальном распространении, чрезвычайно сложен, т. к. идентификация одного пути не всегда указывает на то, что именно он определяет прогноз заболевания. Мы надеемся, что нам удалось определить путь агрессивного поведения опухоли, реализующийся посредством системы «урокиназа — ее рецептор» (uPA — uPAR), в огромном перечне гидролитических процессов, способствующих перитонеальному распространению рака желудка.

Содержание uPAR в перитонеальных тканях при раке желудка может служить маркером формирования преметастатических ниш.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kum O.I. *Нейроэндокринные, клинические и молекулярно-биологические аспекты рака желудка. Ростов-на-Дону: ЗАО «Ростиздат»; 2012. 241 с. [Kit O.I. Neuroendokrinnye, klinicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty raka zheludka. Rostov-na-Donu: ZAO "Rostizdat"; 2012. 241 s. (in Russian)]*
2. Pascual G., Domínguez D., Benitah S.A. *The contributions of cancer cell metabolism to metastasis. Dis. Model. Mech. 2018; 11(8): dmm032920. DOI: 10.1242/dmm.032920*
3. Tustumi F., Bernardo W.M., Dias A.R., Ramos M.F., Ceconello I., Zilberstein B. et al. *Detection value of free cancer cells in peritoneal washing in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2016; 71(12): 733–45. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)10*
4. Motz G.T., Coukos G. *The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. Nat. Rev. Immunol. 2011; 11(10): 702–11. DOI: 10.1038/nri3064*
5. Tsai J.H., Yang J. *Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. Genes. Dev. 2013; 27(20): 2192–206. DOI: 10.1101/gad.225334.113*
6. Oskarsson T., Massagué J. *Extracellular matrix players in metastatic niches. EMBO J. 2012; 31(2): 254–6. DOI: 10.1038/emboj.2011.469*
7. Yadav A.S., Pandey P.R., Butti R., Radharani N.N.V., Roy S., Bhalara S.R. et al. *The biology and therapeutic implications of tumor dormancy and reactivation. Front. Oncol. 2018; 8: 72. DOI: 10.3389/fonc.2018.00072*
8. Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G. et al. *The urokinase plasminogen activation system in gastroesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(14): 23099–109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485*
9. Gonias S.L., Hu J. *Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. Front. Pharmacol. 2015; 6: 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154*
10. Kanda M., Kodera Y. *Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2016; 22(30): 6829–40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6829*
11. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., Sarkar F.H. *Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. Cancer Treat. Rev. 2008; 34(2): 122–36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.10.005*
12. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. *Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. Front. Oncol. 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024*
13. Ranson M., Andronicos N.M. *Plasminogen binding and cancer: promises and pitfalls. Fron. Biosci. 2003; 8: s294–304.*
14. Mazzieri R., Pietrogrande G., Gerasi L., Gandelli A., Colombo P., Moi D. et al. *Urokinase receptor promotes skin tumor formation by preventing epithelial cell activation of Notch1. Cancer Res. 2015; 75(22): 4895–909. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0378*

15. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 437695. DOI: 10.1155/2015/437695
16. Laufs S., Schumacher J., Allgayer H. Urokinase-receptor (u-PAR): an essential player in multiple games of cancer: a review on its role in tumor progression, invasion, metastasis, proliferation/dormancy, clinical outcome and minimal residual disease. *Cell Cycle.* 2006; 5(16): 1760–71. DOI: 10.4161/cc.5.16.2994
17. Llinas P., Le Du M.H., Gårdsvoll H., Danø K., Ploug M., Gilquin B. et al. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *EMBO J.* 2005; 24(9): 1655–63. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600635
18. Lund I.K., Illemann M., Thurison T., Christensen I.J., Høyer-Hansen G. uPAR as anti-cancer target: evaluation of biomarker potential, histological localization, and antibody-based therapy. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12(12): 1744–60.
19. Lærum O.D., Ovrebo K., Skarstein A., Christensen I.J., Alpizar-Alpizar W., Helgeland L. et al. Prognosis in adenocarcinomas of lower oesophagus, gastro-oesophageal junction and cardia evaluated by uPAR-immunohistochemistry. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(3): 558–69. DOI: 10.1002/ijc.26382
20. Alpizar-Alpizar W., Christensen I.J., Santoni-Rugiu E., Skarstein A., Ovrebo K., Illemann M. et al. Urokinase plasminogen activator receptor on invasive cancer cells: a prognostic factor in distal gastric adenocarcinoma. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(4): E329–36. DOI: 10.1002/ijc.26417
21. Ranson M. The plasminogen activation system in pathology: use in prognosis and therapy. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12(12): 1709–10.
22. Chen J.S., Chang L.C., Wu C.Z., Tseng T.L., Lin J.A., Lin Y.F. et al. Significance of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the progression of focal segmental glomerulosclerosis in clinical and mouse models. *J. Biomed. Sci.* 2016; 23: 24. DOI: 10.1186/s12929-016-0242-7
23. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Tykarski A., Książek K. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol. Life Sci.* 2018; 75(3): 509–25. DOI: 10.1007/s00018-017-2663-1
24. Pavón M.A., Arroyo-Solera I., Céspedes M.V., Casanova I., Ledón X., Mangues R. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy. *Oncotarget.* 2016; 7(35): 57351–66. DOI: 10.18632/oncotarget.10344
25. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Росторгуев Э.Е., Баязин-Парфенов И.В., Погорелова Ю.А. Система регуляции плазминогена в различных опухолях головного мозга. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017; 81(2): 22–7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Rostorguev E.E., Balyazin-Parfenov I.V., Pogorelova Yu.A. Sistema regulyatsii plazminogena v razlichnykh opukholyakh golovnogo mozga. *Vopr. neurokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2017; 81(2): 22–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/neiro201781222-27
26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Козлова Л.С., Назаралиева Н.А., Бойко К.П. и др. Исследование каскада активации плазминогена в ткани рака шейки матки. *Изв. высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017; 195-2(3–2): 51–7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Kozlova L.S., Nazaralieva N.A., Boiko K.P. i dr. Issledovanie kaskada aktivatsii plazminogena v tkani raka sheiki matki. *Izv. vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki.* 2017; 195-2(3–2): 51–7. (in Russian)]. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-51-57
27. Франциянц Е.М., Верескунова М.И., Козлова Л.С., Моисеенко Т.И., Черникова Н.В., Гурнак В.В. и др. Факторы роста и система активации плазминогена в опухолях органов женской репродуктивной системы. *Молекулярная медицина.* 2017; 15(2): 55–9. [Frantsiyants E.M., Vereskunova M.I., Kozlova L.S., Moiseenko T.I., Chernikova N.V., Gurnak V.V. i dr. Faktory rosta i sistema aktivatsii plazminogena v opukholyakh organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy. *Molekulyarnaya meditsina.* 2017; 15(2): 55–9. (in Russian)]
28. Франциянц Е.М., Кит О.И., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Кожушко М.А., Харин Л.В. и др. Фибринолитическая система в опухоли и прилежащих тканях при плоскоклеточном раке пищевода у мужчин. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2017; 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26184> (дата обращения — 14.01.2019). [Frantsiyants E.M., Kit O.I., Kozlova L.S., Kolesnikov E.N., Kozhushko M.A., Kharin L.V. i dr. Fibrinoliticheskaya sistema v opukholi i prilozhashchikh tkanyakh pri ploskokletochnom rake pishchevoda u muzhchin. *Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya.* 2017; 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26184> (data obrashcheniya — 14.01.2019). (in Russian)]
29. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Чугунова Н.С., Колесников Е.Н. et al. Free and bound plasmin in esophageal tumors and surrounding tissues in men and women. *Poster Session (Board #G18) “2017. Gastrointestinal Cancers Symposium”.* January 19–21, 2017. San Francisco; 2017. #G117. *Proceedings. N 84:* 22.
30. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестн. Южного научного центра РАН.* 2008; 4(2): 93–8. [Sidorenko Yu.S., Musienko N.V., Frantsiyants E.M. Nekotorye pokazateli aktivnosti proteoliticheskoi sistemy v tkani zlokachestvennoi opukholi i perifokal'noi zony pri razlichnykh lokalizatsiyakh raka. *Vestn. Yuzhnogo nauchnogo tsentra RAN.* 2008; 4(2): 93–8. (in Russian)]
31. Lian S., Xia Y., Ung T.T., Khoi P.N., Yoon H.J., Lee S.G. et al. Prostaglandin E2 stimulates urokinase-type plasminogen activator receptor via EP2 receptor-dependent signaling pathways in human AGS gastric cancer cells. *Mol. Carcinog.* 2017; 56(2): 664–80. DOI: 10.1002/mc.22524
32. Tang L., Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomed. Pharmacother.* 2013; 67(2): 179–82. DOI: 10.1016/j.biopha.2012.10.003
33. Wu F., Catano M., Echeverry R., Torre E., Haile W.B., An J. et al. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke. *J. Neurosci.* 2014; 34(43): 14219–32. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5309-13.2014
34. Жировые клетки способствуют метастазированию рака. URL: <https://alloncology.com/news/4/2/> (дата обращения — 15.01.2019). [Zhirovyе kletki sposobstvuyut metastazirovaniyu raka. URL: <https://alloncology.com/news/4/2/> (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]
35. Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Кучерова Т.И. Роль антиоксидантных систем мозга в механизме антиканцерогенного влияния сверхнизкочастотных магнитных полей. *Вопр. онкологии.* 2002; 48(2): 216–22. [Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Kucherova T.I. Rol' antioksidantnykh sistem mozga v mekhanizme antikantserogennogo vliyaniya sverkhnikhochastotnykh magnitnykh polei. *Vopr. onkologii.* 2002; 48(2): 216–22. (in Russian)] **D**



Опыт использования видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 для диагностики заболеваний толстой кишки

Д.А. Черных¹, Р.В. Пиханов¹, А.А. Филин¹, Л.М. Мяукина¹, В.А. Дуванский^{2, 3}

¹ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелина» ФМБА России, г. Москва

³ ФGAOU ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Цель исследования: оценить возможности эндоскопической видеосистемы SonoScape HD-330 в диагностике и лечении колоректального рака (КРР) в рамках перспективной программы скрининга заболеваний толстой кишки, в том числе КРР.

Дизайн: проспективное экспериментальное исследование.

Материалы и методы. Выполнены 108 лечебно-диагностических колоноскопий с использованием видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 у 108 пациентов: 52 (48,1%) мужчин и 56 (51,9%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 20 до 82 лет (51 ± 31 год).

Результаты. Из конструктивных особенностей эндоскопа следует отметить некоторую ригидность гибкой части аппарата. С одной стороны, это качество ограничивает маневренность и ротационные движения, с другой — облегчает проходимость мобильных участков кишки с формированием петель. Система SonoScape HD-330 имеет очень удобный интерфейс и настройки, дает возможность вести видеозапись без применения внешних устройств памяти.

Осложнений во время лечебно-диагностических вмешательств не было. При анализе данных обучения врачей наблюдалась четкая тенденция к уменьшению времени интубации купола слепой кишки с увеличением числа исследований.

Заключение. Видеоэндоскопическая система SonoScape HD-330 в ходе использования в режиме ежедневной эксплуатации при проведении скрининговой колоноскопии зарекомендовала себя как эффективная и надежная.

Ключевые слова: колоректальный рак, интубация купола слепой кишки, эндоскопическая резекция новообразования.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Черных Д.А., Пиханов Р.В., Филин А.А., Мяукина Л.М., Дуванский В.А. Опыт использования видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 для диагностики заболеваний толстой кишки // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 60–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-60-63



Experience of the Using SonoScape HD-330 System for Videoimage Endoscopy to Diagnose Colon Pathologies

D.A. Chernykh¹, R.V. Pikhonov¹, A.A. Filin¹, L.M. Myaukina¹, V.A. Duvanskiy^{2, 3}

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital; 45-49 Lunacharsky Pr., St. Petersburg, Russian Federation 194291

² O.K. Skobelin State Scientific Centre of Laser Medicine of the Ministry of Public Health of Russia; 40 Studencheskaya Str., Moscow, Russian Federation 121165

³ People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay, Moscow, Russian Federation 117198

Study Objective: To assess the potential of the SonoScape HD-330 system for videoimage endoscopy to diagnose and treat colorectal cancer (CRC) within the scope of the perspective colon disease screening, including CRC.

Study Design: Perspective experimental study.

Materials and Methods: 108 patients underwent 108 diagnostic and treatment colonoscopy using SonoScape HD-330 system for videoimage endoscopy: 52 (48.1%) male and 56 (51.9%) female. The age varied from 20 to 82 years (51 ± 31 years).

Study Results: The design features of endoscope include slight rigidity in the flexible part. On the one hand it limits flexibility and rotation, on the other hand it facilitates passage of mobile colon sections with loops. The SonoScape HD-330 system has a very user-friendly interface and settings; it allows video recording without any external storage devices.

No complications were recorded during treatment and diagnostics. When the information on training of medical professionals was analysed, it was found out that there is an evident tendency towards reduction in the intubation duration of the head of blind colon with increase in the number of investigations.

Conclusion: The SonoScape HD-330 system for videoimage endoscopy has proven to be highly efficient and reliable for routine operation in screening colonoscopy.

Keywords: colorectal cancer, intubation of the head of blind colon, endoscopic neoplasm resection.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Chernykh D.A., Pikhonov R.V., Filin A.A., Myaukina L.M., Duvanskiy V.A. Experience of the Using SonoScape HD-330 System for Videoimage Endoscopy to Diagnose Colon Pathologies. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 60–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-60-63

Дуванский Владимир Анатольевич — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелина» ФМБА России; заведующий кафедрой эндоскопии, эндоскопической и лазерной хирургии ФGAOU ВО РУДН. 121165, г. Москва, ул. Студенческая, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 1894-8820. E-mail: rudnendo@mail.ru (Окончание на с. 61.)

Колоректальный рак (КРР) был и остается одной из актуальных проблем здравоохранения, он занимает 3-е место среди онкологических заболеваний у мужчин (после бронхолегочного рака и рака простаты) и 2-е — у женщин (после рака молочной железы) [1, 2]. Выявление КРР на ранней стадии способствует снижению смертности от данной патологии, а также улучшению показателей экономической эффективности лечения заболевания в сравнении с таковыми при лечении запущенных случаев [3].

Скрининг КРР в том или ином виде в разных странах начал осуществляться с конца 80-х годов прошлого века (США, Западная Европа). Видеоколоноскопия на сегодняшний день является «золотым стандартом» выявления и лечения раннего рака толстой кишки [4]. Чувствительность и специфичность метода при использовании экспертного оборудования приближается к 100%. В то же время высокая стоимость исследования в настоящее время значительно ограничивает возможности применения колоноскопии в скрининге КРР в нашей стране [5].

Внедрение программы скрининга КРР требует разработки четкого алгоритма (отбор пациентов, анализы на скрытую кровь в кале, определение частоты выполнения контрольных исследований и т. д.), а также целевого финансирования [6].

Цель исследования: оценить возможности эндоскопической видеосистемы SonoScape HD-330 в диагностике и лечении КРР в рамках перспективной программы скрининга заболеваний толстой кишки, в том числе ранних форм КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эндоскопическом отделении Ленинградской областной клинической больницы в период с 22 февраля по 27 мая 2018 г. выполнены 108 лечебно-диагностических колоноскопий с использованием видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 (фирма SonoScape, Китай) у 108 пациентов: 52 (48,1%) мужчин и 56 (51,9%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 20 до 82 лет (51 ± 31 год). Предварительный отбор больных не проводился.

Все исследования выполнялись под внутривенной седацией (раствор фентанила 0,01% 2 мл, раствор пропофола 2 мг/кг, раствор дропераина 40 мг). Качество подготовки оценивали по Бостонской шкале. Участие в работе принимали три врача-эндоскописта с опытом выполнения колоноскопий более 3 лет. Следует отметить, что все специалисты работали на данном оборудовании впервые.

Время интубации купола слепой кишки колебалось от 3 до 20 минут ($11,5 \pm 8,5$ мин) и зависело от анатомо-конституциональных особенностей пациента, качества подготовки, сопутствующей абдоминальной патологии (операции на брюшной полости в анамнезе с формированием спаек, наличие грыжи, воспалительных заболеваний кишечника). Проведение аппарата осуществлялось по ротационной методике при минимальной инсуффляции воздуха, детальный осмотр стенок кишки проводился при извлечении эндоско-

па. Подвздошную кишку удалось интубировать у 101 больного (в 2 случаях не удалось технически, в 5 случаях такая задача не ставилась). Время интубации тонкой кишки после достижения купола слепой кишки составило 3 ± 2 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из конструктивных особенностей эндоскопа (диаметр дистального конца и вводимой части — 12 мм, общая длина — 1980 мм, диаметр инструментального канала — 3,8 мм) следует отметить некоторую ригидность гибкой части аппарата по сравнению с аналогичными моделями эндоскопов других фирм. С одной стороны, это качество ограничивает маневренность и ротационные движения, с другой — облегчает проходимость мобильных участков кишки с формированием петель.

Система SonoScape HD-330 имеет очень удобные интерфейс и настройки, дает возможность вести видеозапись без применения внешних устройств памяти. Видеоизображение HD-качества (4-кратное увеличение, подчеркивание границ изображения, режим улучшения визуализации сосудов СНВ, мегапиксельная CMOS-матрица 1080 p) позволяет достаточно четко детализировать структуру слизистой оболочки, а применение узкоспектрального режима VIST (определение длин волн падающего и отраженного света) способствует идентификации капиллярных структур и поверхностного рельефа слизистой оболочки.

Осложнений во время лечебно-диагностических вмешательств не было (рис. 1–3). При анализе данных обучения врачей наблюдалась четкая тенденция к уменьшению времени интубации купола слепой кишки с увеличением числа исследований. При этом в начале и по завершении цикла освоения методики кривая имеет вид плато, а в середине — восходящей линии.

В качестве иллюстрации использования видеоэндоскопической системы SonoScape HD-330 приводим клиническое наблюдение.

Рис. 1. Осмотр купола слепой кишки в белом свете. Здесь и далее в статье фото авторов



Мяукина Людмила Михайловна — к. м. н., заведующая отделением эндоскопии ОКДЦ ПАО «Газпром»; ГБУЗ ЛОКБ. 194291, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45–49. А. E-mail: myaikinalm@mail.ru
 Пиханов Руслан Витальевич — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ ЛОКБ. 194291, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45–49. E-mail: ruslan_doctor@mail.ru
 Филин Александр Андреевич — врач-эндоскопист, заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ ЛОКБ. 194291, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45–49. E-mail: doctor_eagleowl@mail.ru
 Черных Дмитрий Андреевич — к. м. н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ ЛОКБ. 194291, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45–49. E-mail: cher_da@mail.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 60.)

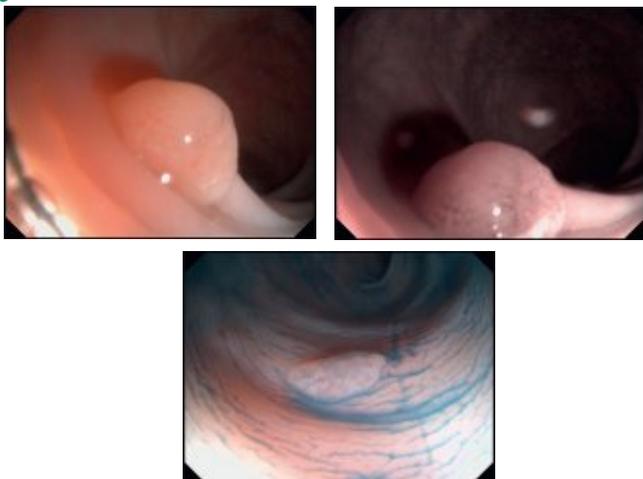
Одна из пациенток (возраст — 71 год) поступила в гастроэнтерологическое отделение Ленинградской областной клинической больницы с диагнозом синдрома раздраженной кишки с запорами. При колоноскопии в нисходящем отделе толстой кишки выявлено плоскоприподнятое эпителиальное новообразование. При осмотре в белом свете цвет образования отличался от окружающей слизистой оболочки красно-оранжевым оттенком (рис. 4). При осмотре в режиме VIST и хромоскопии 0,5%-ным раствором индиго карминового отчетливо визуализировались границы новообразования: размер — около 10 × 15 мм, тип 0-IIa (Парижская классификация, 2002 г.), а также окружающая слизистая оболочка с четко прослеживающейся кишечной архитектурой (рис. 5, 6). Видеоизображение HD-качества позволило оценить микросудистый рисунок, соответствующий II типу по Ниццкой классификации 2011 г. (гиперпластический полип со структурами ветвистого зубчатого слоя в крае), предположительно зубчатая аденома.

Выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки: в подслизистый слой края неоплазии вводили 20 мл 0,4%-ного раствора гиалуроновой кислоты, подкрашенного

Рис. 2. Осмотр слизистой оболочки подвздошной кишки при использовании хромоскопии 0,5%-ным раствором индиго карминового



Рис. 3. Эпителиальные новообразования толстой кишки: осмотр в белом свете (режим VIST) при использовании хромоскопии 0,5%-ным раствором индиго карминового



0,5%-ным раствором индиго карминового, до тех пор пока новообразование свободно не приподнялось над окружающей поверхностью. Затем на неизмененную слизистую оболочку, отступив 2–3 мм от края новообразования, наложили петлю и выполнили его удаление в режиме резекции

Рис. 4. Эпителиальное новообразование толстой кишки типа 0-Is (Парижская классификация, 2002–2005 гг.), осмотр в белом свете



Рис. 5. Эпителиальное новообразование толстой кишки, осмотр в режиме VIST



Рис. 6. Эпителиальное новообразование толстой кишки, хромоскопия 0,5%-ным раствором индиго карминового

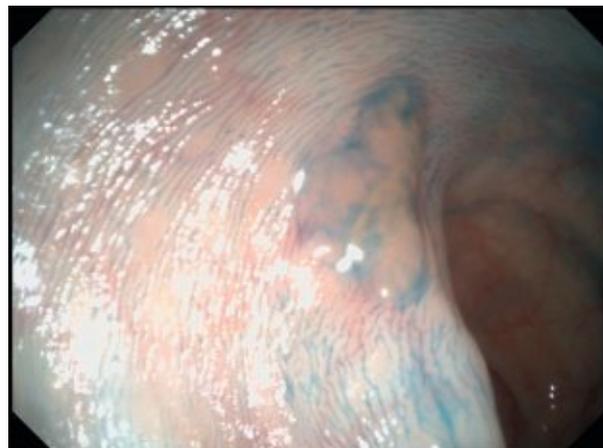
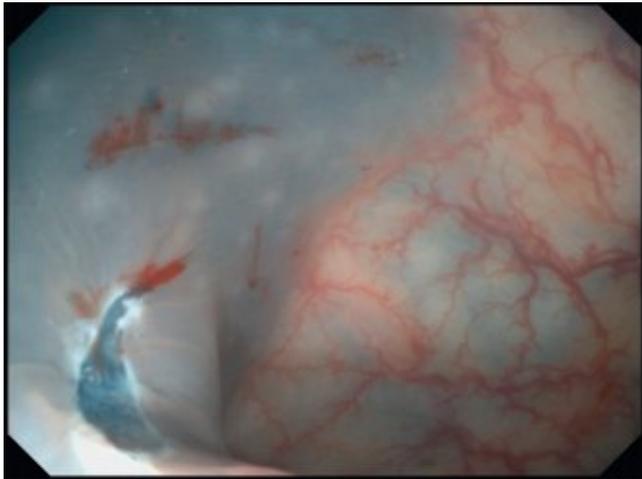


Рис. 7. Участок толстой кишки после эндоскопической резекции эпителиального новообразования



PulseCutSlow 120W и коагуляции SoftCoag 60W (электронож ESG-100 Olympus). Признаков кровотечения не было (рис. 7). Новообразование извлечено для гистологического исследования. По его данным, предварительное заключение подтвердилось. Пациентке рекомендован эндоскопический контроль через год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Видеоэндоскопическая система SonoScape HD-330 при использовании в режиме ежедневной эксплуатации для проведения тотальной колоноскопии зарекомендовала себя как эффективная, надежная и удобная. Анализ кривой обучения показывает достаточно быструю приспособляемость специалистов к эргономическим и конструктивным особенностям оборудования с достижением стабильно высоких результатов в конце цикла. Экономическая доступность системы SonoScape HD-330, ее высокие качественные технические характеристики, отвечающие современным требованиям, позволяют эффективно использовать комплекс для диагностической и оперативной эндоскопии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. 250 s. (in Russian)]
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin. 2015; 65(2): 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
3. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В. Альтернативный путь развития колоректального рака. Эндоскопические и морфологические особенности зубчатых поражений. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013; 8: 3–10. [Ageikina N.V., Duvanskii V.A., Knyazev M.V. Al'ternativnyi put' razvitiya kolorektnogo raka. Endoskopicheskie i morfologicheskie osobennosti zubchatykh porazhenii. Eksp. i klin. gastroenterologiya. 2013; 8: 3–10. (in Russian)]

4. Hoff G., Bretthauer M. The science and politics of colorectal cancer screening. PLoS Med. 2006; 3(1): e36. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030036
5. Земляной В.П., Трофимова Т.Н., Непомнящая С.Л., Дементьева Т.В. Современные методы диагностики и оценки степени распространенности рака ободочной и прямой кишки. Практик. онкология. 2005; 6(2): 71–80. [Zemlyanoi V.P., Trofimova T.N., Nepomnyashchaya S.L., Dement'eva T.V. Sovremennye metody diagnostiki i otsenki stepeni rasprostranennosti raka obodochnoi i pryamoi kishki. Prakt. onkologiya. 2005; 6(2): 71–80. (in Russian)]
6. Zapka J., Klabunde C.N., Taplin S., Yuan G., Ransohoff D., Kobrin S. Screening colonoscopy in the US: attitudes and practices of primary care physicians. J. Gen. Intern. Med. 2012; 27(9): 1150–8. DOI: 10.1007/s11606-012-2051-3

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИФН	— интерферон
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма

МНО	— международное нормализованное отношение
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ОШ	— отношение шансов
СД	— сахарный диабет
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО	— фактор некроза опухоли
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	— центральная нервная система
Ig	— иммуноглобулин