

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

DOCTOR.RU GASTROENTEROLOGY

Авторы номера

Буеверов А.О.
Цуканов В.В.
Савченко А.А.
Бакулин И.Г.
Борисов А.Г.
Бакулина Н.В.
Эмануэль В.Л.
Тонких Ю.Л.
Губергриц Н.Б.
Кнорринг Г.Ю.
Васютин А.В.
Борсуков А.В.
Коленчукова О.А.
Космачева Е.Д.
Лукашевич Г.М.
Марченко В.Н.
Сайганов С.А.
Фоменко П.Г.
Моногарова Н.Е.
Денисов Н.Л.
и другие

Тору Ито

Интервью с профессором, заведующим
отделом гастроэнтерологической эндоскопии
Медицинского университета г. Канадзава
(Япония), директором Эндоскопического центра
Университетской клиники г. Канадзава (Япония)
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 8 (163), 2019

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гастроэнтерология № 8 (163), 2019

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

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2018 — 0,438

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

Научные редакторы
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор
Булгаков С.А., д. м. н., профессор
Винокурова Л.В., д. м. н.
Максимов М.Л., д. м. н.
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор
Павлов Ч.С., д. м. н., профессор
Степанова Ю.А., д. м. н.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

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

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 4, 59 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП», на с. 60, 61 предоставлены компанией ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС»

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

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано в августе 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: 11 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 5 000 адр.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен DOI

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
№ 8 (163), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

- 4–5 **Профессор Тору Ито:** «Главным показателем профессионализма врача-эндоскописта и качества его работы является частота выявления рака на ранней стадии»

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 6–12 **Инновации в применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени**
Медведев Ю.В., Бакулин И.Г., Немцова Е.Г., Сайганов С.А., Бакулина Н.В.
- 13–17 **Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка**
Губергриц Н.Б., Моногарова Н.Е., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В., Фоменко П.Г., Шпак С.А., Бахчеван Е.Л., Бурка А.А.
- 18–27 **Идиопатический панкреатит и муковисцидоз**
Губергриц Н.Б., Моногарова Н.Е., Беляева Н.В., Фоменко П.Г., Бурка А.А., Зейналова А.А.
- 28–34 **Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах**
Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В.
- 35–43 **Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении**
Корноухова Л.А., Денисов Н.Л., Марченко В.Н., Пампуло Т.А., Эмануэль В.Л.
- 44–48 **Хронические неинфекционные заболевания у пациентов после трансплантации печени**
Космачева Е.Д., Бабич А.Э.
- 49–53 **Диагностика, клиника и лечение описторхоза**
Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., Васютин А.В., Коленчукова О.А., Ржавичева О.С., Борисов А.Г., Савченко А.А., Масленникова Н.А.
- 54–58 **К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида**
Кнорринг Г.Ю.

СИМПОЗИУМ

- 59–61 **Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта**

Анонс

ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- оригинальную статью о маркерах НАЖБП;
- описание клинического случая гипергаммиемии у больного синдромом Жильбера;
- обзор о лечении эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов;
- публикации, посвященные гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

INTERVIEW

- 4–5 **Prof. Tohru Iton:** "The Main Indicator of Endoscopist Professionalism and Quality of Work is the Rate of Early Cancer Diagnostics"

GASTROENTEROLOGY

- 6–12 **Innovative Use of ¹³C-methacetin Breathing Test to Assess the Rate of Hepatic Fibrosis**
Yu.V. Medvedev, I.G. Bakulin, E.G. Nemtsova, S.A. Sayganov, N.V. Bakulina
- 13–17 **Idiopathic Relapsing Pancreatitis in a Young Woman: An Unexpected Solution**
N.B. Gubergritz, N.E. Monogarova, G.M. Lukashovich, N.V. Belyaeva, P.G. Fomenko, S.A. Shpak, E.L. Bakhchevan, A.A. Burka
- 18–27 **Idiopathic Pancreatitis and Cystic Fibrosis**
N.B. Gubergritz, N.E. Monogarova, N.V. Belyaeva, P.G. Fomenko, A.A. Burka, A.A. Zeinalova
- 28–34 **Semiquantative Estimation of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination in Chronic Viral Hepatitis**
A.V. Borsukov, A.O. Bueverov, A.V. Tikhankova
- 35–43 **Early Diagnosis of Hepatic Metabolic Disorders in Obese Patients**
L.A. Kornoukhova, N.L. Denisov, V.N. Marchenko, T.A. Pampulo, V.L. Emanuel
- 44–48 **Chronic Noninfectious Diseases after Liver Transplantation**
E.D. Kosmacheva, A.E. Babich
- 49–53 **Opisthorchiasis: Diagnostics, Clinical Manifestations, and Management**
V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Gilyuk, A.V. Vasyutin, O.A. Kolenchukova, O.S. Rzhavicheva, A.G. Borisov, A.A. Savchenko, N.A. Maslennikova
- 54–58 **Gastroenterological Safety of Nimesulide**
G.Yu. Knorring

SYMPOSIUM

- 59–61 **Increased Permeability: A New Target in GIT Disorders Management**

Preview

IN OUR NEXT ISSUE

- Original article on NAFLD markers;
- A case study of hyperammonemia in a Gilbert's syndrome patient;
- Review and management of gastric and duodenum erosion and ulcers caused by the use of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs;
- Articles on gastroesophageal reflux disease.

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gastroenterology
No. 8 (163), 2019

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
2-year impact factor (2018): 0.438

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Gastroenterology
P.L. Shcherbakov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

I.G. Bakulin, Professor, Doctor of Medical Sciences
S.A. Bulgakov, Professor, Doctor of Medical Sciences
L.V. Vinokurova, Doctor of Medical Sciences
M.L. Maximov, Doctor of Medical Sciences
M.F. Osipenko, Professor, Doctor of Medical Sciences
Ch.S. Pavlov, Professor, Doctor of Medical Sciences
Yu.A. Stepanova, Doctor of Medical Sciences

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Managing Editor

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, pages 4 and 59: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP, pages 60 and 61: Courtesy of PRO.MED.CS

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: redactor@journaldoctor.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: 11 issues a year
Print version circulation: 5,000 copies
Digital distribution: approx. 5,000 addresses

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Вёрткин А.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Карлова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Сизязкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербакoва М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfetheriner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdееv, S.N., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Borodin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Fatкуллин, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Kon, I.Ya., MD, Moscow, Russia
Kondyurina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfetheriner Peter, MD, Prof., Germany
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vertkin, A.L., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveshchensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Главным показателем профессионализма врача-эндоскописта и качества его работы является частота выявления рака на ранней стадии»



Тору Ито — профессор, заведующий отделом гастроэнтерологической эндоскопии Медицинского университета г. Канадзава (Япония), директор Эндоскопического центра Университетской клиники г. Канадзава (Япония)

— **Уважаемый профессор Ито, осмотр в белом световом режиме — «золотой стандарт» эндоскопии. Достаточно ли его использования для точной диагностики и стадирования предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка?**

— Если все подготовительные этапы были тщательно проработаны, для современного врача-эндоскописта видеть опухоль в белом свете достаточно. Кроме того, врачи должны научиться распознавать в нем мельчайшие образования. Современная техника позволяет выявлять даже двухмиллиметровые образования, а для дальнейшего уточнения уже применяются дополнительные методы диагностики.

— **Расскажите, пожалуйста, какие методы диагностики и терапии раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) используются в Вашей клинике? Отличаются ли методы, используемые японскими специалистами, от применяемых в Европе?**

— Эндоскопия как метод внутрисветного исследования появилась именно в Японии, и все ведущие методики, которые теперь используются в мире и в частности в России, изначально создавались здесь.

Сейчас для выявления рака ЖКТ часто применяют, например, осмотр

в узком спектре света, осмотр в режиме ВЛІ (хромозендоскопию), то есть прижизненное окрашивание слизистой оболочки ЖКТ специальными красителями. Окраска позволяет врачу увидеть малейшие изменения в слизистой, а также определить границы новообразований, которые зачастую трудно или невозможно увидеть при обычном осмотре пищевода, желудка или кишечника.

«Современная техника позволяет выявлять даже двухмиллиметровые образования, а для дальнейшего уточнения уже применяются дополнительные методы диагностики»

В японских клиниках активно пользуются методикой осмотра различных участков слизистой оболочки в узкоспектральном диапазоне. Фильтр, встроенный в источник света, поглощает все длины волн, кроме двух, абсорбируемых исключительно гемоглобином. Это позволяет четко визуализировать микрососудистый рисунок слизистой. С помощью данной технологии можно на ранней стадии заметить нарушение кровоснабжения, обеднение или, наоборот, усиление сосудистого рисунка, что помогает диагностировать патологический процесс, новообразование на ранней стадии.

Важно отметить, что в Японии используются те же методики, что и в

Европе, однако уровень выявляемости рака намного выше, в первую очередь небольших образований на самых ранних стадиях. Для диагностики рака ЖКТ мы применяем самое передовое оборудование, но не только оно позволяет достичь такого высокого результата. Японскими врачами разработана специальная методика, в основе которой лежат тщательная подготовка к исследованию и скрупулезный под-

ход к проведению самой процедуры. Подготовка включает в себя индивидуальную работу с пациентом: вдумчивую беседу, определение наиболее подходящих лекарственных средств и использование малообъемных препаратов. Обеспечение психологического и физического комфорта пациента очень важно, поскольку зачастую больные не принимают некоторые препараты или принимают их в неправильной дозировке, нарушают режим, и это в итоге снижает общую эффективность диагностики.

Мне очень приятно отметить, что российские врачи, побывав на стажировке в Японии, начинают так же работать с пациентами, как японские специа-

листы. Мало того, врачи, прошедшие стажировку в различных японских госпиталях, обучают правильной методике осмотра и своих коллег на местах, что, конечно, способствует повышению частоты выявления опухолей на ранних стадиях и в России.

Немаловажную роль на первоначальном этапе исследования также играют тщательная очистка слизистой оболочки ЖКТ и подготовка верхних и нижних его отделов.

Во время исследования большое значение имеет фотофиксация. Ее проводят во время обследований во многих клиниках, но только в Японии принято делать такое большое количество четких и подробных фотографий, причем независимо от того, есть ли подозрения на какие-либо отклонения от нормы или нет. В нашем отделении делается около 100 фотографий только желудка.

Еще одним отличием является длительность исследования. Во многих странах подобная диагностика проводится за 1–2 минуты, в японских же клиниках тщательный и длительный осмотр всей слизистой пищевода и желудка занимает не меньше 10 минут.

«...только в Японии принято делать такое большое количество четких и подробных фотографий, причем независимо от того, есть ли подозрения на какие-либо отклонения от нормы или нет»

— Расскажите, пожалуйста, о трудностях японских и русских специалистов.

— Российские врачи начали контактировать с японскими специалистами фактически с момента создания эндоскопии. Первым российским ученым, отправившимся в Японию в 1964 году для обмена опытом, был Борис Константинович Поддубный. Однако общение наших специалистов не было регулярным и систематическим. Только в последнее десятилетие обмен опытом между российскими и японскими коллегами стал значительно интенсивнее и вышел на новый уровень. Японские ученые приезжают в Россию 2–3 раза в год. Во время этих визитов происходит интенсивный обмен знаниями и навыками — проводятся мастер-классы, «живые» демонстрации, профессора читают лекции, участвуют в конференциях и обсуждениях.

Кроме того, появилась специальная программа стажировки, по которой к ведущим японским специалистам

по эндоскопии для получения профессионального опыта отправляются российские молодые врачи. Длительность стажировки обычно составляет 3 неде-

«Японские ученые приезжают в Россию 2–3 раза в год. Во время этих визитов происходит интенсивный обмен знаниями и навыками — проводятся мастер-классы, «живые» демонстрации, профессора читают лекции, участвуют в конференциях и обсуждениях»

ли. Основная задача обучения — знакомство с особым японским подходом — скрупулезной работой по выявлению и лечению рака ЖКТ.

— Как Вы оцениваете уровень подготовки российских эндоскопистов?

— Именно благодаря регулярности обмена опытом уровень российских эндоскопистов значительно вырос в последнее время. Главным показателем профессионализма врача-эндоскописта и качества его работы является частота выявления рака на ранней стадии. Есть специальные показатели, отражающие качество выполненных исследований, — индекс выявления аденом и индекс выявления полипов. Чем они выше у конкретного спе-

циалиста, тем более грамотным, опытным в области диагностики злокачественных новообразований и предраковых изменений его считают.

— Что, по Вашему мнению, необходимо изменить, улучшить в системе образования таких специалистов?

— Тщательная диагностика с использованием передовой техники необходима не только в специализированных центрах, но и в поликлиниках, так как если рак не удастся диагностировать на раннем этапе, то в дальнейшем пациент поступит на лечение с запущенной стадией заболевания.

Разработанная в Японии методика диагностики и лечения рака ЖКТ находится на высочайшем уровне развития. Она зарекомендовала себя как очень эффективная. Ежегодно к нам приезжают со всего мира как молодые, так и опытные специалисты, чтобы пройти стажировку и повысить квалификацию.

Важно отметить, что постижение японской методики диагностики требу-

ет длительного времени. Не достаточно просто прослушать теоретический курс и пройти небольшую стажировку. Чтобы овладеть нашими методами

в совершенстве, врачу необходимо провести большое количество операций и накопить серьезный опыт. Подготовка хорошего специалиста может занять около 10 лет.

Прежде всего врачу-эндоскописту необходимо научиться диагностике и корректному распознаванию образований, а лишь затем переходить непосредственно к оперативному лечению. И главным показателем эффективности его работы является именно качество диагностики, а не количество успешных операций.

— Что бы Вы пожелали российским коллегам?

— Пожелание российским коллегам — как можно чаще приезжать в Японию для обучения. Благодаря программе стажировки у российских врачей есть возможность перенять опыт, своими глазами увидеть, как осуществляются все этапы диагностики, а главное, усвоить базовый принцип — самый тщательный подход к подготовке и проведению исследований по выявлению рака ЖКТ.

Такое обучение должно длиться в идеале 10–12 недель. Сейчас программы стажировки идут в течение 3 недель. Конечно, это небольшой срок, однако и за это время можно не только получить общее представление о технике работы врача-эндоскописта в Японии, но и понять, как именно он работает. Возвратившиеся с такой стажировки врачи меняют свой подход к работе.

К сожалению, сейчас по этой программе обучения имеют возможность стажироваться только 3 врача в год. Когда японские коллеги приезжают в Россию, они обязательно знакомятся с результатами работы прошедших обучение стажеров, делают доклады, читают лекции и проводят дискуссии в рамках конференций.

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.



Инновации в применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени

Ю.В. Медведев, И.Г. Бакулин, Е.Г. Немцова, С.А. Сайганов, Н.В. Бакулина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: разработка алгоритма скрининга и обследования пациентов при помощи ¹³C-метацетинового дыхательного теста (¹³C-МДТ) для оптимизации диагностики заболеваний печени.

Дизайн: групповое исследование типа «серия случаев».

Материалы и методы. Исследовалось применение ¹³C-МДТ у 101 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени (ДЗП) различной этиологии. Проведено обследование всех участников для определения состояния печени: оценка фиброза печени (ФП) — эластометрия, фибротесты, пункционная биопсия печени; лабораторные и инструментальные исследования — клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроудоденоскопия по показаниям. Выполнялся ¹³C-МДТ для характеристики функционального резерва печени, который оценивался по скорости и объему метаболизма субстрата (¹³C-метацетин) в системе цитохрома P450 1A2. Диагностическая емкость теста сравнивалась с таковой существующих методов диагностики.

Результаты. Получены убедительные данные о прогностической значимости ¹³C-МДТ при хронических ДЗП. Значения CUM позволяют прогнозировать риск наличия фиброза: если CUM-10 < 1, то риск наличия фиброза увеличивается в 2,5 раза, если CUM-20 < 2,5, риск тяжелого фиброза возрастает в 6,89 раза, если CUM-30 < 5,65, риск цирроза увеличивается в 23,3 раза (для всех случаев p < 0,01).

Оценена возможность использования ¹³C-МДТ для определения степени ФП с помощью значения кумулятивной дозы за 10-ю, 20-ю и 30-ю минуты теста и с применением разработанной нами формулы оценки степени ФП в первые 30 минут ¹³C-МДТ. Формула основана на впервые нами установленной взаимосвязи между снижением показателей кумулятивной дозы в первые 30 минут теста и риском наличия фиброза и цирроза у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Полученные результаты позволяют сократить время проведения теста с 120 до 30 минут, таким образом, оптимизируется алгоритм диагностики.

Заключение. На основании литературных и собственных данных представляется значимым введение ¹³C-МДТ в клиническую практику. Он сопоставим по эффективности с существующими методами диагностики, при этом лишен присущих им недостатков.

Ключевые слова: ¹³C-метацетиновый дыхательный тест, ¹³C-метацетин, микросомальное окисление, функциональный резерв, фиброз печени, цирроз печени, хронические диффузные заболевания печени.

Вклад авторов: Медведев Ю.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Бакулин И.Г. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Немцова Е.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сайганов С.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бакулина Н.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Медведев Ю.В., Бакулин И.Г., Немцова Е.Г., Сайганов С.А., Бакулина Н.В. Инновации в применении ¹³C-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12



Innovative Use of ¹³C-methacetin Breathing Test to Assess the Rate of Hepatic Fibrosis

Yu.V. Medvedev, I.G. Bakulin, E.G. Nemtsova, S.A. Sayganov, N.V. Bakulina

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

Objective: to develop a screening and examination algorithm for patients using ¹³C-methacetin breathing test (13C-MBT) to optimise hepatic disorders diagnostics.

Design: cohort case series study.

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: igor.bakulin@szgmu.ru

Бакулина Наталья Валерьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: Natalya.bakulina@szgmu.ru

Медведев Юрий Викторович — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: yurii.medvedev@szgmu.ru

Немцова Елена Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: elena.nemtsova@szgmu.ru

Сайганов Сергей Анатольевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии имени М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru

Materials and Methods. The use of ^{13}C -MBT in 101 patients with chronic diffuse hepatic disorders (CHD) with various origin was studied. All patients underwent an examination in order to assess their hepatic status: hepatic fibrosis (HF) assessment — elastometry, fibrosis tests, liver needle aspiration; laboratory and imaging examinations — complete and biochemical blood assay, abdomen ultrasound examination, fibrogastroduodenoscopy if indicated. ^{13}C -MBT was performed to assess the functional hepatic reserve; the rate and extent of substrate (^{13}C -methacetin) metabolism in P450 1A2 cytochrome system were analysed. The diagnostic value of the test was compared with that of existing diagnostic methods.

Results. The prognostic value of ^{13}C -MBT in patients with chronic diffuse hepatic disorders was confirmed. CUM values allow forecasting the risk of fibrosis: if $\text{CUM}-10 < 1$, then the risk of fibrosis grows 2.5-fold; if $\text{CUM}-20 < 2.5$, then the risk of severe fibrosis is 6.89-fold higher; and if $\text{CUM}-30 < 5.65$, then the risk of cirrhosis grows 23.3-fold ($p < 0.01$ in all cases).

The possible use of ^{13}C -MBT to determine the rate of HF using cumulative dose value in 10, 20, and 30 minutes of the test, and applying our own formula for HF rate assessment within first 30 minutes of ^{13}C -MBT, was assessed. The formula is based on the discovered relation between reduction in the cumulative dose value within first 30 minutes and the risk of fibrosis and cirrhosis in patients with CHD. The data we obtained allow reducing the tests duration from 120 to 30 minutes; thus, the diagnostic algorithm is optimised.

Conclusion. Based on the literary and our own information, ^{13}C -MBT is recommended to be used in clinical practice. It is not less efficient than the existing diagnostic methods; however, it does not have any disadvantages of those methods.

Keywords: ^{13}C -methacetin breathing test, ^{13}C -methacetin, microsomal oxidation, functional reserve, hepatic fibrosis, cirrhosis, chronic diffuse hepatic disorders.

Contribution: Medvedev, Yu.V. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, article preparation; Bakulin, I.G. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Nemtsova, E.G. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing; Sayganov, S.A. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Bakulina, N.V. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Medvedev Yu.V., Bakulin I.G., Nemtsova E.G., Sayganov S.A., Bakulina N.V. Innovative Use of ^{13}C -methacetin Breathing Test to Assess the Rate of Hepatic Fibrosis. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 6–12. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12

На сегодняшний день наблюдается значимое увеличение доли пациентов с патологией печени в структуре гастроэнтерологических больных. Нередко отмечаются случаи манифестации болезни сразу с цирротической стадией, протекающей ранее бессимптомно, что возможно объяснить значительным функциональным резервом печени [1–3].

Вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), злоупотребление алкоголем — ведущие причины хронических заболеваний печени (ХЗП). Несмотря на успехи медицины в области лечения инфекционных болезней, сейчас в мире насчитывается более 300 млн человек, являющихся носителями различных вирусов гепатита (среди них 257 млн человек страдают хроническим гепатитом В и около 71 млн — хроническим гепатитом С) [4, 5].

У 25% пациентов с НАЖБП развивается фиброз печени (ФП), у десятой части больных за 10 лет стеатоз печени эволюционирует в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [6]. В свою очередь, НАСГ в 10–25% случаев трансформируется в цирроз печени (ЦП) [7].

Следует отметить тот факт, что у значительного числа больных криптогенным ЦП присутствуют метаболические факторы риска, что свидетельствует о вероятной роли НАЖБП при данной патологии [8, 9]. До 10% трансплантаций связаны с ЦП в исходе НАЖБП [10].

Все пациенты с ХЗП (хроническими гепатитами, НАЖБП и др.) относятся к группе риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [11–13]. ХЗП чаще страдают лица трудоспособного возраста [1, 14], данный факт обуславливает длительные периоды временной нетрудоспособности и инвалидизацию.

Важнейшие задачи здравоохранения в России — повышение эффективности лечения, оптимизация диагностики и профилактики ХЗП. Решение этих задач может способствовать более раннему и успешному лечению и скринингу пациентов с ХЗП.

В клинической практике при ХЗП получили распространение такие методы исследования, как лабораторные тесты (биохимический анализ крови с оценкой ферментов цитолиза, холестаза), различные инструментальные методы (УЗИ

органов брюшной полости, ФГДС, КТ, МРТ), методы оценки степени ФП: пункционная биопсия печени (ПБП), фибротесты, фиброэластометрия; а также расчетные прогностические индексы: APRI, MELD, Child — Pugh.

Сейчас «золотым стандартом» верификации фиброза и уточнения его этиологии и выраженности является ПБП, поскольку используемые до настоящего времени методы исследования не в состоянии дать ответ на вопросы о действительном характере морфологических изменений печени при различных ее поражениях. Широко применяется прижизненное морфологическое исследование ткани печени для определения степени ФП и активности воспаления [15]. Метод обладает высокой специфичностью (до 99%) и чувствительностью (до 85%) [16], но при этом ПБП не дает информацию о функции печени.

К количеству материала при ПБП предъявляются строгие требования, несоблюдение которых может приводить к недостаточно корректным заключениям [17]. Метод является инвазивным, соответственно, способен вызвать осложнения (внутрипеченочную гематому, желчный перитонит, местное метастазирование при прицельной биопсии злокачественных опухолей, внутрибрюшное кровотечение, пневмоторакс) и даже летальный исход [18, 19].

Используемые в практике неинвазивные методы оценки ФП, такие как эластометрия и фибротесты, имеют свои лимитирующие факторы. Для эластометрии таковыми становятся $\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$, активный гепатит, асцит, холестаз, венозный застой в системе воротной вены, недостаточный опыт оператора. Данные ограничения требуют технического совершенствования метода [20, 21].

Фибротест — специальный биохимический анализ крови, основанный на измерении уровней маркеров фиброза, воспаления и стеатоза (общего билирубина, АЛТ, $\alpha 2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в крови пациента, — относится к малоинвазивным методам диагностики ФП и оценки некро-воспалительной активности в печени. Острый гепатит (любой этиологии) и внепеченочный холестаз являются состояниями, лимитирующими применение исследования.

Метод не может считаться достоверным при наличии у пациента хронических воспалительных заболеваний соединительной ткани, например ревматизма, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, склеродермии, а также при наследственных гипербилирубинемиях по типу синдрома Жильбера и гемолитической анемии [20, 21].

При невозможности выполнить ПБП в связи с противопоказаниями, недостоверностью результатов эластометрии при наличии у пациента ожирения или асцита в качестве альтернативы рассматриваются фибротесты. При комбинации неинвазивных тестов (эластометрии в сочетании с фибротестом) можно рассчитывать на высокие показатели чувствительности и специфичности, сопоставимые с показателями ПБП [21–23]. Данные методы также не позволяют оценить микросомальное окисление печени.

Ни один из используемых методов диагностики, зарегистрированных на территории Российской Федерации, не дает информацию о состоянии метаболизма и дезинтоксикации в печени. Для современной гепатологии актуально наличие высокочувствительного и специфичного метода, способного определять минимальные отклонения в функциональной активности печени.

В качестве альтернативы существующим методам выступает ¹³С-метацетиновый дыхательный тест (¹³С-МДТ). Метод был впервые описан Р. Krumbiegel и соавт. в 1985 году [24]. С тех пор он считается полезным инструментом определения степени повреждения и функционального резерва печени. ¹³С-МДТ обладает высокой чувствительностью (до 92,6%) и специфичностью (до 84,1%) при определении ЦП, по данным Kibion — Wagner [25], способен оценить скорость и объем метаболизма в системе цитохрома Р450 в печени.

В основе дыхательного теста лежит оценка количества выделяемой метки метаболизируемого субстрата в выдыхаемом воздухе. Субстрат после перорального приема всасывается, проходит через кровоток, затем проходит деметилирование в печени, затем в виде ¹³СО₂ выводится через легкие. Метаболическую функцию печени определяют по объему и скорости выведения субстрата [26, 27]. Ряд европейских клиник применяют ¹³С-МДТ для количественной оценки функционального резерва печени при циррозе [28, 29].

Настоящее исследование направлено на обоснование использования данного метода в России.

Цель исследования: разработка алгоритма скрининга и обследования пациентов при помощи ¹³С-МДТ для оптимизации диагностики заболеваний печени.

Для достижения поставленной цели нужно было решить две задачи:

- оценить клинико-диагностические особенности применения ¹³С-МДТ при заболеваниях печени различной этиологии в зависимости от степени фиброза, наличия цирроза и активности воспаления;
- оценить возможность оптимизированного применения метода для характеристики функционального резерва печени и его прогностическую значимость при ХЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в Санкт-Петербурге. Больных отбирали из числа обратившихся амбулаторно в консультативно-диагностические центры и в гастроэнтерологическое отделение стационара:

- 2016–2017 гг. — работа с литературой по теме исследования, освоение методики выполнения ¹³С-МДТ;

- 2016–2018 гг. — отбор пациентов;
- 2018 г. — статистический анализ полученных данных, представление результатов работы на профильных российских и международных конференциях.

В исследовании включено 101 пациент с ХЗП различной этиологии (рис. 1), из них 55 мужчин и 46 женщин, средний возраст составил 48 ± 14 года.

В зависимости от установленной степени фиброза больные были разделены на пять групп (рис. 2, 3).

Выполнялись сбор жалоб и анамнеза (наследственность, образ жизни, характер питания) и физикальное обследование

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от этиологии заболеваний печени, n (%)

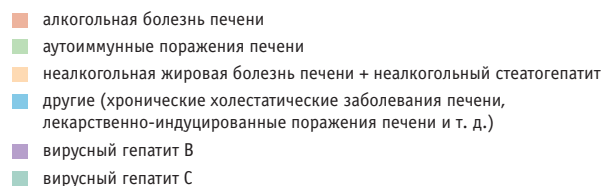


Рис. 2. Группы пациентов с хроническими заболеваниями печени в зависимости от степени фиброза

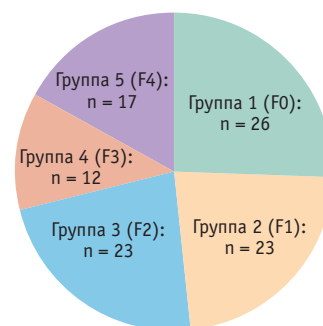
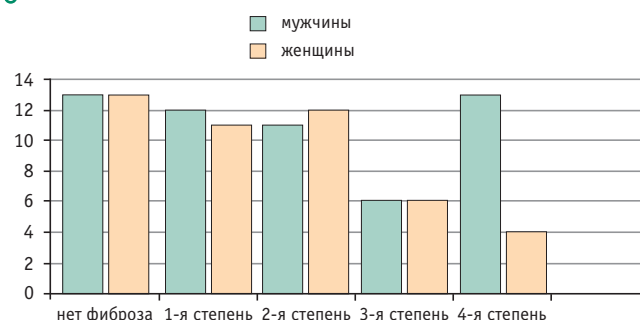


Рис. 3. Распределение включенных в исследование пациентов с хроническими заболеваниями печени по полу в зависимости от степени фиброза



больных для определения состояния пищеварительной системы. Использовались лабораторные методы — клинический анализ крови (тромбоциты, лейкоциты, гемоглобин), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин и его фракции, креатинин), коагулограмма (МНО, выявление коагулопатии); УЗИ органов брюшной полости (структура печени и ее размеры, наличие асцита, портальной гипертензии), ФГДС (исключение портальных гастропатий, варикозного расширения вен пищевода); эластометрия печени, или фибротест, или результаты ранее выполненной биопсии печени для оценки степени ФП, а также ¹³C-МДТ (изучаемый метод).

Критерий включения: установленный ранее диагноз ХЗП на основании комплексного обследования в соответствии с существующими стандартами (клинико-лабораторные анализы, генетические маркеры, УЗИ, эластометрия, фибротест (АктиТест), биопсия печени и т. д.).

Критерии исключения: острый гепатит любой этиологии, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, возраст менее 18 и более 80 лет, тяжелые коморбидные патологии.

Все участники подписывали бланк добровольного информированного согласия на проведение всех необходимых процедур и манипуляций, а также согласие на обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол № 10 от 09.11.2016 г.). Решение: планируемое исследование «Клинико-диагностическое значение ¹³C-метацетинового дыхательного теста при хронических заболеваниях печени» соответствует этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями».

¹³C-МДТ выполняется натощак. Препарат (¹³C-метацетин) применяется перорально с фиксированной дозировкой 75 мг на одно исследование в сухом виде, растворяется в 200 мл воды. Измеряется изотопный состав углерода в углекислоте выдыхаемого воздуха, что дает информацию о скорости печеночного метаболизма. Забор образцов выдыхаемого воздуха в 10 металлизированных пакетов производится в течение 2 часов — 1 раз перед приемом препарата, затем через каждые 10 минут в первый час исследования и через каждые 20 минут в течение второго часа. Исследование проводится на инфракрасном газовом анализаторе Iris, Германия. Результаты каждого исследования представляются в виде зависимостей скорости вывода экзогенной углеродной метки (PDR) от времени и суммарной доли выведенной метки от времени.

¹³C-МДТ проводили согласно стандартной схеме. Учитывались такие показатели теста, как кумулятивная доза (СУМ) ¹³C (отражает объем метаболизированного субстрата, измеряется в процентах), доза в час (dose/h) (процент от введенной дозы метацетина) и дельта над исходным уровнем (DOV), выраженная в промилле, в течение 120 минут. С помощью ¹³C-МДТ у пациентов с ХЗП оценивали микросомальное окисление в печени, степень фиброза. Далее параметры ¹³C-МДТ сравнивали с клинико-лабораторными параметрами больных.

ПБП в ходе исследования не выполнялась, учитывались результаты ПБП, сделанной ранее. При отсутствии ПБП использовали другие методы определения степени ФП: фибротест, Фибромакс (стандартные методы расчета по формулам компании BioPredictive); эластометрию печени с функцией оценки стеатоза по скорости затухания ультра-

звуковой волны (CAP). Эластометрия выполнялась на аппарате FibroScan 502 Touch.

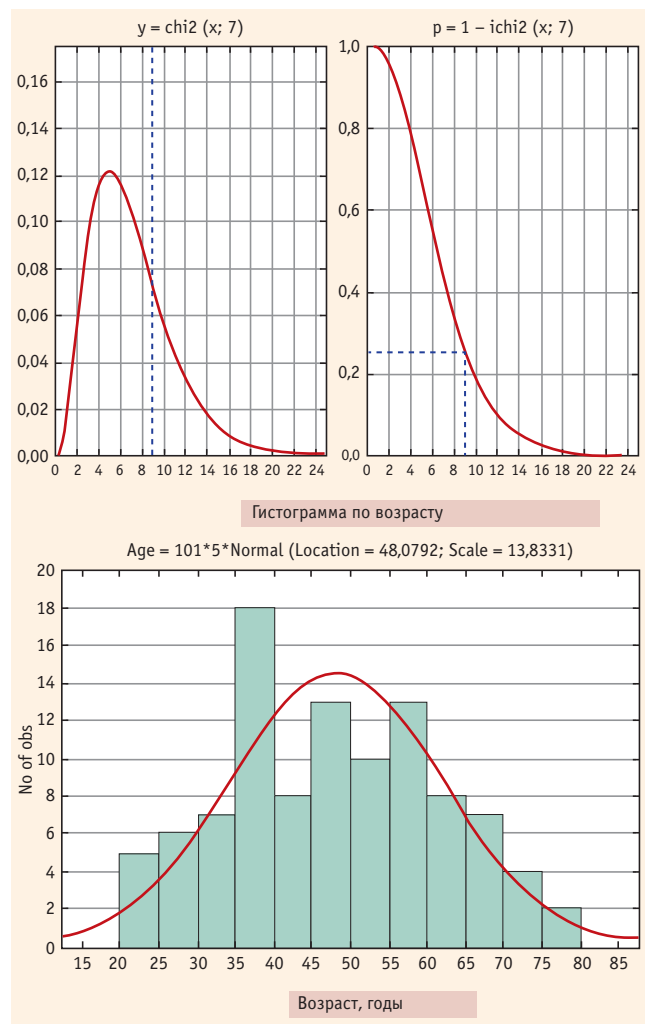
Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовались средние значения, медианы, сравнение двух независимых групп по одному признаку (критерий Стьюдента, критерий Манна — Уитни, χ^2 , точный критерий Фишера). Группы сопоставляли с помощью вариантного анализа (ANOVA) Кендалла, гамма, логистического регрессионного анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10. Распределение соответствовало распределению χ^2 (рис. 4) ($\text{Chi-Square} = 8,97$; степеней свободы 7, $p = 0,25$). Нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Парное сравнение групп производили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок; статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Между первыми тремя группами (пациенты без фиброза, F1, F2) значимых различий в показателях ¹³C-МДТ не было, однако тенденция к появлению таких различий при больших выборках наблюдалась. Установлены статистически значимые различия между группой без ФП (группа 1) и с фиброзом 3-й степени (группа 4) по показателям DOB-40 ($p = 0,019$), DOB-80 ($p = 0,020$), DOB-100 ($p = 0,028$).

Рис. 4. Распределение выборки по возрасту



Между пациентами групп без фиброза и с фиброзом 4-й степени (ЦП) и больными групп F1 и F4 выявлены статистически значимые различия по всем параметрам ¹³C-МДТ (значения p представлены в таблице 1).

У участников групп F1 и F3 существенно различались показатели дозы в час на 40-й минуте теста (p = 0,025) и дельта над исходным уровнем на 40-й минуте (p = 0,016), у пациентов с F2 и F3 — CUM от 30-й до 120-й минуты теста, доза в час на 20-й, 30-й, 50-й минуте, DOB-20. У больных групп F2 и F4 значимо различались все показатели ¹³C-МДТ, кроме дозы в час на 80-й и 120-й минуте, DOB-80, DOB-120 (см. табл. 1).

В ходе исследования сравнивались также уровни тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, альбумина сыворотки, билирубина общего, билирубина непрямого, креатинина, МНО (табл. 2).

Далее с помощью статистического алгоритма «дерево решений» (decision tree analysis statistics), вариантного анализа (ANOVA) были выделены пороговые значения кумулятивной дозы в первые 30 минут теста. Если CUM-10 < 1, то риск наличия фиброза увеличивается в 2,5 раза, если CUM-20 < 2,5, риск тяжелого фиброза возрастает в 6,89 раза, если CUM-30 < 5,65, риск цирроза увеличивается в 23,3 раза (для всех случаев p < 0,01). На основании этих данных нами была разработана формула для оценки ФП в первые 30 минут ¹³C-МДТ, базирующаяся на впервые нами установленной взаимосвязи между снижением показателей кумулятивной дозы в первые 30 минут теста и риском наличия фиброза и цирроза у пациентов с ХЗП.

Затем была изобретена формула для определения степени фиброза:

$$N = 1a + 2b + 10c,$$

где N — сумма баллов; a, b и c — коэффициенты (%), рассчитываемые из CUM-10, CUM-20 и CUM-30.

При этом если CUM-10 < 1%, то a = 1; если CUM-10 ≥ 1%, то a = 0; если CUM-20 < 2,5%, то b = 1; а если CUM-20 ≥ 2,5%, то b = 0; если CUM-30 < 5,65%, то c = 1; если CUM-30 ≥ 5,65%, то c = 0. При N = 0 определяют степень ФП как F0, при N = 1–3 — как F1-2, при N = 10–13 — как F3-4. Предполагаемая чувствительность метода — 74%, специфичность — 85%.

Были построены и проанализированы графики распределения степени ФП в зависимости от тяжести дисфункции печени (ДП). ДП определялась относительно референтных интервалов показателя DOB (значение DOB-20, время достижения DOB_{max}, соответствие этих данных референтным значениям). В норме максимальное значение DOB должно

Таблица 1

Сравнение показателей ¹³C-метацетинового дыхательного теста (¹³C-МДТ) пациентов в зависимости от степени фиброза (p value)

Показатели	F0–F4	F1–F4	F2–F4	F3–F4
CUM-10	0,002	0,024	0,001	0,104
CUM-20	0,001	0,006	< 0,001	0,062
CUM-30	< 0,001	0,001	< 0,001	0,036
CUM-40	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,030
CUM-50	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,028
CUM-60	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,016
CUM-80	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,026
CUM-100	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,031
CUM-120	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,030
Dose/h-10	0,003	0,025	0,001	0,112
Dose/h-20	< 0,001	0,001	< 0,001	0,028
Dose/h-30	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,031
Dose/h-40	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,054
Dose/h-50	< 0,001	< 0,001	0,001	0,033
Dose/h-60	0,002	< 0,001	0,017	0,078
Dose/h-80	0,003	0,005	0,064	0,263
Dose/h-100	< 0,001	0,002	0,012	0,163
Dose/h-120	0,014	0,017	0,251	0,345
DOB-10	0,002	0,021	0,002	0,108
DOB-20	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,037
DOB-30	< 0,001	< 0,001	0,001	0,065
DOB-40	< 0,001	< 0,001	0,001	0,100
DOB-50	< 0,001	< 0,001	0,003	0,064
DOB-60	0,001	0,001	0,019	0,133
DOB-80	0,003	0,013	0,078	0,472
DOB-100	< 0,001	0,003	0,015	0,225
DOB-120	0,010	0,034	0,195	0,464

Примечание: p — вероятность ошибки первого рода; DOB-10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 — дельта над исходным уровнем на 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минутах выполнения ¹³C-МДТ; Dose/h-10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 — доза в час на 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минутах; CUM-10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 — суммарная концентрация ¹³CO₂ к исходу 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й, 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минуты выполнения ¹³C-МДТ.

Таблица 2

Сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах (p value)

Лабораторные показатели	F0–F1	F0–F2	F0–F3	F0–F4	F1–F2	F1–F3	F1–F4	F2–F3	F2–F4	F3–F4
Тромбоциты	0,763	0,031	0,243	0,035	0,080	0,361	0,081	0,953	0,496	0,650
Аланинаминотрансфераза	0,381	0,254	0,030	0,006	0,891	0,067	0,032	0,075	0,035	0,535
Аспартатаминотрансфераза	0,686	0,222	0,050	< 0,001	0,493	0,080	< 0,001	0,118	0,001	0,940
γ-глутамилтранспептидаза	0,474	0,384	0,691	0,003	0,199	0,111	0,002	0,667	0,029	0,045
Щелочная фосфатаза	0,359	0,109	0,041	0,001	0,703	0,399	0,011	0,511	0,009	0,076
Альбумин	0,348	0,335	0,002	0,007	1,000	0,027	0,079	0,020	0,055	0,782
Билирубин общий	0,968	0,448	0,597	0,006	0,394	0,543	0,007	0,967	0,022	0,094
Билирубин не прямой	0,131	0,958	0,548	0,251	0,003	0,038	< 0,001	0,203	0,039	0,016
Креатинин	0,961	0,112	0,972	0,448	0,219	0,992	0,550	0,132	0,195	0,638
Международное нормализованное отношение	0,479	0,651	0,023	< 0,001	0,664	0,106	0,002	0,025	< 0,001	0,100

быть выше 20,8 промилле, оно достигается к 10–20-й минуте исследования, затем снижается по экспоненте.

Распределение степеней фиброза в зависимости от тяжести нарушений микросомального окисления представлено на рисунке 5.

Исходя из приведенных показателей можно сделать вывод, что с увеличением тяжести ДП возрастает количество участников с фиброзом 3–4-й степени. Следует отметить, что у всех обследованных пациентов с ХЗП выявлено угнетение функционального резерва различной степени. Далее были определены степени фиброза по формуле, описанной выше (рис. 6).

На основании вышеприведенной информации можно считать созданную нами формулу эффективным методом диагностики ФП 3-й степени и ЦП (F4). При помощи данного метода возможно неинвазивно определять степень ФП. Таким образом, исключается риск осложнений, сопровождающих ПБП: внутрибрюшного кровотечения, внутрипеченочной гематомы, пневмоторакса, желчного перитонита; также исключаются местное метастазирование при прицельной биопсии злокачественных опухолей, летальный исход.

При использовании описанной формулы сокращается время проведения ¹³С-МДТ. Возможность пройти тест амбулаторно, отсутствие необходимости высококвалифицированных специалистов для его выполнения, субъективности оценки результатов и увеличение комплаентности пациентов к обследованию позволяют нам считать этот метод оценки ФП перспективным для практикующих гастроэнтерологов и врачей других специальностей.

За время проведения исследования нежелательные явления, связанные с выполнением ¹³С-МДТ, не зафиксированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Получены убедительные данные о прогностической значимости ¹³С-МДТ при хронических диффузных заболеваниях печени. Исходя из этого разрабатывается алгоритм оказания медицинской помощи больным ХЗП и модель донозологической диагностики и скрининга с применением ¹³С-МДТ. Введение в клиническую практику нового метода оценки функции печени, ее функционального резерва позволит существенно улучшить диагностику у пациентов с ХЗП.

В ходе исследования получены результаты, позволяющие сократить проведение теста с 120 минут до 30 без потери диагностической эффективности. Рассчитанные в нашей выборке чувствительность и специфичность метода равны 74% и 85% соответственно, что не расходится с литературными данными [27–29]. Тенденция к появлению различий между больными с минимальными степенями фиброза требует проведения исследования на большей выборке. Эти результаты позволяют не только утверждать, что ¹³С-МДТ может быть внедрен в клиническую практику в Российской Федерации, но и предполагать возможности сокращения затрат на проведение теста при дальнейшем совершенствовании методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие хронических заболеваний печени (ХЗП) существенно повышает риск развития таких серьезных социаль-

Рис. 5. Распределение степеней фиброза печени в зависимости от тяжести нарушения микросомального окисления ($p < 0,05$ по критерию Фишера)

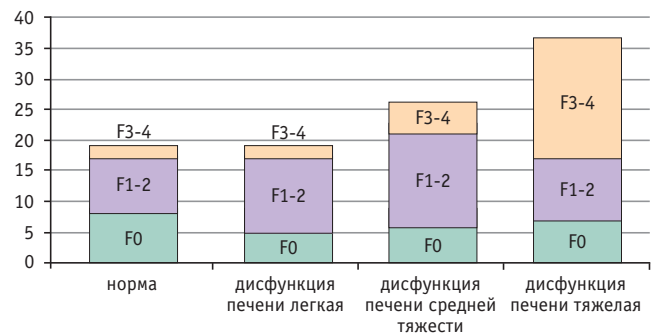
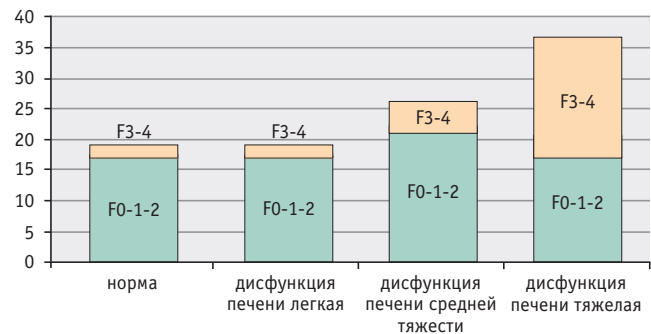


Рис. 6. Распределение смоделированной (согласно формуле) степени фиброза в зависимости от тяжести дисфункции печени ($p < 0,01$ по критерию Фишера)



но значимых заболеваний, как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, и влияет на продолжительность и прогноз жизни больных. Растущая распространенность гепатитов (вирусных, алиментарно-токсических, аутоиммунных), неалкогольной жировой болезни печени, ожирения, метаболического синдрома, связанных с ними патологий, таких как СД 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, а также трудности диагностики и отсутствие достоверных высокоинформативных тестов для оценки функционального резерва при заболеваниях печени свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

На основании литературных данных и полученных собственных результатов представляется значимым введение ¹³С-метацетинового дыхательного теста (¹³С-МДТ) в клиническую практику, так как он сопоставим по эффективности с существующими методами диагностики, при этом лишен присущих им недостатков, поскольку является неинвазивным, безопасным, репрезентативным и простым в исполнении. ¹³С-МДТ с успехом могут применять терапевты, врачи семейной медицины, гастроэнтерологи, инфекционисты. Его можно проводить и амбулаторно, и в стационаре, использовать для скрининга лиц без клинических проявлений ХЗП и для оценки эффекта терапии в динамике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018; 67(1): 123–33. DOI: 10.1002/hep.29466

2. Woodhouse C.A., Patel V.C., Singanayagam A., Shawcross D.L. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(2): 192–202. DOI: 10.1111/apt.14397

3. Cholankeril G., Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(8): 1356–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.045
4. World Health Organization. *Global hepatitis report 2017.* World Health Organization; 2017. 83 p.
5. Isakov V., Zhdanov K., Kersey K., Massetto B., Knox S.J., Svarovskaia E. et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment naïve patients with genotype 1 and 3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir. Ther.* 2016; 21(8): 671–8. DOI: 10.3851/IMP3065
6. Adams L.A., Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver — perhaps not so benign. *J. Hepatol.* 2015; 62(5): 1002–4. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.005
7. Wree A., Broderick L., Canbay A., Hoffman H.M., Feldstein A.E. From NAFLD to NASH to cirrhosis — new insights into disease mechanisms. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(11): 627–36. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.149
8. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(2): 35–9. [Komshilova K.A., Troshina E.A. Ozhirenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: metabolicheskije riski i ikh korrektsiya. Ozhirenie i metabolizm. 2015; 12(2): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET2015235-39
9. European Association For The Study Of The Liver (EASL); European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASO-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* *Obes. facts.* 2016; 9(2): 65–90. DOI: 10.1159/000443344
10. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Неалкогольный стеатозепатит: лечение с позиций доказательной медицины. Эффектив. фармакотерапия. 2011; 6: 30–4. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu. Nealkogol'nyi steatogepatit: lechenie s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Effektiv. farmakoterapiya. 2011; 6: 30–4. (in Russian)]
11. Niederau C. NAFLD and NASH. In: Mauss S., Berg T., Rockstroh J., eds. *Hepatology: clinical textbook.* Sydney: Flying Publisher; 2015: 510–24.
12. Cholankeril G., Patel R., Khurana S., Satapathy S.K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: current knowledge and implications for management. *World J. Hepatol.* 2017; 9(11): 533–43. DOI: 10.4254/wjh.v9.i11.533
13. Machado M.V., Diehl A.M. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2016; 150(8): 1769–77. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.066
14. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* *Lancet.* 2015; 386(9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
15. Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Гусев А.А., Прудникова Т.А., Бекин А.С. и др. Современные возможности эндоскопической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатр. фармакология.* 2018; 15(3): 238–47. [Khrolenko P.V., D'yakonova E.Yu., Surkov A.N., Gusev A.A., Prudnikova T.A., Bekin A.S. i dr. Sovremennye vozmozhnosti endokhirurgicheskoi biopsii u detei s khronicheskimi boleznyami pecheni. *Pediatr. farmakologiya.* 2018; 15(3): 238–47. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1904
16. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(2): 475–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.475
17. Fryer E., Wang L.M., Verrill C., Fleming K. How often do our liver core biopsies reach current definitions of adequacy? *J. Clin. Pathol.* 2013; 66(12): 1087–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201440
18. Kose S., Ersan G., Tatar B., Adar P., Sengel B.E. Evaluation of percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic viral hepatitis. *Eurasian J. Med.* 2015; 47(3): 161–4. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.107
19. Potretzke T.A., Saling L.J., Middleton W.D., Robinson K.A. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy: do subcapsular lesions pose a higher risk? *Am. J. Roentgenol.* 2018; 211(1): 204–10. DOI: 10.2214/AJR.17.18726
20. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевт. архив.* 2016; 88(2): 49–57. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rotin D.L. Novyi neinvazivnyi metod otsenki steatoza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. *Tерапевт. arkhiv.* 2016; 88(2): 49–57. (in Russian)]
21. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Родионова С.В. Оценка фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом. *Фарматека.* 2016; 2(315): 43–8. [Bakulin I.G., Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rodionova S.V. Otsenka fibroza pecheni u patsientov s sakharnym diabetom. *Farmateka.* 2016; 2(315): 43–8. (in Russian)]
22. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Винницкая Е.В., Драпун С.В. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру.* 2015; 12(113): 57–64. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Vinnitskaya E.V., Drapun S.V. Otsenka steatoza pecheni s pomoshch'yu neinvazivnogo metoda: mif ili real'nost'? *Doktor.Ru.* 2015; 12(113): 57–64. (in Russian)]
23. Бакулин И.Г., Медведев Ю.В. ¹³C-метацетиновый дыхательный тест при оценке функционального резерва печени. *Фарматека.* 2016; s5-16: 71–80. [Bakulin I.G., Medvedev Yu.V. ¹³C-metatsetinovyi dykhatel'nyi test pri otsenke funktsional'nogo rezerva pecheni. *Farmateka.* 2016; s5-16: 71–80. (in Russian)]
24. Krumbiegel P., Günther K., Faust H., Möbius G., Hirschberg K., Schneider G. Nuclear medicine liver function tests for pregnant women and children 1. Breath tests with ¹⁴C-methacetin and ¹³C-methacetin. *Eur. J. Nucl. Med.* 1985; 10(3-4): 129–33. DOI: 10.1007/bf00252720
25. Kibion — Wagner Ref. no. Br-115-01/April 2013. URL: <http://www.kibion.com/> (дата обращения — 15.09.2019).
26. Gorowska-Kowolik K., Chobot A., Kwiecien J. ¹³C Methacetin breath test for assessment of microsomal liver function: methodology and clinical application. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017; 2017: 1–5. DOI: 10.1155/2017/7397840
27. Suha A.A. Analysis of breath allows for noninvasive identification and quantification of diseases and metabolic dysfunction: *Dissertation Im Fachbereich Physik der Freien Universität Berlin.* Berlin; 2015. 26 p.
28. Stravitz R.T., Ilan Y. Potential use of metabolic breath tests to assess liver disease and prognosis: has the time arrived for routine use in the clinic? *Liver Int.* 2017; 37(3): 328–36. DOI: 10.1111/liv.13268
29. Fierbinteanu-Braticevici C., Papacocea R., Tribus L., Cristian B. Role of ¹³C methacetin breath test for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140(1): 123–29. **D**

Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка

Н.Б. Губергриц¹, Н.Е. Моногарова¹, Г.М. Лукашевич¹, Н.В. Беляева¹, П.Г. Фоменко¹, С.А. Шпак²,
Е.Л. Бахчеван³, А.А. Бурка⁴

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; Украина, г. Донецк

² Киевская городская клиническая больница № 7; Украина, г. Киев

³ Немецкий диагностический центр святого Павла; Украина, г. Одесса

⁴ ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 38» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

Цель статьи: представить сложный клинический случай идиопатического рецидивирующего панкреатита у женщины 23 лет.

Основные положения. Основным клиническим проявлением заболевания являлась острая, интенсивная, рецидивирующая абдоминальная боль. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться и интенсивность абдоминальной боли нарастала. Назначение заместительной ферментной терапии в адекватной дозировке увеличило длительность периодов ремиссии. Дифференциальный диагноз и проведение дополнительных лабораторно-инструментальных исследований позволили определить причину рецидивирующего панкреатита и подтвердить диагноз муковисцидоза с преимущественным поражением поджелудочной железы. Отличительными особенностями данного клинического случая стали диагностика наследственного заболевания — муковисцидоза — во взрослом возрасте, отсутствие яркой клинической симптоматики вовлечения в патологический процесс легких, а также отставания в физическом и половом развитии, признаков мальнутриции. Диагноз муковисцидоза подтвержден немецкими специалистами.

Заключение. В настоящее время пациентка продолжает лечение в немецкой клинике. Ей рекомендовано проведение длительной заместительной ферментной терапии, решение об инициации генной терапии еще не принято. В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности стентирования панкреатического протока во избежание повторных панкреатических атак.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий панкреатит, абдоминальная боль, муковисцидоз, диагностика, заместительная ферментная терапия.

Вклад авторов: Губергриц Н.Б. — идея и установление клинического диагноза, план обследования; Моногарова Н.Е. — клиническая интерпретация изменений со стороны органов дыхания; Лукашевич Г.М. — литературное изложение клинического наблюдения; Беляева Н.В. — curaция больной; Фоменко П.Г. — оформление статьи, библиографическое описание литературных источников; Шпак С.А. — выполнение и интерпретация радиологических исследований; Бахчеван Е.Л. — выполнение и интерпретация генетических исследований; Бурка А.А. — формулирование диагноза муковисцидоза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Моногарова Н.Е., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В., Фоменко П.Г., Шпак С.А., Бахчеван Е.Л., Бурка А.А. Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 13–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-13-17

Idiopathic Relapsing Pancreatitis in a Young Woman: An Unexpected Solution

N.B. Gubergritz¹, N.E. Monogorova¹, G.M. Lukashevich¹, N.V. Belyaeva¹, P.G. Fomenko¹, S.A. Shpak²,
E.L. Bakhchevan³, A.A. Burka⁴

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University; 27 Privokzalnaya Str., Liman, Donetsk Region, Ukraine 84404

² Kiev Municipal Clinical Hospital No.7; 95 Mikhail Kotelnikov Str., Kiev, Ukraine 03179

³ St. Paul's German Diagnostic Centre; 68/2 Novoselskiy Str., Odessa, Ukraine 65023

⁴ Municipal Children's Hospital No. 38 of the Moscow Department of Health; 2 10-letiya Oktyabrya Str., Moscow, Russian Federation 117036

Objective: to present a complicated case history of idiopathic recurring pancreatitis in a 23-year old woman.

Key Points. The main clinical manifestation of the disease was acute intense recurring abdominal pain. Despite symptomatic treatment, the condition of the patient worsened, and the abdominal pain became more intensive. An adequate dose of an enzyme replacement therapy resulted in longer periods of remission. Differential diagnosis and additional laboratory and instrumental examinations helped in finding

Бахчеван Елена Леонидовна — генетик Немецкого диагностического центра св. Павла. 65023, Украина, г. Одесса, ул. Новосельского, д. 68/2. E-mail: olenabakhchevan@gmail.com

Беляева Надежда Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького». 84404, Украина, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27. E-mail: 771984@gmail.com

Бурка Александр Александрович — участковый врач, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ДГП № 38» ДЗМ. 117036, Россия, г. Москва, ул. 10-летия Октября, д. 2. E-mail: burka@dr.com

Губергриц Наталья Борисовна — профессор кафедры внутренней медицины № 2 ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького», д. м. н., профессор. 84404, Украина, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>. E-mail: profnbg@ukr.net (Окончание на с. 14.)



the root cause of pancreatitis and diagnosing cystic fibrosis with pancreas involvement. The hallmarks of this clinical case were diagnosis of cystic fibrosis (a genetic disorder) in an adult, absence of marked clinical symptoms of lungs involvement, and no signs of retarded physical and sexual development, as well as manifestations of malnutrition. Cystic fibrosis was confirmed by German specialists.

Conclusion. Currently the patient is undergoing treatment in a German clinic. Long-lasting enzyme replacement therapy was recommended; a decision to start gene therapy has not been taken yet. We are now considering the need in pancreatic duct in order to prevent recurrent pancreatic attacks.

Keywords: idiopathic relapsing pancreatitis, abdominal pain, cystic fibrosis, diagnostics, enzyme replacement therapy.

Contribution: Gubergritz, N.B. — idea and clinical diagnostics; examination plan; Monogarova, N.E. — clinical interpretation of respiratory changes; Lukashovich, G.M. — written compilation of the clinical observation results; Belyaeva, N.V. — patient coordination; Fomenko, P.G. — article preparation, arrangement of references; Shpak, S.A. — radiology examination and interpretation; Bakhchevan, E.L. — genetic researches and interpretation; Burka, A.A. — cystic fibrosis diagnosis formulation.

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

For citation: Gubergritz N.B., Monogarova N.E., Lukashovich G.M., Belyaeva N.V., Fomenko P.G., Shpak S.A., Bakhchevan E.L., Burka A.A. Idiopathic Relapsing Pancreatitis in a Young Woman: An Unexpected Solution. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 13–17. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-13-17

Настоящую статью мы хотели бы начать с загадки Авраама Линкольна, который любил задавать своим собеседникам вопрос: «Сколько лап у собаки, если хвост мы назовем лапой?» Большинство слушателей, безусловно, отвечали, что пять. Тогда Линкольн говорил: «Нет, их по-прежнему четыре. Названный лапой хвост — еще не лапа». Подобные ситуации очень часто возникают в гастроэнтерологии, когда самые разнообразные нозологии нарекают «хроническим панкреатитом», не предпринимая никаких усилий для установления этиологии заболевания, ведь патология, названная панкреатитом, еще не является таковым. Мы столкнулись с весьма нетривиальным клиническим случаем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Осенью 2018 г. на консультативный прием к профессору Донецкого национального медицинского университета повторно обратилась пациентка Б., 23 лет, вокалистка, которая не предъявляла жалоб на момент обращения, а описала динамику развития заболевания с момента предыдущих обращений и предоставила результаты ранее рекомендованных обследований.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 2009 г. (с 14 лет), когда на фоне общего благополучия внезапно появились приступы абдоминальной боли, локализованной преимущественно в эпигастрии, с приемами пищи четко не связанные. При обследовании по месту жительства в ходе эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ диагностирован гастрит. На фоне назначенного медикаментозного лечения состояние пациентки нормализовалось, и до июля 2015 г. за медицинской помощью она не обращалась.

Летом 2015 г. рецидивировал болевой синдром в верхней части живота. При обследовании в стационаре по месту жительства отмечены снижение уровня гемоглобина (111 г/л), умеренная активность цитолитического синдрома (АЛТ — 129 Ед/л, АСТ — 135 Ед/л; норма — до 40 Ед/л),

повышение острофазовых показателей (СРБ — 6,27 мг/л; норма — до 0,5 мг/л) и чрезвычайно высокие уровни амилазы — 2253 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), липазы — 5507 Ед/л (норма — до 60 Ед/л).

В ходе УЗИ органов брюшной полости (ОБП) 08.07.2015 г. зафиксированы увеличение размеров поджелудочной железы (ПЖ): головка — 31,5 мм, тело — 18,1 мм, хвост — 24,3 мм, — а также неровность контура, диффузная неоднородность ее структуры, повышение эхогенности с наличием множественных гипозоногенных участков. Вирсунгианов проток не визуализировался.

При КТ ОБП (09.07.2015 г.) подтверждено увеличение ПЖ в размерах (головка — 44 × 39 мм, тело — 24 мм, хвост — 27,5 мм) и определен диаметр вирсунгианова протока на уровне тела железы: 3 мм.

В ходе исследования выявлены отеки паранкретической клетчатки и наличие нечетких коллекторов жидкости в ней, также незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости. Обнаруженные изменения трактовались как острый экссудативный панкреатит, осложненный асцитом (степень E по шкале Balthazar), однако этиология процесса осталась невыясненной. Симптоматическая терапия позволила купировать болевой синдром и улучшить самочувствие пациентки.

Несмотря на строгое соблюдение рекомендованной диеты, спустя 5 месяцев вновь развился эпизод острого панкреатита, который был купирован в амбулаторных условиях (пациентка отказалась от госпитализации), но в апреле 2016 г. для нивелирования болевого синдрома потребовалась госпитализация в стационар. На этот раз течение острой панкреатической атаки сопровождалось выраженным лейкоцитозом ($13,3 \times 10^9$ /л), снижением уровня гемоглобина (99 г/л) и протромбинового индекса (60%), выраженной амилаземией (3734 Ед/л). УЗ-признаки увеличения ПЖ в размерах отсутствовали, однако наблюдалось умеренное повышение эхогенности при сохранении четких границ и однородной структуры железы, вирсунгианов проток не визуализировался. На фоне консервативной терапии

Лукашевич Галина Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru

Моногарова Надежда Егоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru

Фоменко Павел Геннадиевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fomenko_pg@mail.ru

Шпак Светлана Александровна — к. м. н., врач-радиолог Киевской ГКБ № 7. 03179, Украина, г. Киев, ул. Михаила Котельникова, д. 95. E-mail: docshpaks@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 13.)

удалось достичь снижения уровня амилаземии до 506 Ед/л (при норме до 100 Ед/л).

Очередная панкреатическая атака развилась через 6 месяцев: в ноябре 2016 г. резкие боли в животе стали причиной госпитализации больной в отделение реанимации и интенсивной терапии, где для купирования болевого синдрома вводились наркотические анальгетики, выполнена эпидуральная анестезия, также был проведен плазмафрез. При УЗИ ОБП (09.11.2016 г.) визуализировалась ПЖ обычной формы, размером 22,2 × 16,1 × 17,1 мм, с четкими правильными контурами, неоднородной структурой и пониженной эхогенностью, отмечено расширение вирсунгианова протока до 6,8–7,5 мм (рис. 1), а в дугласовом пространстве обнаружено до 50 мл свободной жидкости.

В тот же день при КТ ОБП (рис. 2) подтверждено наличие органической патологии: экссудативный панкреатит, внепеченочный холестаза и панкреатостаз (протоки расширены до уровня фатерова соска).

В связи с высказанным подозрением о литиазе вирсунгианова протока на следующий день (10.11.2016 г.) проведена МРТ. В ходе исследования обнаружены явления экссудативного панкреатита, внепеченочного холестаза и панкреатостаз (расширение протоков до уровня фатерова соска) (рис. 3).

С 11 по 16 ноября 2016 г. пациентка находилась на обследовании и лечении в ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова», где выявлены продолжающееся падение уровня гемоглобина (86 г/л) со сни-

жением сывороточной концентрации железа (1,8 мкмоль/л), сохраняющиеся явления холестаза (общий билирубин — 53,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 37,1 мкмоль/л) и цитолиза (АЛТ — 242 Ед/л, АСТ — 60 Ед/л) при нормальном содержании в сыворотке крови амилазы (77 Ед/л), кальция и паратгормона.

В ходе контрольного УЗИ ОБП зафиксированы признаки холангита, панкреатита, дилатации вирсунгианова протока, мелких кальцинатов в паренхиме головки железы. При проведении эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ обнаружены единичные эрозии в теле желудка, увеличение и отечность фатерова соска.

Выполнена МР-холангиография (рис. 4), позволившая обнаружить стриктуру проксимальной части общего панкреатического протока.

Консервативная терапия способствовала стабилизации состояния пациентки, и через несколько дней она была выписана с диагнозом: *Стенозирующий папиллит в стадии неполной компенсации; муковисцидоз?*

В связи с отсутствием технической возможности генетический анализ на муковисцидоз (МВ) не выполнили.

Спустя несколько дней (21.11.2016 г.) больная пришла на консультативный прием к профессору Н.Б. Губергриц в клинику Into-Sana (г. Одесса). При обследовании не выявлены мутации катионного трипсиногена, а также секреторного ингибитора трипсина Казалья. Проведение генетического исследования на МВ было отложено по причине временного отсутствия технической возможности.

Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости пациентки Б. (09.11.2016 г.).
Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

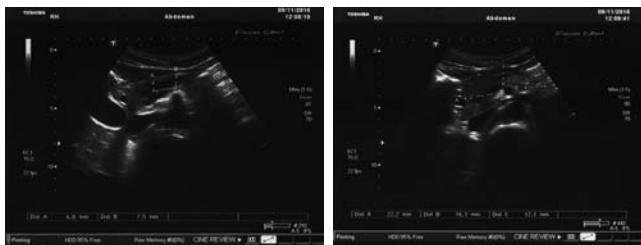


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости (09.11.2016 г.) пациентки Б. с внутривенным болюсным контрастированием (портальная фаза). Отмечаются диффузное увеличение размеров поджелудочной железы, неравномерное снижение плотности и неоднородное контрастирование ее паренхимы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела

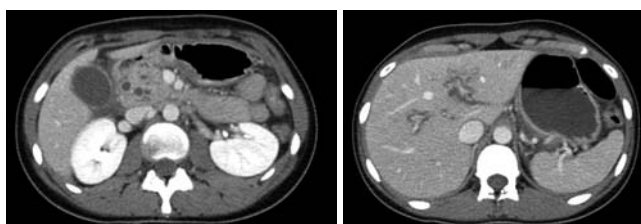


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма органов брюшной полости T2-В/И STIR (10.11.2016 г.) пациентки Б. Определяются диффузное увеличение размеров поджелудочной железы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела

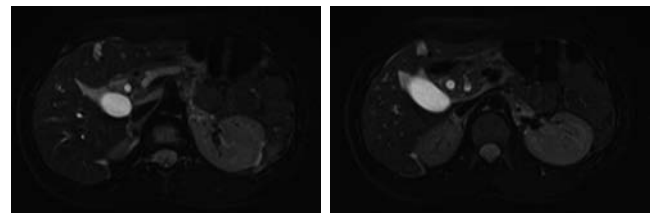
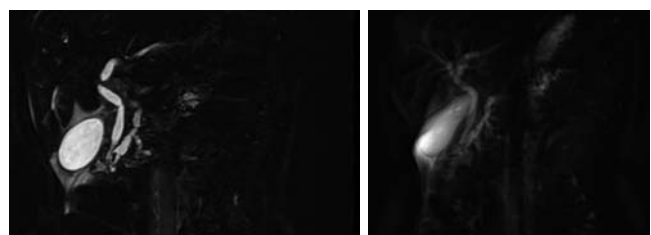


Рис. 4. Магнитно-резонансная холангиография пациентки Б. (12.11.2016 г.). Определяются неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела поджелудочной железы, неравномерное расширение внепеченочных желчных протоков на всем протяжении



В центре «Олимед» выполнено эндоскопическое УЗИ. Приводим его заключение полностью: «Фатеров сосок не увеличен, слизистая не изменена, из устья поступает желчь. ПЖ не увеличена, контуры четкие, ровные, экзогенность равномерная во всех отделах. Обнаружен короткий участок расширения вирсунгианова протока до 2 мм в области тела ПЖ. Хоledох не расширен, в просвете включений нет. Желчный пузырь не увеличен, стенка не утолщена, в просвете включений нет».

При УЗИ щитовидной и паразитовидных желез патологические изменения не найдены.

Определили уровень IgG4, его сывороточная концентрация — 468 мг/л — полностью соответствовала нормативным значениям (52–1250 мг/л). Пациентке вновь рекомендовано обратиться в высокоспециализированную лабораторию для проведения генетического анализа на МВ, однако больная снова не выполнила данную рекомендацию в силу технических причин.

Двукратное определение содержания фекальной эластазы 1 (186 мкг/г, 178 мкг/г; норма — более 200 мкг/г) подтвердило наличие легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что соответствовало отсутствию нарушения стула. Назначен Креон 10 000 по 1 капсуле 3 раза в сутки с основными приемами пищи. На фоне назначенной заместительной ферментной терапии удалось добиться отсутствия панкреатических атак на протяжении почти 2 лет.

Очередной эпизод панкреатита развился в сентябре 2018 г., снова без какой-либо видимой причины при отсутствии изменений в клиническом анализе крови, нормальных сывороточных концентрациях глюкозы, гликозилированного гемоглобина на фоне некоторого повышения уровней общей амилазы (172 Ед/л), панкреатической амилазы (136 Ед/л; норма — менее 53 Ед/л). При проведении КТ органов грудной клетки и ОБП отмечена тяжесть легочного рисунка, выявлены участки повышенной воздушности (эмфиземы), локальное расширение вирсунгианова протока в области перешейка ПЖ.

Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, вирусные гепатиты, малярию, венерические заболевания, ВИЧ больная отрицает. Аллергологический анамнез отягощен — в возрасте 11 лет развилась острая крапивница в ответ на воздействие неизвестного аллергена; медицинская помощь оказывалась с применением антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Впоследствии аллергические реакции возникали при употреблении креветок.

Наследственный анамнез отягощен со стороны родственников отца по злокачественным заболеваниям различной локализации (головной мозг, желудок, органы малого таза, система кровотока). Вредных привычек нет. Имеет старшего брата и младшую сестру, у которых нет значимых проблем со здоровьем.

Данные объективного обследования на момент обращения (2018 г.)

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Нормостеник. Рост — 168 см, вес — 59,3 кг, ИМТ — 21,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, обращает на себя внимание красный дермографизм. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,7 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена.

Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Периферических отеков нет.

При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. ЧДД — 17 в минуту. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы, преимущественно на выдохе.

При осмотре предсердной области патологическая пульсация не выявлена, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах физиологической нормы. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, без дополнительных аускультативных шумов. ЧСС — 68 ударов в минуту, пульс — 68 ударов в минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. АД на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 110/70 мм рт. ст.

Язык чистый, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации — чувствительный в зоне Губергрица — Скульского.

Отрезки толстого кишечника имеют обычные пальпаторные свойства. Пузырные симптомы и симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень находится у края правой реберной дуги, нижний край эластичный, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективного обследования сформулирован нижеследующий предварительный диагноз.

Основной диагноз: *Идиопатический острый (хронический?) рецидивирующий панкреатит с легкой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Стенозирующий папиллит? в стадии неполной компенсации. Муковисцидоз?*

Сопутствующий диагноз: *Хронический бронхит. Хроническая обструктивная болезнь легких? Эмфизема легких. Легочная недостаточность?*

Данные лабораторно-инструментального исследования (2018 г.)

В контрольном клиническом, биохимическом анализе крови все показатели соответствовали нормативным значениям. Впервые проведена потовая проба — определено количество хлорид-ионов в поте, их содержание составило 60 ммоль/л (при норме до 59 ммоль/л). Пациентка консультирована пульмонологом, оценена ФВД, выявлено нарушение ФВД по смешанному типу 1-й степени.

Клиническая картина у нашей пациентки полностью противоположна типичной клинической картине МВ: первые предположения о возможном наличии МВ высказаны при достижении больной взрослого возраста. Кроме того, она имеет средний рост, достаточную массу тела, ее ИМТ находится в пределах нормативных значений. Полное отсутствие жалоб и клинических признаков легочной недостаточности, профессия пациентки (вокалистка), казалось бы, категорически исключали версию об изменениях, вызванных МВ. Рентгенологические признаки вовлечения в патологический процесс легких в виде усиления легочного рисунка и эмфиземы лишь частично соответствовали типичному описанию заболевания. Исключительно панкреатические проявления, рецидивирующая абдоминальная боль без характерных

поражений кишечника также не совпадали с классической клиникой МВ.

Специалисты из ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова», основываясь на всестороннем анализе клиничко-лабораторно-инструментальных данных, впервые высказали предположение о генетической этиологии заболевания (МВ вызывается мутацией гена, кодирующего мембрано-ассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости, CFTR). Однако отказ от определения мутации гена *CFTR*, сомнительные результаты потовой пробы не позволяли ни подтвердить, ни опровергнуть заподозренную патологию. И только генетический анализ, выполненный почти 2 года спустя после его первоначального назначения и выявивший две мутации в искомом гене *CFTR*, сделал возможным окончательную констатацию диагноза МВ.

Исследование было проведено в Немецком медицинском центре святого Павла (г. Одесса). Обнаружены две мутации F508del и 2184insA гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии (генотип F508del/2184insA).

Немаловажным компонентом, на первый взгляд, также выступавшим против диагноза МВ, является неотягощенный наследственный анамнез по этому генетическому заболеванию и отсутствие признаков патологии у брата и сестры нашей больной. Однако особенности наследования МВ — аутосомно-рецессивного — делают возможным такое избирательное поражение пациентки (рис. 5).

Окончательный диагноз и тактика ведения пациентки

Проведенный дифференциальный поиск позволил предположить и подтвердить диагноз МВ, а также сформулировать окончательный диагноз.

Основной диагноз: *Муковисцидоз (генотип F508del/2184insA), смешанная форма с преимущественным поражением поджелудочной железы: хронический панкреатит; органов дыхания: хронический бронхит; умеренная активность, среднетяжелое течение.*

Осложнения: *Легкая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Эмфизема легких. Легочная недостаточность 1-й степени.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получив консультативное заключение, пациентка поехала в Германию (г. Мюнхен) для дообследования и лечения, где диагноз муковисцидоза (МВ) был подтвержден. Больной рекомендовано проведение длительной заместительной ферментной терапии, решение об инициации генной терапии еще не принято. В настоящее время обсуждается

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


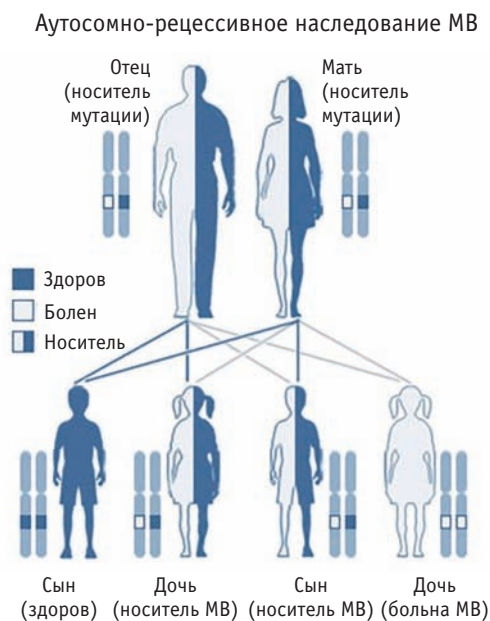
1. Carrier Testing for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 2019. URL: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Carrier-Testing-for-Cystic-Fibrosis> (дата обращения — 15.09.2019). 

Рис. 5. Особенности наследования муковисцидоза (МВ), по данным Cystic Fibrosis Foundation (2019) [1]



вопрос о целесообразности стентирования панкреатического протока во избежание повторных панкреатических атак. Наблюдение за пациенткой продолжается. В динамике будут контролироваться показатели амилазы и липазы крови, гликемии и гликозилированного гемоглобина, проводиться эндоскопия поджелудочной железы, КТ органов грудной клетки. Пациентка предупреждена о возможном снижении фертильности, целесообразности проведения генетического скрининга отца будущего ребенка.

Анализ генетического материала родных брата и сестры пациентки не выявил у них мутации гена *CFTR*, поэтому диагноз МВ им не выставлялся. Родители пациентки в настоящее время воздержались от проведения генетического исследования на МВ.

Завершить свое повествование мы хотели бы высказыванием известного английского писателя Чарльза Диккенса: «Вся наша жизнь есть сплошная загадка, она состоит из лиц, мест, фрагментов правды. Наша жизнь зависит от того, как мы все это собираем вместе». Именно от врача зависит, сложит ли он вместе все кусочки головоломки, разрешит ли загадку заболевания и сможет ли назначить максимально эффективное и безопасное лечение, сохранив тем самым жизнь человека.



Идиопатический панкреатит и муковисцидоз

Н.Б. Губергриц¹, Н.Е. Моногарова¹, Н.В. Беляева¹, П.Г. Фоменко¹, А.А. Бурка², А.А. Зейналова¹

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; Украина, г. Донецк

² ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 38» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

Цель обзора: осветить современные сведения об идиопатическом панкреатите (ИП) и муковисцидозе (МВ).

Основные положения. В статье приведены данные об ИП, рассмотрен диагностический алгоритм для выявления причины заболевания. Представлены этиология, патогенетические механизмы возникновения МВ, изложены известные типы мутаций гена CFTR, обуславливающие развитие заболевания, а также принципы проведения заместительной ферментной терапии у больных МВ. Представлены данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность и безопасность приема панкреатин-содержащих ферментных препаратов при коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Заключение. Бурный рост медицинской науки открывает новую информацию о причинах и механизмах возникновения наследственных заболеваний, а также дает новые знания о возможностях их терапевтической и генной коррекции, улучшая качество жизни и ее продолжительность у пациентов, в т. ч. у больных МВ.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий панкреатит, абдоминальная боль, муковисцидоз, диагностика, заместительная ферментная терапия.

Вклад авторов: Губергриц Н.Б. — идея и редактирование статьи; Моногарова Н.Е. — описание внелегочных проявлений муковисцидоза; Беляева Н.В. — анализ причин идиопатического панкреатита; Фоменко П.Г. — обзор литературы и оформление статьи; Бурка А.А. — анализ генетических мутаций, лежащих в основе муковисцидоза; Зейналова А.А. — описание легочных проявлений муковисцидоза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Моногарова Н.Е., Беляева Н.В., Фоменко П.Г., Бурка А.А., Зейналова А.А. Идиопатический панкреатит и муковисцидоз. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 18–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-18-27



Idiopathic Pancreatitis and Cystic Fibrosis

N.B. Gubergritz¹, N.E. Monogarova¹, N.V. Belyaeva¹, P.G. Fomenko¹, A.A. Burka², A.A. Zeinalova¹

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University; 27 Privokzalnaya Str., Liman, Donetsk Region, Ukraine 84404

M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Ilyich Avenue, Donetsk, Ukraine 83003

² Municipal Children's Hospital No. 38 of the Moscow Department of Health; 2 10-letiya Oktyabrya Str., Moscow, Russian Federation 117036

Objective: to describe the current information on idiopathic pancreatitis (IP) and cystic fibrosis (CF).

Key Points. The article contains information about IP, and the diagnostic algorithm to find out the root cause of the disease is described. The aetiology, nosotropic mechanisms of CF occurrence, known CFTR gene mutations affecting the course of the disease, as well as the principles of enzyme replacement therapy for patients with CF are discussed. The data from evidence-based medicine are presented which confirm the efficiency and safety of pancreatin-containing enzyme drugs for the management of exocrine pancreatic insufficiency.

Conclusion. The heavy growth of the medical science brings about new information on the causes and initiation of genetic disorders, and gives new knowledge on possible therapeutic and gene management, improving the quality and length of life of patients, including patients with CF.

Keywords: idiopathic relapsing pancreatitis, abdominal pain, cystic fibrosis, diagnostics, enzyme replacement therapy.

Contribution: Gubergritz, N.B. — article idea and reviewing; Monogarova, N.E. — description of extrapulmonary cystic fibrosis manifestations; Belyaeva, N.V. — analysis of causes of idiopathic pancreatitis; Fomenko, P.G. — literary review and article compilation; Burka, A.A. — analysis of gene mutations causing cystic fibrosis; Zeinalova, A.A. — description of pulmonary cystic fibrosis manifestations.

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

For citation: Gubergritz N.B., Monogarova N.E., Belyaeva N.V., Fomenko P.G., Burka A.A., Zeinalova A.A. Idiopathic Pancreatitis and Cystic Fibrosis. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 18–27. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-18-27

Беляева Надежда Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького». 84404, Украина, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27. E-mail: 771984@gmail.com

Бурка Александр Александрович — участковый врач, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ДГП № 38» ДЗМ. 117036, Россия, г. Москва, ул. 10-летия Октября, д. 2. E-mail: burka@dr.com

Губергриц Наталья Борисовна — профессор кафедры внутренней медицины № 2 ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького», д. м. н., профессор. 84404, Украина, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>. E-mail: profnbg@ukr.net

Зейналова Адила Адилевна — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru

Моногарова Надежда Егоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru

Фоменко Павел Геннадиевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fomenko_pg@mail.ru

Термин «идиопатический панкреатит» (ИП) применяется в случаях, когда имеют место отчетливые клинические, лабораторные признаки панкреатита, характерные результаты визуализации поджелудочной железы (ПЖ), ее морфологические изменения, однако ни при непосредственном, ни при лабораторно-инструментальном обследовании причину заболевания выяснить не удается [1]. В последние годы диагноз ИП ставится все реже, что связано с прогрессом в области панкреатологии, а также с совершенствованием диагностических методов, позволяющих в большинстве случаев не только подтвердить диагноз панкреатита как такового, но и выяснить его причину.

Современные лабораторные и особенно инструментальные методы (КТ, МРТ, эндосонография и др.) способствуют выявлению причины ИП приблизительно в 80% случаев [2]. Установление причины панкреатита имеет принципиальное значение для выработки тактики лечения. Летальность при остром ИП значительно выше (14,1%), чем при билиарном панкреатите (7,2%) [3].

Мнения о частоте встречаемости ИП в зависимости от пола и возраста разноречивы. Некоторые авторы считают, что частота ИП сходна у мужчин и женщин, другие опубликовали данные о соотношении частоты заболевания у мужчин и женщин 7 : 1 [4]. По данным N. Thorsgaard Pedersen и соавт. (1982), ИП в 33% случаев развивается у мужчин [5], другие исследователи считают, что этот показатель составляет 61% [6], 57% [7].

Относительно возраста возникновения ИП опубликованы четкие сведения о раннем и позднем ИП, что нашло свое отражение в классификации TIGAR-O [8]. В категорию ИП, согласно этой классификации, отнесены также тропический хронический панкреатит, другие случаи ИП. Ранний хронический ИП развивается в возрасте 15–25 лет, а поздний — в возрасте 55–65 лет. Такое разделение было предложено еще в начале 90-х годов XX столетия P. Layer и соавт. (1994) [9], по результатам отбора больных, у которых диагноз ИП формулировали при исключении приема любых доз алкоголя и при наличии даже подозрения на другую причину заболевания. На основании полученных данных удалось сформировать однородные группы больных с ИП и разделить заболевание на ранний и поздний ИП.

В литературе, как правило, предусматривают такое же разделение ИП [10]. При раннем хроническом ИП внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ, ее кальцификация развиваются медленнее, а болевой синдром интенсивнее, чем при позднем. Напротив, в половине случаев позднего хронического ИП боль отсутствует. При обеих формах каль-

цификация ПЖ происходит медленнее, чем при алкогольном хроническом панкреатите.

Своевременная диагностика ИП важна, но из-за сложности определения этиологии период между развитием первых симптомов хронического ИП и постановкой диагноза составляет в среднем 5 лет. Поздняя диагностика приводит к ухудшению течения панкреатита. Так, у более 50% больных с острым ИП развиваются повторные панкреатические атаки [11]. Опубликованы и совершенно противоположные данные, свидетельствующие о том, что только у одного из 31 пациента с первым эпизодом острого ИП возникает повторная панкреатическая атака в течение ближайших 36 месяцев. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с тем, что обследование проведено в разных популяциях, а также с разными возможностями обследования больных.

Чем чаще развиваются острые панкреатические атаки, тем вероятнее, что сформируется хронический панкреатит с необратимыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ [8], наступят нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D, с появлением предпосылок для развития остеопороза [12]. В связи с этим в некоторых клиниках стараются определить этиологию ИП «любой ценой», применяя небезопасные методы исследования у больных с рецидивирующими атаками острого ИП.

Такой подход, например, предлагают M. Kaw и G. Brodmerkel (2002) [13]. Авторы обследовали 126 больных с двумя и более эпизодами острого ИП. Они показали, что включение в обследование микроскопии желчи для выявления микролитиаза, секретинового теста, манометрии сфинктера Одди (СО) позволило выяснить этиологию заболевания у 79% пациентов. Было проведено лечение, которое обеспечило отсутствие панкреатических атак в течение 30 месяцев у более 60% больных [13]. В то же время подобное обследование не всегда безопасно для пациентов. Те же авторы отметили, что манометрия СО может вызвать разнообразные осложнения [13]. Следует также учесть, что выполнение таких сложных процедур, как манометрия СО, не всегда возможно, поэтому практическое применение результатов указанного выше исследования малореально.

Безусловно, врачу следует приложить максимум усилий для выяснения истинной причины панкреатита, чтобы изменить формулировку диагноза ИП и назначить правильное лечение. Ниже приводятся основные этиологические факторы, скрывающиеся под маской ИП (табл. 1).

Алгоритм диагностического поиска при подозрении на ИП (рис. 1) предложен G. Blanco и соавт. (2019) [14].

Таблица 1

Этиология острого рецидивирующего идиопатического панкреатита (по J.K. Lee и R. Enns, 2007 [1])

Группы причин	Причины
Сосудистые	Атеротромбоз. Интраоперационная гипотензия. Геморрагический шок. Васкулиты (системная красная волчанка, узелковый периартериит)
Инфекционные	Вирусные (вирусный паротит, вирус Коксаки В, гепатит В, цитомегаловирус, простой герпес, герпес <i>zoster</i> , вирус иммунодефицита человека, краснуха). Бактериальные (легионелла, лептоспира, сальмонелла, микоплазма, бруцелла). Грибки (аспергиллус). Паразиты (токсоплазма, криптоспоридия, аскарида)

Группы причин	Причины
Травмы	Тупая травма живота. Панкреатит после лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Сфинктеротомия. Манометрия сфинктера Одди
Метаболические	Гипертриглицеридемия. Гиперкальциемия. Гиперпаратиреозидизм. Почечная недостаточность
Токсические	Алкоголь (этиловый или метиловый спирт). Укусы скорпиона. Фосфорорганические удобрения
Медикаментозные	Антимикробные препараты (метронидазол, стибоглюконат, сульфонамиды, тетрациклин, нитрофурантоин, эритромицин, изониазид). Антиретровирусные средства (диданозин, пентамидин). Мочегонные (фуросемид, тиазиды). Препараты, применяющиеся в гастроэнтерологической практике (5-аминосалицилаты, сульфасалазин, циметидин, ранитидин, меркаптопурин, ингибиторы протонной помпы). Сердечно-сосудистые средства (прокаинамид). Иммунодепрессанты (L-аспарагиназа, азатиоприн, цитозин арабинозид, дексаметазон). Неврологические и психиатрические средства (вальпроаты, α-метилдопа). Другие широко используемые препараты (анальгетики, парацетамол, салицилаты, сулиндак, кальций, этинилэстрадиол)
Механические	Желчнокаменная болезнь, холедохоцеле. Микролитоиз и билиарный сладж. Дисфункция сфинктера Одди. <i>Pancreas divisum, pancreas annulare.</i> Аутоиммунный панкреатит. Панкреатобилиарные опухоли. Стриктура или обструкция двенадцатиперстной кишки
Генетические	Мутации трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), ингибитора Казала, катионного трипсिनогена
Аутоиммунные	Синдром Шегрена. Первичный билиарный цирроз печени. Почечный тубулярный ацидоз
Другие	Трансплантации органов

Рис. 1. Диагностический алгоритм при подозрении на идиопатический панкреатит (по G. Blanco и соавт., 2019 [14])



МУКОВИСЦИДОЗ

Первые упоминания об этом заболевании появились в Средние века. В преданиях европейских народов существовало поверье о том, что ребенок, при поцелуе которого

ощущался соленый привкус, обречен на скорую смерть. Причиной считали смертельное проклятие, наложенное ведьмой. Понадобилось несколько столетий, чтобы сменить устоявшееся мнение: только в 1936 г. швейцарский педиатр

Гвидо Фанкони описал ребенка, страдавшего кистозным фиброзом ПЖ и бронхоэктазами, причем заболевание носило семейный характер [15].

Немного позже, в 1938 г., американский патологоанатом Дороти Андерсен опубликовала монографию «Кистофиброз поджелудочной железы и его взаимоотношение с целиакией», в которой описала новую самостоятельную нозологическую единицу — «кистозный фиброз ПЖ». Спустя 8 лет другой американский специалист Сидни Фарбер (известный как основоположник современной химиотерапии и описавший редкое генетическое заболевание, названное позднее в его честь) предложил другое название болезни — муковисцидоз (МВ) (лат. *mucus* — слизь, *viscidus* — вязкий, липкий, клейкий), подчеркивая повышенную вязкость секретов экзокринных желез.

Лабораторные методы диагностики заболевания, широко известные потовый тест и генетический анализ, появились в 1953 и 1989 гг. соответственно.

В настоящее время активно функционирует профильная международная организация Cystic Fibrosis Foundation (CFF), имеющая представительства во многих странах мира. Только в 2018 г. CFF вложила более 180 млрд долларов в разработку новых методов лечения МВ и уход за пациентами, страдающими этой патологией [16].

На протяжении последних десятилетий благодаря усилиям ученых и врачей всего мира, появлению специфической генной терапии продолжительность жизни больных МВ значительно возросла [17]. Согласно данным Регистра больных МВ (2017), ведение которого осуществляет CFF, их средняя прогнозируемая выживаемость в 1993–1997 гг. составляла 31 год, тогда как средняя продолжительность жизни пациентов, рожденных в 2013–2017 гг., по прогнозам экспертов, возрастет до 44 лет [16].

Помимо увеличения продолжительности, представители CFF подчеркивают рост качества жизни больных МВ и их высокую социальную активность: 51% взрослых с этой патологией работают на протяжении всего дня или имеют частичную занятость, 43% женаты, а 31% больных МВ имеют ученую степень [16, 18].

Дефиниция

МВ — одно из самых распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, характеризующееся полиорганный патологией, вызываемое мутацией гена, кодирующего мембрано-ассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). CFTR является цАМФ-регулируемым каналом для ионов Cl^- , регулирующим транспорт Cl^- и Na^+ через мембраны эпителиальных клеток.

Мутацию гена *CFTR* выявляют у 3% белого населения. По данным Регистра больных МВ, только в США в 2017 г. зарегистрированы 29 887 больных МВ, т. е. каждый 35-й американец является носителем дефектного гена [16]. Согласно сведениям CCF, каждый 20-й человек в мире — носитель гена МВ, и каждый день рождаются 125 человек с таким заболеванием [16].

Биология CFTR и возникновение муковисцидоза

CFTR представляет собой трансмембранный хлоридно(Cl^-)-бикарбонатный(HCO_3^-) ионный канал, который экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток различных экзокринных органов, где он регулирует

ет гомеостаз соли и жидкости [19, 20]. CFTR обнаружен в различных органах и тканях, включая бронхи, легкие, ПЖ, слюнные железы, пищевод, желудок, желчевыводящие пути, потовые железы, кишечник, почки, сердце, семявыносящие протоки. Уровень экспрессии CFTR в этих органах значительно варьирует: в слизистой оболочке желудка экспрессия CFTR наименьшая, тогда как на апикальной мембране холангиоцитов, проксимальных интралобулярных панкреатических протоках она наиболее высока [17]. Поэтому течение МВ часто осложняется развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, подтверждающей важность функции CFTR в физиологии ПЖ [17].

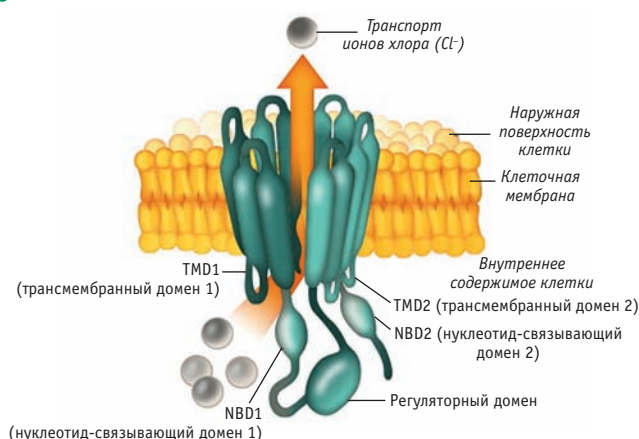
С момента открытия в 1989 г. CFTR является одним из наиболее изученных белков. В настоящее время известно, что он состоит из пяти участков: двух трансмембранных доменов (TMD), двух цитоплазматических нуклеотид-связывающих доменов (NBD) и регуляторного домена (рис. 2).

В нестимулированных клетках нефосфорилированный регуляторный домен связывается с NBD1, предупреждая взаимодействие NBD1 с NBD2 и АТФ-гидролиз, что необходимо для открытия канала. Другие регионы CFTR опосредуют взаимодействие «белок — белок» и стабилизируют CFTR на апикальной мембране [17].

Открытие канала и транспорт ионов хлора в околоклеточное пространство контролируются двумя внутриклеточными доменами (NBD1 и NBD2), которые способны связывать и гидролизировать АТФ. Регуляторный домен содержит сайты фосфорилирования, для активации которых необходимо наличие остатка фосфорной кислоты. NBD1 и NBD2 связывают и гидролизуют АТФ, вызывая открытие канала путем взаимодействия с трансмембранными доменами. Одна из молекул АТФ остается связанной с NBD1 в течение нескольких минут. За это время происходит несколько циклов открывания/закрывания канала, обусловленных связыванием и гидролизом второй молекулы АТФ. Таким образом, обеспечивается содержание достаточного количества ионов хлора в околоклеточном пространстве, необходимого для поддержания нормального осмотического давления и обеспечения циркуляции жидкости в околоклеточном пространстве.

Такой постоянный контролируемый поток ионов хлора является обязательным условием нормального функционирования эпителия бронхов, легких, кишечника, протоков ПЖ, яичников, потовых желез. При уменьшении концентрации ионов хлора в околоклеточном пространстве происходит

Рис. 2. Структура гена *CFTR* (по материалам сайта Cystic Fibrosis Foundation, 2019 [19])



активация эпителиального натриевого канала, обеспечивающего приток натрия в клетку. В итоге на поверхности клетки падает содержание NaCl, что вызывает снижение осмотической силы и количества воды, поступающей к клетке. Следствием этих изменений становятся «осушение» околоклеточного пространства и накопление слизистого, вязкого секрета [21].

Нарушение функционирования хлоридно-бикарбонатного трансмембранного канала связывают с мутацией гена *CFTR*. В настоящее время известно более 2000 мутаций в гене *CFTR*, но только 250–300 из них приводят к развитию заболевания, при этом наиболее распространены лишь 20 мутаций. В зависимости от последствий, к которым приводят нарушения в структуре гена, все мутации подразделяют на шесть классов [22].

Мутации I класса вызывают серьезное нарушение синтеза белка. Как правило, это нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания (появление лишнего или потеря одного либо нескольких (в числе, не кратном 3) нуклеотидов, приводящее к нарушению триплетного кода и неправильному считыванию мРНК, что обуславливает преждевременное введение стоп-кодона завершения, вызывающего нестабильность мРНК и ее деградацию) (рис. 3) [22, 23].

Мутации II класса опосредуют неправильное сворачивание белка и изменение процессинга CFTR. Основным примером мутаций этого класса является делеция аминокислоты

фенилаланина в положении 508 (F508del-CFTR), которую обнаруживают почти у 80% больных МВ [22, 23]. Процесс созревания CFTR, характеризующийся сложным фолдингом (спонтанным сворачиванием полипептидной цепи) и двойным N-гликозилированием MSD2, начинается в эндоплазматическом ретикулуме во время трансляции и продолжается в аппарате Гольджи. Этот сложный процесс может нарушаться на разных этапах, что приводит к значимой (60–80%) деградации CFTR или даже к его аутофагии [23]. Дефектное сворачивание в эндоплазматическом ретикулуме вновь синтезированного F508del-CFTR вызывает нестабильность NBD1 и нарушение взаимодействия последнего с другими регионами CFTR. В результате дефектный белок не проходит «контроль качества» со стороны клеточных систем, получает убиквитинную метку и транспортируется в протеасому, где разрезается на части протеазами [22, 23]. Поэтому вероятность эффективного транспорта нормального CFTR к апикальной поверхности плазматической мембраны из эндоплазматического ретикулума сравнительно невелика. Эта мутация также ассоциирована с ухудшением открытия Cl⁻ канала и снижением стабильности CFTR в плазматической мембране.

Мутации III класса почти не затрагивают продукцию белка CFTR, локализованного в плазматической мембране, а изменяют процесс его активации, определяя продолжительное закрытие канала и тяжелое течение заболевания. Наиболее типичной мутацией в этом классе является замена глицина на аспарагиновую кислоту (1652G > A), которая происходит в критической точке на поверхности NBD1–NBD2, препятствуя АТФ-зависимому открытию канала [22, 23].

Мутации IV класса определяют дисфункцию каналов, приводя к недостаточно сильному току ионов хлора через открытый канал CFTR. При миссенс-мутациях этого класса на апикальной поверхности мембраны располагается белок CFTR с неизменной способностью к открытию, но обладающий остаточной активностью в отношении цАМФ-зависимой секреции Cl⁻. Как правило, такая мутация обусловлена заменой аргинина на гистидин в позиции 117, который локализуется в регионе TMD2, что уменьшает вероятность проводимости ионов Cl⁻ и HCO₃⁻ [22, 23].

Мутации V класса характеризуются синтезом небольшого количества нормально функционирующего CFTR. Большинство из них являются интронными, индуцирующими инкорпорацию криптического экзона, или опосредующими мутацию экзона, изменяющими участки сплайсинга [5].

Мутации VI типа приводят к снижению стабильности белка CFTR на апикальной мембране, опосредуя его быстрое удаление с мембраны, преимущественно за счет усиленного эндоцитоза.

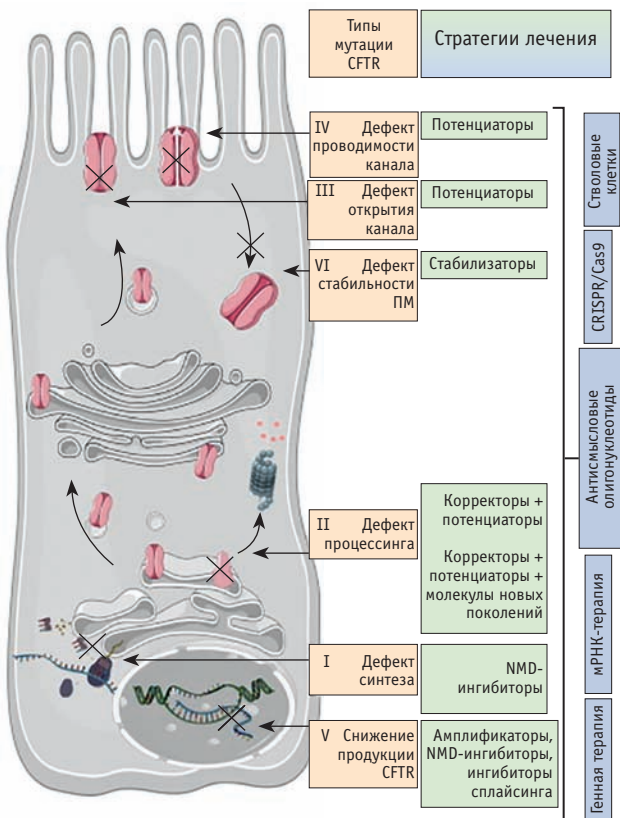
Мутации I–III классов провоцируют тяжелое течение МВ с отсутствием нормально функционирующего белка или синтезом CFTR, обладающего остаточной функциональной активностью. Мутации IV–VI классов сопряжены с сохранением достаточно высокой резидуальной активности и ассоциированы с более мягким течением заболевания.

Нарушение функции поджелудочной железы при муковисцидозе

CFTR играет основополагающую роль в продукции щелочной изотонической жидкости, секретируемой панкреатическими протоковыми клетками в ответ на прием пищи. Физиологическая функция этого щелочного секрета заключается в «смыве» пищеварительных проферментов из панкреатической протоковой системы в двенадцатиперстную

Рис. 3. Виды дефектов синтеза белка CFTR при муковисцидозе и соответствующие способы коррекции (по I. Pranke и соавт., 2019 [23]).

Примечание: ПМ — плазматическая мембрана, NMD — nonsense-mediated mRNA decay (нонсенс-опосредованный распад микроРибонуклеиновой кислоты, мРНК)



кишку, нейтрализации кислого химуса, поступающего в проксимальную часть тонкого кишечника. При МВ изменяется качественный и количественный состав панкреатического секрета: снижается pH, уменьшается объем, увеличивается содержание белков, что способствует обструкции протоков ПЖ [24–27].

При прогрессировании заболевания плотный секрет (аномально уплотненные гранулы зимогена в сочетании с накоплением густой слизи, секретируемой эпителием протоков) способствует обструкции с последующей дилатацией ацинусов бляшками мукопротеинов, кальцификации, деструкции ацинусов, образованию кист в ПЖ. Эти патологические изменения, в свою очередь, вызывают повреждение и деструкцию эпителия в сочетании с воспалением и жировой инфильтрацией ПЖ, а впоследствии — генерализованный фиброз органа [28, 29].

При прогрессирующем течении МВ поражаются не только островки, но и протоки ПЖ: иногда на аутопсии «ткань ПЖ представляет собой редкие протоки в море жировой ткани, заменившей разрушенные протоковые клетки и островки» [30].

В зависимости от вида мутации CFTR клинические признаки поражения ПЖ выражены более или менее сильно. Как правило, 85% больных МВ являются носителями мутации I, II, III, IV и VI типа (при которых CFTR или отсутствует, или не функционирует полноценно) и страдают выраженной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВНПЖ), требующей пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ). В то же время пациенты с иными, менее значимыми мутациями CFTR, хотя и не имеют клинически выраженную ВНПЖ, не избегают поражения ПЖ. Деструкцию ПЖ можно обнаружить посредством определения концентрации сывороточного иммунореактивного трипсиногена, но у некоторых больных она может не достигать уровня, способного повлиять на протекание физиологических процессов пищеварения [31].

В ряде генетических исследований показано наличие значимой взаимосвязи между острым панкреатитом и мутациями CFTR, что неудивительно, учитывая ключевую роль CFTR в регуляции протоковой секреции ПЖ [32]. В ряде работ, выполненных под руководством M.J. DiMagno, установлено, что изменение экспрессии CFTR у нокаутированных или F508del-дефицитных мышей ассоциируется с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и утяжелением течения острого панкреатита [33, 34].

МВ часто осложняется хроническим панкреатитом (ХП). При этом показано снижение концентрации HCO_3^- в панкреатическом секрете у больных ХП [17]. С другой стороны, доказано, что дефект секреции эпителиальной жидкости совместно с гиперсекрецией слизи приводит к накоплению муцина в малых протоках ПЖ, создавая условия для прогрессирования ХП [17]. Эти изменения ассоциируются с уменьшением интралюминального pH, ухудшением «смыва» панкреатических проферментов и формированием бляшек мукопротеинов на стенках панкреатических протоков [35]. Полученные данные подтверждают, что панкреатическая протоковая секреция HCO_3^- , образование жидкости и специфичность CFTR играют фундаментальную роль в патогенезе ХП, особенно у больных МВ [17].

При МВ патологические изменения происходят не только в протоковых клетках, но затрагивают и островки Лангерганса, провоцируя развитие МВ-ассоциированного СД (МВАСД). МВАСД является одним из самых распростра-

ненных осложнений МВ, которое диагностируют практически у 50% больных МВ [36, 37], при этом у детей, страдающих МВ, часто отмечают нарушение толерантности к глюкозе до развития клинически явного диабета [38]. ВНПЖ признана основным важным фактором риска развития МВАСД [39].

Почти у всех пациентов — носителей генотипов, определяющих тяжелое течение МВ, МВАСД развивается в конце первого года жизни, тогда как при наличии более легких мутаций сопутствующий СД возникает у 80% больных при достижении среднего возраста [40, 41]. Другие факторы риска — пожилой возраст, женский пол, сопутствующая гепатобилиарная патология, прием кортикостероидов.

Возникновение МВАСД сопряжено с ухудшением клинического прогноза для больных МВ, более частыми пульмонологическими обострениями, прогрессирующим снижением функции легких, ухудшением нутритивного статуса, уменьшением выживаемости, особенно среди пациентов женского пола. По данным некоторых авторов, даже нарушение толерантности к глюкозе, развивающееся задолго до возникновения МВАСД, ассоциировано с ухудшением течения МВ.

Доказано, что МВАСД неблагоприятно сказывается на функции легких и уровне смертности. У лиц с МВАСД усиливается легочная недостаточность и возрастает риск летального исхода по сравнению с таковыми у больных МВ, не имеющих нарушения углеводного обмена [42, 43].

Интересно, что МВАСД нельзя отнести ни к СД 1 типа, ни к СД 2 типа, так как он имеет признаки обоих: для него характерны и потеря функциональной массы β -клеток, и развитие инсулинорезистентности различной степени выраженности [41, 44].

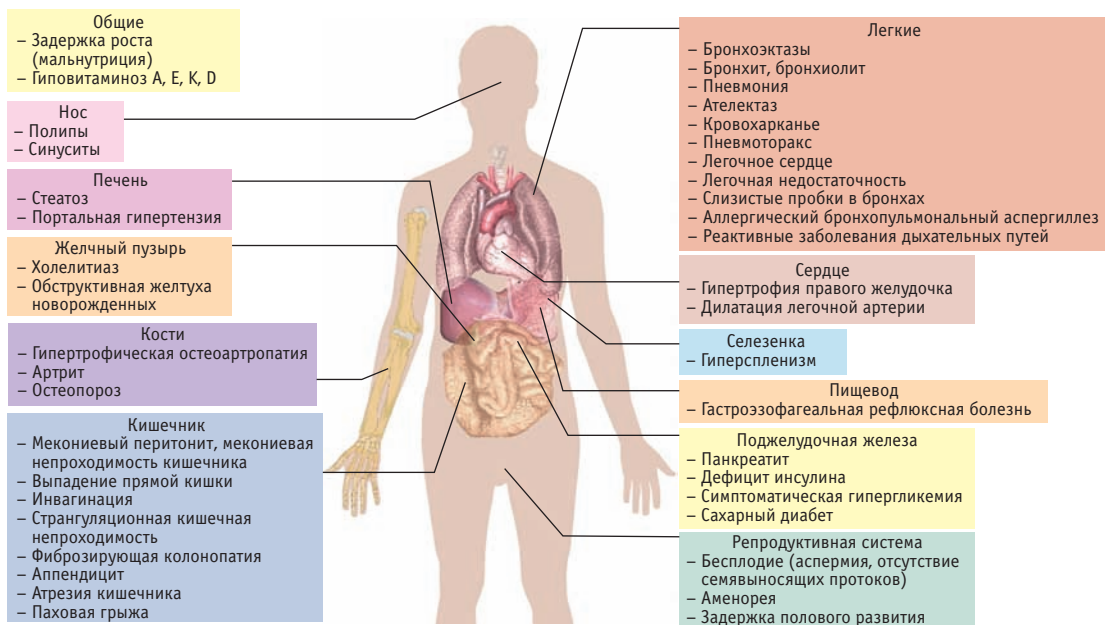
Два основных механизма, которые, по мнению ученых, играют ведущую роль в появлении МВАСД, — это уменьшение количества островковых клеток и дисфункция β -клеток [36]. Снижение массы островковых клеток ассоциировано с прогрессирующей деструкцией эндокринной части ПЖ, жировой инфильтрацией и фиброзом органа, в ряде случаев — отложением амилоида в островках [36]. Безусловно, в развитии МВАСД большое значение отводят окислительному стрессу и воспалительным изменениям, происходящим в эндоплазматическом ретикулуме β -клеток [45, 46]. Хроническое воспаление — типичное патологическое изменение, характерное как для МВ ПЖ, легких, так и для МВАСД [47, 48]. Высказывается мнение, что CFTR может оказывать непосредственное влияние на секрецию инсулина в β -клетках [49], предрасполагая к развитию амилоидоза вследствие изменений pH внутри островков ПЖ.

Клинические «маски» муковисцидоза

Клинические симптомы МВ чрезвычайно многообразны. Наиболее типичным является развитие легочных проявлений заболевания у детей первого года жизни. Однако МВ может протекать под множественством других «масок», в том числе рецидивирующего бронхита, панкреатопатии, дискинезии желчевыводящих путей, бесплодия у мужчин и снижения фертильности у женщин (рис. 4) [50].

Как правило, МВ диагностируется в раннем детском возрасте, реже — у детей школьного возраста и подростков. Подавляющее большинство больных МВ к моменту достижения совершеннолетия уже имеют выраженные признаки легочной недостаточности, легочного сердца, у них деформируется грудная клетка, изменяются фаланги пальцев по типу «барабанных палочек». При длительном течении заболевания практически у всех пациентов отмечают небольшой рост,

Рис. 4. Возможные клинические манифестации муковисцидоза (по G. Mansour, 2019 [50])



малый вес, обнаруживают поражение носоглотки, полипы носовой полости, синуситы.

Как утверждают эксперты CFF [15], если два родителя являются носителями мутации гена *MB*, то вероятность рождения ребенка, больного *MB*, составляет 25% (1 : 4), возможность появления малыша-носителя мутации, который не будет страдать *MB*, — 50% (1 : 2). В то же время с вероятностью 25% можно ожидать, что рожденный ребенок будет полностью здоров, не будучи при этом носителем мутантного гена *MB*.

Совершенно по-другому будет складываться ситуация, если один из родителей болен *MB*, а другой — носитель мутации. В таком случае риск рождения ребенка, больного *MB*, составляет 50% (1 : 2), при этом вероятность появления детей-носителей мутантного гена, которые не будут иметь яркой клинической симптоматики заболевания, также равна 50% (1 : 2).

Подчеркивая, что каждый 35-й американец является носителем мутантного гена *CFTR*, представители CFF отмечают высокую вероятность появления ребенка, больного *MB*, в семье, члены которой ранее не имели подобного генетического заболевания [15].

Лечение муковисцидоза — роль заместительной ферментной терапии

Современное лечение *MB* предполагает проведение генной терапии в зависимости от выявленной мутации и основывается на назначении специфических препаратов (потенциаторов, стабилизаторов, корректоров, амплификаторов и т. д.), способных уменьшить последствия дефектного синтеза белка *CFTR*. Несмотря на появление таких медикаментов, основополагающий постулат лечения *MB*, предполагающий назначение ЗФТ, остался неизменным. В 2018 г. Европейское общество *MB* (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) опубликовало обновленную версию практического руководства, посвященного лечению *MB* [51]. Европейские эксперты отмечают, что течение *MB* может осложниться развитием панкреатита с ВНПЖ. В таком случае на первое место в клинической картине заболевания выходит абдоминальная боль, поэтому специалисты подчеркивают необходимость тщательного обследования больных с рецидивирующей

необъяснимой абдоминальной болью, ассоциированной с тошнотой и рвотой.

Согласно положениям руководства ECFS, основные принципы лечения больных панкреатической формой *MB* не отличаются от таковых при панкреатитах другой этиологии: обязательно проведение ЗФТ в соответствии с современными нормами терапии ХП [51]. Дополнительным условием коррекции явлений панкреатита у больных *MB* становится тщательный контроль уровней электролитов и степени дегидратации с проведением регидратационной терапии [51].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований убедительно показано, что ЗФТ оказывает благоприятное влияние на нутритивный статус, антропометрические показатели (рост) больных *MB*, а также нивелирует гастроинтестинальные симптомы заболевания (табл. 2). Доказано, что ЗФТ позволяет значимо увеличить абсорбцию жиров и белков у лиц, страдающих *MB*, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Без проведения ЗФТ типичное значение коэффициента абсорбции жира (КАЖ) у больных *MB*-ассоциированной ВНПЖ составляет 40–50%, тогда как назначение ЗФТ позволяет в ряде случаев добиться нормативных значений этого показателя или значительно его улучшить [52].

Результаты кратковременных исследований (см. табл. 2) свидетельствуют, что при назначении ЗФТ больным *MB* КАЖ варьирует в пределах 72,7–86,8%, а у пациентов, получающих плацебо, он составляет 47,4–62,8%. Подобные данные зарегистрированы и в отношении коэффициента абсорбции азота (КАА): прием ферментных препаратов позволяет поддерживать его в пределах 80,3–87,2%, тогда как в условиях отсутствия ЗФТ его значения составляют всего 45,0–65,7% [52]. Более значимая положительная динамика КАЖ и КАА отмечена при тяжелом течении заболевания, которое диагностировали при значениях КАЖ $< 40\%$ или $\leq 50\%$. Консистенция каловых масс, частота опорожнения кишечника, содержание жира в каловых массах — все перечисленные параметры улучшаются при проведении ЗФТ, также уменьшается выраженность других симптомов: абдоминальной боли, метеоризма [52].

Помимо увеличения КАЖ, ЗФТ позволяет улучшить антропометрические показатели — рост и вес пациентов.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований эффективности заместительной ферментной терапии у больных муковисцидозом с сопутствующей внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Исследование, его длительность	Возраст пациентов, годы	Количество пациентов, n	Терапия	Результаты исследования	Безопасность/переносимость
Graff G.R. и соавт., 2010 [53]. Два 5-дневных перекрестных периода	7–11	8	1. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира). 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков значительно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с таковой в группе плацебо (КАЖ — 82,8% vs 47,4%; КАА — 80,3% vs 45,0%; $p < 0,001$). Достигнуто статистически значимое уменьшение содержания жира в кале, сократилась частота дефекаций, увеличились рост и значения КАЖ	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений
		8	1. Плацебо. 2. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира)		
Trappnell B.C. и соавт., 2009 [54]. Два 5-дневных перекрестных периода	≥ 12	15	1. Панкрелипаза (24000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира). 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков значительно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с таковой в группе плацебо (КАЖ — 86,6% vs 49,6%; КАА — 85,1% vs 49,9%; $p < 0,001$). Содержание жиров и азота в каловых массах, масса кала значительно уменьшились в группе ЗФТ по сравнению с параметрами группы плацебо ($p < 0,001$)	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений
		16	1. Плацебо. 2. Панкрелипаза (24000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира)		
Stern R.C. и соавт., 2000 [55]. Два 5–7-дневных перекрестных периода	Дети/подростки 7–18 лет. Взрослые ≥ 18 лет	18 (в обоих периодах). 18/20	1. Панкрелипаза (минимикросферы). 2. Плацебо	На протяжении открытой фазы исследования у пациентов из группы плацебо отмечено значимое снижение абсорбции жиров и белков (КАЖ –36,9% (взрослые); –34,9% (дети/подростки); $p < 0,001$) по сравнению с таковой в группе ЗФТ (КАЖ –2,0% (взрослые); –3,3% (дети/подростки). После завершения открытой фазы в группе плацебо отмечено значимое увеличение экскреции жиров с калом ($p < 0,001$), частоты дефекации ($p \leq 0,001$ у взрослых; $p = 0,002$ у детей/подростков)	ЗФТ хорошо переносилась, нежелательные явления носили легкий/среднетяжелый характер
Trappnell B.C. и соавт., 2011 [56]. ≤ 7 дней	7–60	20	1. Панкрелипаза (10500 или 21000 ЕД липазы/капсула; максимальная доза — 10000 ЕД липазы/кг/сут). 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков значительно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с таковой в группе плацебо (КАЖ — 86,8% vs 56,4%; КАА — 82,4% vs 57,9%; $p < 0,001$). Консистенция каловых масс улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с этим параметром в группе плацебо	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений

Примечание: ЗФТ — заместительная ферментная терапия, КАА — коэффициент абсорбции азота, КАЖ — коэффициент абсорбции жира.

К сожалению, непосредственные доказательства наличия прямой связи между назначением ЗФТ и увеличением выживаемости больных МВ с ВВПЖ отсутствуют, однако существуют убедительные данные, подчеркивающие способность ЗФТ повышать качество жизни пациентов с МВ [57].

Эффективность и безопасность ЗФТ при МВ доказана экспертами Кокрановского сообщества. U.R. Somaraju и A. Solis-Moya (2016) представили результаты систематического обзора и метаанализа, основанного на результатах 1 параллельного и 12 перекрестных исследований, проведенных с участием взрослых и детей, больных МВ ($n = 512$), длительностью не более 4 недель [58]. В 10 исследованиях анализировалось достижение такой первичной точки, как пищевой статус.

Эксперты Кокрановского сообщества доказали, что проведение ЗФТ у больных МВ позволяет увеличить массу тела на 0,32 кг (95%-ный ДИ: $-0,03 - -0,67$; $p = 0,07$). Комбинированный анализ результатов нескольких исследований позволил установить, что статистически более значимые положительные результаты достигаются при применении микросфер с энтеросолюбивой оболочкой по сравнению с таковыми при использовании ферментных препаратов в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой в отношении таких вторичных конечных точек, как частота опорожнения кишечника (средние различия (СР) $-0,58$; 95%-ный ДИ: $-0,85 - -0,30$; $p < 0,0001$), количество дней, прошедших с абдоминальной болью (СР $-7,96$; 95%-ный ДИ: $-12,97 - -2,94$; $p = 0,002$), экскреция жира с калом (СР $-11,79$ г; 95%-ный ДИ: $-17,42 - -6,15$ г; $p < 0,0001$) [58].

Анализ данных других небольших перекрестных исследований также подтвердил превосходство энтеросолюбивых микросфер над кишечнорастворимыми таблетками с адьювантным приемом циметидина для уменьшения частоты дефекации (СР $-0,70$; 95%-ный ДИ: $-0,90 - -0,50$; $p < 0,00001$).

Несмотря на эти данные, есть еще множество вопросов, на которые эксперты Кокрановского сообщества не смогли дать точные ответы: эффективность длительной ЗФТ при МВ, оптимальные дозы ферментных препаратов в зависимости

от степени тяжести МВ и ВВПЖ, вида мутации, оптимальное время для инициации ЗФТ и приема ферментов на протяжении суток [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бурный рост медицинской науки открывает новую информацию о причинах и механизмах возникновения наследственных заболеваний, а также дает новые знания о возможностях их терапевтической и генной коррекции, улучшая качество жизни и ее продолжительность у пациентов, в т. ч. у больных муковисцидозом (МВ). Мы приводим основополагающие данные в отношении МВ.

1. МВ — это самое распространенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией гена *CFTR*, имеющее множество различных клинических проявлений.

2. Несмотря на то что типичные проявления МВ предполагают поражение органов дыхания, поджелудочной железы (ПЖ) и кишечника, заболевание может протекать под различными масками, в т. ч. под маской идиопатического панкреатита.

3. Простым диагностическим тестом, способным подтвердить диагноз МВ, является потовая проба. При получении сомнительных результатов потовой пробы необходимо проведение генетического анализа для выявления распространенных мутаций *CFTR*.

4. В зависимости от выявленной мутации *CFTR* могут назначаться разнообразные виды генной терапии.

5. Назначение заместительной ферментной терапии показано всем больным МВ, как взрослым, так и детям. Целесообразно в лечении таких больных использовать мини-микросферические препараты панкреатина с энтеросолюбивой оболочкой — лекарственные средства, имеющие наивысший уровень доказательности.

6. Высокая вероятность нарушения эндокринной функции ПЖ и развития МВ-ассоциированного СД определяет необходимость проведения скрининга уровней гликемии и гликозилированного гемоглобина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee J.K., Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(47): 6296–313. DOI: 10.3748/wjg.v13.i47.6296
- Coyle W.J., Pineau B.C., Tamasky P., Knapple W.L., Aabakken L., Hoffman B.J. et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy.* 2002; 34(8): 617–23. DOI: 10.1055/s-2002-33245
- Thomson H.J. Acute pancreatitis in north and north-east Scotland. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1985; 30(2): 104–11.
- Ammann R.W. Alcohol- and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects. NY: McGraw-Hill; 1992: 253–72.
- Thorsgaard Pedersen N., Nyboe Andersen B., Pedersen G., Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; 17(7): 925–31. DOI: 10.3109/00365528209181116
- Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34(1): 33–8. DOI: 10.1007/bf01536151
- Robles-Díaz G., Vargas F., Uscanga L., Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas.* 1990; 5(4): 479–83. DOI: 10.1097/00006676-199007000-00017
- Etamad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001; 120(3): 682–707. DOI: 10.1053/gast.2001.22586
- Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 107(5): 1481–7. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90553-3
- Keller J., Layer P. Idiopathic chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22(1): 105–13. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.006
- Ardengh J.C., Malheiros C.A., Rahal F., Pereira V., Ganc A.J. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010; 56(1): 27–31. DOI: 10.1590/s0104-42302010000100011
- Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71(1): 50–61. DOI: 10.1017/S0029665111001650
- Kaw M., Brodmerkel G.J. Jr. ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55(2): 157–62. DOI: 10.1067/mge.2002.118944
- Blanco G., Gesuale C., Varanese M., Monteleone G., Paoluzi O. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00987-7> (дата обращения — 15.09.2019).
- Carrier Testing for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 2019. URL: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Carrier-Testing-for-Cystic-Fibrosis> (дата обращения — 15.09.2019).
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry highlights. 2019. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights.pdf> (дата обращения — 15.09.2019).
- Madácsy T., Pallagi P., Maleth J. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of CFTR channel in the regulation of intracellular Ca²⁺ signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1585. DOI: 10.3389/fphys.2018.01585
- РОО МО «Помощь больным муковисцидозом». URL: <https://cfmo.ru/> (дата обращения — 15.09.2019). [РОО МО "Pomoshch' bol'nym

- муковистидозом". URL: <https://cfmo.ru/> (data obrashcheniya — 15.09.2019). (in Russian)]
19. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR structure and regulation. 2019. URL: <http://www.cftr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cftr/structure-and-regulation/> (дата обращения — 15.09.2019).
 20. Linsdell P. Functional architecture of the CFTR chloride channel. *Mol. Membr. Biol.* 2014; 31(1): 1–16. DOI: 10.3109/09687688.2013.868055
 21. Quon B.S., Rowe S.M. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016; 352: i859. DOI: 10.1136/bmj.i859
 22. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N., Houck S.A., Cai Z., Peters K.W. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016; 27(3): 424–33. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0935
 23. Pranke I., Golec A., Hinzpeter A., Edelman A., Sermet-Gaudelus I. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121
 24. Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 238(2): 311–20. DOI: 10.1002/path.4634
 25. Kopelman H., Corey M., Gaskin K., Durie P., Weizman Z., Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology.* 1988; 95(2): 349–55. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90490-8
 26. Kopelman H., Durie P., Gaskin K., Weizman Z., Forstner G. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312(6): 329–34. DOI: 10.1056/NEJM198502073120601
 27. Wilschanski M., Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(5): a009746. DOI: 10.1101/cshperspect.a009746
 28. Meyerholz D.K., Stoltz D.A., Pezzulo A.A., Welsh M.J. Pathology of gastrointestinal organs in a porcine model of cystic fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2010; 176(3): 1377–89. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090849
 29. Olivier A.K., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liv. Physiol.* 2015; 308(6): G459–71. DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2014
 30. Tucker J.A., Spock A., Spicer S.S., Shelburne J.D., Bradford W. Inspissation of pancreatic zymogen material in cystic fibrosis. *Ultrastruct. Pathol.* 2003; 27(5): 323–35.
 31. Augarten A., Ben Tov A., Madgar I., Barak A., Akons H., Laufer J. et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20(3): 164–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f36d04
 32. Hegyi P., Rakonczay Z. Jr. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2015; (4 suppl.): S13–7. DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.010
 33. DiMagno M.J., Lee S.H., Hao Y., Zhou S.Y., McKenna B.J., Owyang C. A proinflammatory, antiapoptotic phenotype underlies the susceptibility to acute pancreatitis in cystic fibrosis transmembrane regulator (-/-) mice. *Gastroenterology.* 2005; 129(2): 665–81. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.059
 34. DiMagno M.J., Lee S.H., Owyang C., Zhou S.Y. Inhibition of acinar apoptosis occurs during acute pancreatitis in the human homologue DeltaF508 cystic fibrosis mouse. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 299(2): G400–12. DOI: 10.1152/ajpgi.00061.2010
 35. Ko S.B., Azuma S., Yoshikawa T., Yamamoto A., Kyokane K., Ko M.S. et al. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. *Front. Physiol.* 2012; 3: 415. DOI: 10.3389/fphys.2012.00415
 36. Barrio R. Management of endocrine disease: cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 172(4): R131–41. DOI: 10.1530/EJE-14-0644
 37. Moran A., Dumit J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009; 32(9): 1626–31. DOI: 10.2337/dc09-0586
 38. Ode K.L., Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(1): 52–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70015-9
 39. Lannig S., Thorsteinsson B., Erichsen G., Nerup J., Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66(5): 612–16. DOI: 10.1136/adc.66.5.612
 40. Lavie M., Fisher D., Vilozni D., Forschmidt R., Sarouk I., Kanety H. et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 110(3): 276–84. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.007
 41. Nathan B.M., Laguna T., Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17(4): 335–41. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833a780d
 42. Chamnan P., Shine B.S., Haworth C.S., Bilton D., Adler A.I. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 311–16. DOI: 10.2337/dc09-1215
 43. Milla C.E., Warwick W.J., Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(3 Pt1): 891–5. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9904075
 44. Moran A., Hardin D., Rodman D., Allen H.F., Beall R.J., Borowitz D. et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999; 45(1): 61–73. DOI: 10.1016/s0168-8227(99)00058-3
 45. Galli F., Battistoni A., Gambari R., Pompella A., Bragonzi A., Pilolli F. et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822(5): 690–713. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.12.012
 46. Stecenko A.A., Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16(6): 611–15. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32833e8700
 47. Arif S., Moore F., Marks K., Bouckennooghe T., Dayan C.M., Planas R. et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death. *Diabetes.* 2011; 60(8): 2112–19. DOI: 10.2337/db10-1643
 48. Yaochite J.N., Caliar-Oliveira C., Davanso M.R., Carlos D., Malmegrim K.C., Cardoso C.R. et al. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. *Immunobiology.* 2013; 218(3): 338–52. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.05.010
 49. Guo J.H., Chen H., Ruan Y.C., Zhang X.L., Zhang X.H., Fok K.L. et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet beta-cells are modulated by CFTR. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4420. DOI: 10.1038/ncomms5420
 50. Mansour G. Cystic fibrosis. *Hospital Medicine.* URL: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-medicine/cystic-fibrosis-3/> (дата обращения — 15.09.2019).
 51. Castellani C., Duff A., Bell S., Heijerman H., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17(2): 153–78. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
 52. Borowitz D., Stevens C., Brettman L.R., Campion M., Wilschanski M., Thompson H. et al. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54(2): 248–57. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31823315d1
 53. Graff G.R., Maguiness K., McNamara J., Morton R., Boyd D., Beckmann K. et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin. Ther.* 2010; 32(1): 89–103. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.01.012
 54. Trapnell B.C., Maguiness K., Graff G.R., Boyd D., Beckmann K., Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8(6): 370–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.08.008
 55. Stern R.C., Eisenberg J.D., Wagener J.S., Ahrens R., Rock M., doPico G. et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(8): 1932–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x
 56. Trapnell B.C., Strausbaugh S.D., Woo M.S., Tong S.Y., Silber S.A., Mulberg A.E. et al. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(5): 350–6. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.04.005
 57. Layer P., Kashirskaya N., Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(20): 2430–41. DOI: 10.3748/wjg.v25.i20.2430
 58. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 11: CD008227. DOI: 10.1002/14651858.CD008227.pub3 **D**



Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах

А.В. Борсуков¹, А.О. Буеверов², А.В. Тиханкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Смоленск

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

Цель исследования: оценить возможности использования качественных параметров контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) для ранней неинвазивной диагностики у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ).

Дизайн: открытое рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 54 пациента с ХВГ В и С в возрасте от 31 года до 65 лет, которых разделили на две группы: с выраженным клиническим течением ($n = 33$) и минимальными клиническими проявлениями ($n = 21$). Контрольную группу составили 19 здоровых людей. Проведено мультипараметрическое УЗИ всех участников: В-режим + цветное доплеровское картирование сосудов печени + эластография сдвиговой волны (2DSWE) + УЗИ с применением контрастного препарата 2-го поколения SonoVue в режиме Contrast с низким значением механического индекса (0,06).

Согласно предложенной системе оценки качественных параметров КУУЗИ (полуколичественной), каждому признаку присваивается значение от 1 до 5 баллов.

Результаты. Значение таких признаков, как симметричность накопления контрастного препарата и неоднородность контрастирования, в первой группе составило 5 баллов у 100% пациентов, во второй группе — 2 и 3 балла у 80% и 20% больных соответственно, в контрольной группе — 1 и 2 балла у 70% и 30% соответственно. Распределение таких признаков, как кривые ослабления визуализации контрастирования и снижение общей интенсивности контрастирования, было одинаковым у всех участников в каждой группе: 5, 2 и 1 балл соответственно. Максимальное число баллов получено в первой группе (от 28 до 30), а минимальное — в контрольной (от 6 до 8), что подтверждает работоспособность предложенной модели.

Заключение. Предложенная система полуколичественной оценки КУУЗИ предназначена для диагностики состояния паренхимы печени при диффузных заболеваниях, в том числе и при ХВГ. Стандартная качественная оценка параметров КУУЗИ по стадиям менее эффективна ($r = 0,58-0,69$), чем предложенная полуколичественная балльная оценка этих же параметров ($r = 0,78-0,93$).

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, контрастный препарат, качественные параметры контрастирования, хронические вирусные гепатиты.

Вклад авторов: Борсуков А.В. — разработка критериев полуколичественной оценки качественных параметров контраст-усиленного УЗИ (КУУЗИ), проведение КУУЗИ, оценка качественных параметров; Буеверов А.О. — разработка критериев отбора пациентов в группы, помощь в разработке критериев полуколичественной оценки качественных параметров КУУЗИ; Тиханкова А.В. — практическая часть: проведение КУУЗИ, оценка качественных параметров.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 28–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-28-34



Semiquantative Estimation of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination in Chronic Viral Hepatitis

A.V. Borsukov¹, A.O. Bueverov², A.V. Tikhankova¹

¹ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28 Krupskaya Str., Smolensk, Russian Federation 214019

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

Objective: to assess the possibility of using quality parameters of contrast-enhanced ultrasound examination (CEUSE) in early non-invasive diagnostics in patients with chronic viral hepatitis (CVH).

Борсуков Алексей Васильевич — д. м. н., профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 9412-4149. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4047-7252>. E-mail: bor55@yandex.ru

Буеверов Алексей Олегович — д. м. н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1299-0293. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5041-3466>. E-mail: bcl72@yandex.ru

Тиханкова Анна Витальевна — аспирант проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 8132-2946. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8037-9660>. E-mail: annatikh67@mail.ru

Design: open randomised comparative study.

Materials and Methods. 54 patients with CVH B and C (aged 31 to 65 years) divided into two groups were examined: patients with marked clinical symptoms (n = 33) and those with minimal clinical manifestations (n = 21). The control group included 19 healthy volunteers. All subjects underwent a multimetric ultrasound examination: B-mode+ colour Doppler imaging of hepatic vessels + transient elastography (2DSWE) + ultrasound examination with a 2nd generation contrasting agent SonoVue in Contrast mode with a low MI (0.06).

According to the proposed quality parameter (semiquantative) evaluation system for CEUSE, each parameter was assigned 1 to 5 points.

Results. The contrast uptake symmetry and contrasting inhomogeneity values were 5 points in all patients of group 1, 2 and 3 points in 80% and 20% of patients in group 2, respectively, whereas in control group they made 1 and 2 points in 70% and 30% of patients, respectively. The distribution of such parameters as contrast visualisation attenuation curves and reduced overall contrast intensity were similar in all subjects of each group: 5, 2, and 1 point, respectively. The maximum points were recorded in group 1 (28 to 30), while the minimal value was in controls (6 to 8), thus confirming good model performance.

Conclusion. The proposed system for semiquantative CEUSE evaluation is designed to diagnose the liver pulp condition in diffuse disorders, including CVH. The standard stage quantitative evaluation of CEUSE parameters is less efficient (r = 0.58–0.69) than the proposed semiquantative evaluation of the same parameters (r = 0.78–0.93).

Keywords: contrast-enhanced ultrasound examination, contrast media, qualitative contrast parameters, chronic viral hepatitis.

Contribution: Borsukov, A.V. — development of criteria for semiquantative estimation of quality parameters of contrast-enhanced ultrasound examination (CEUSE), CEUSE procedure, quality parameters evaluation; Bueverov, A.O. — development of patient selection criteria, assistance in development of criteria for semiquantative CEUSE estimation; Tikhankova, A.V. — practical aspect: CEUSE procedure, quality parameters evaluation.

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

For citation: Borsukov A.V., Bueverov A.O., Tikhankova A.V. Semiquantative Estimation of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination in Chronic Viral Hepatitis. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 28–34. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-28-34

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов с диффузными заболеваниями печени [1, 2]. При этом серьезной проблемой для здравоохранения остается терминальная стадия поражения печени — цирроз [1, 3]. Основным этиологическим фактором цирроза печени являются хронические вирусные инфекции, вызванные гепатотропными вирусами В и С [1, 3, 4].

Высокий уровень заболеваемости и смертности от цирроза печени и его осложнений требует ранней, точной постановки диагноза, а также уточнения степени фиброза для дальнейшего прогноза и выбора лечебной тактики [2, 5]. На сегодняшний день «золотой стандарт» диагностики фиброза печени у больных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) — биопсия печени, которая является инвазивным методом, а значит, несет определенные риски для здоровья пациента (кровотечение, инфекции и т. д.). Кроме этого, оценка гистологического материала имеет ряд недостатков, снижающих диагностическую ценность биопсии [2, 4, 5]. Поэтому остается актуальным вопрос о внедрении в клиническую практику неинвазивного и высокоинформативного метода диагностики степени поражения паренхимы печени.

На сегодняшний день в гепатологии широко используется такой метод медицинской визуализации, как контраст-усиленное УЗИ (КУУЗИ), для диагностики очаговой патологии [6, 7]. Для уточнения локализации очагового образования и определения степени фиброза печень рассматривается как мультисегментарный орган, так как

процесс фиброзной трансформации протекает в ней неравномерно [5, 8].

Современные ультразвуковые препараты — внутрисосудистые агенты, а размер микропузырьков не превышает 6–7 нм, что позволяет визуализировать не только крупные сосуды печени, но и микроциркуляторное русло всей паренхимы. Это делает КУУЗИ перспективным методом комплексной оценки степени фиброза или стадии цирроза печени [6, 7, 9–11].

Цель исследования: оценить возможности использования качественных параметров КУУЗИ для ранней неинвазивной диагностики у пациентов с ХВГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2019 году на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» были обследованы 54 пациента с ХВГ: 29 (53,7%) мужчин и 25 (46,3%) женщин (табл. 1). Группы были рандомизированы по полу, возрасту и тяжести клинического течения. Пациенты с выраженным клиническим течением (виремия > 10⁵ МЕ/мл; АЛТ, АСТ > 5 норм) составили первую группу (n = 33), с минимальными клиническими проявлениями (виремия < 10⁵ МЕ/мл; АЛТ, АСТ < 2 норм) — вторую группу (n = 21).

Больные с умеренно выраженной активностью ХВГ не включены в настоящее исследование, что сделано для проверки работоспособности предлагаемой модели полукольцевой оценки КУУЗИ.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Группы	Всего, n (%)	Женщины, n (% в группе)	Мужчины, n (% в группе)	Средний возраст, годы
Выраженное клиническое течение	33 (45,2)	15 (45,5)	18 (54,5)	48 ± 1,2
Минимальные клинические проявления	21 (28,8)	10 (47,6)	11 (52,4)	
Контрольная группа	19 (26,0)	9 (47,4)	10 (52,6)	42 ± 0,5
Всего	73 (100,0)	34 (46,6)	39 (53,4)	45 ± 0,9

Для оценки неизменной паренхимы печени была набрана контрольная группа, в которую вошли 19 человек без ХВГ.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 23.11.2018 г.).

Статистически значимых различий по гендерному составу между группами пациентов с различным клиническим течением ХВГ не было ($p \geq 0,05$). Медиана возраста в основной группе — 48 (31–65) лет, в контрольной — 42 (28–56) года.

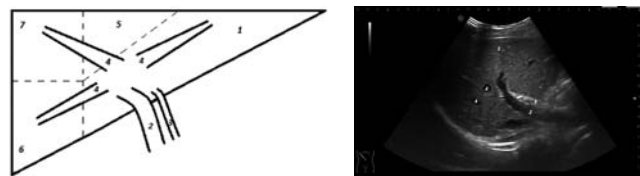
УЗИ печени проведено по мультипараметрическому протоколу: В-режим + цветное доплеровское картирование сосудов печени + эластография сдвиговой волны (2DSWE). Проведено также КУУЗИ всех участников на УЗ-аппарате Hitachi Preirus (Hitachi, Япония) в специализированном режиме Contrast с использованием конвексного датчика 3–6 МГц. При этом были установлены следующие значения механического индекса: для В-режима — 0,04, для режима Contrast — 0,06, что способствует более длительной циркуляции ультразвукового контрастного препарата и предотвращает его быстрое разрушение [10].

Для контрастирования использовался контрастный препарат 2-го поколения, разрешенный на территории РФ, — SonoVue (Bracco, Италия), представляющий собой лиофилизированный порошок гексафторида серы SF₆. Для проведения КУУЗИ печени применялся 1,0 мл SonoVue, который вводился внутривенно струйно с последующим введением 5 мл физиологического раствора для усиления болюсного эффекта. Для внутривенного введения контрастного агента использовался двухпортовый периферический катетер G19 (диаметр — 0,9 мм), что также предотвращало разрушение микропузырьков.

Одновременно с введением контрастного препарата проводилась запись видеопетли длительностью не менее 6 минут для оценки всех фаз контрастирования: артериальной, портальной и поздней венозной, — поскольку контрастирование печени сохраняется от 6 до 8 минут [6, 7, 9]. Перед началом контрастирования добивались такой визуализации в В-режиме, чтобы на монитор УЗ-аппарата попали воротная вена, печеночная артерия и печеночные вены (рис. 1).

Качественные параметры контрастирования оценивали в IV, V, VI, VII сегментах печени по двум методикам: стандартной качественной [6, 7, 10, 11] и предложенной нами полуколичественной.

Рис. 1. Ультразвуковое исследование печени в В-режиме: 1 — печень, 2 — воротная вена, 3 — печеночная артерия, 4 — печеночные вены, 5 — 5-й сегмент печени, 6 — 6-й сегмент печени, 7 — 7-й сегмент печени. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов



Референтным методом служила биопсия печени, которую осуществили у 25 (46,3%) больных после предварительного подписания информированного согласия. При отказе от биопсии в качестве референтного метода применялась только эластография печени (53,7% участников). Эластография сдвиговых волн проведена у 100% пациентов.

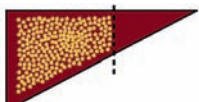
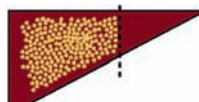
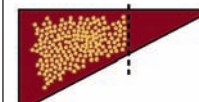
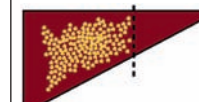
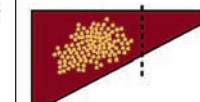
Для подтверждения клинического диагноза ХВГ анализу подвергались данные лабораторных (вирусная нагрузка, биохимический анализ крови) и инструментальных исследований (УЗИ органов брюшной полости в В-режиме, эластография печени).

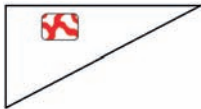
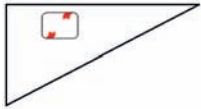
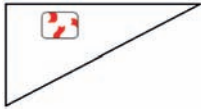
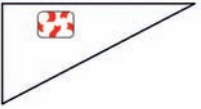
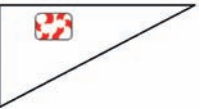
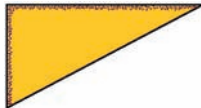
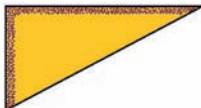
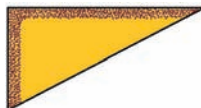
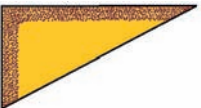

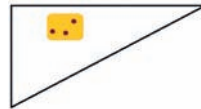
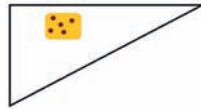
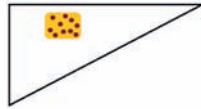
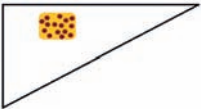
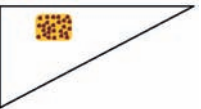
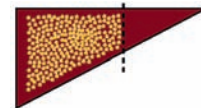
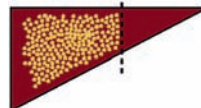
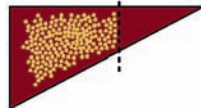
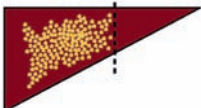
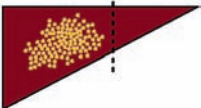
В соответствии с Европейскими методическими рекомендациями по КУУЗИ печени 2012 г. [10] и валидированным переводом для отечественных специалистов [11], выделены следующие качественные параметры: в артериальную фазу — симметричность накопления контрастного препарата и деформация сосудистого рисунка; в портальную и позднюю венозную фазы — кривые ослабления визуализации контрастирования, неоднородность контрастирования, снижение общей интенсивности контрастирования и задержка вымывания контрастного препарата (сладж-синдром). Для уменьшения субъективности оценки КУУЗИ нами предложена полуколичественная стандартизованная оценка качественных параметров КУУЗИ в баллах.


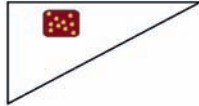


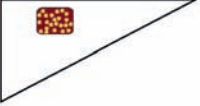
Согласно предложенной системе оценки качественных параметров КУУЗИ (полуколичественной), каждому признаку присваивается значение от 1 до 5 баллов (табл. 2). За основу были приняты работы М. Bertolotto и соавт. и А.В. Борсукова и соавт. по оценке степени васкуляризации паренхимы почек в режиме энергетического доплера

Таблица 2

Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования печени

Признаки	1 балл (норма)	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
<i>Артериальная фаза</i>					
Симметричность накопления контрастного препарата	Симметричное накопление контрастного препарата в S IV, V, VI, VII 	Незначительно выраженное асимметричное накопление контрастного препарата в S IV, V, VI, VII 	Умеренно выраженное асимметричное накопление контрастного препарата в S IV, V, VI, VII 	Значительно выраженное асимметричное накопление контрастного препарата в S IV, V, VI, VII 	Отсутствие накопления контрастного препарата в одном или нескольких сегментах печени 

Признаки	1 балл (норма)	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Деформация сосудистого рисунка	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII отсутствие деформации сосудистого рисунка 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие деформации 1–2 сосудов 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие деформации 3–4 сосудов 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие деформации 5–6 сосудов 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие деформации более 6 сосудов 
<i>Портальная и поздняя венозная фазы</i>					
Кривые ослабления визуализации контрастирования	Ослабление интенсивности контрастирования паренхимы печени составляет от 3 до 10 мм от края глиссоновой капсулы 	Ослабление интенсивности контрастирования паренхимы печени составляет от 5 до 20 мм от края глиссоновой капсулы 	Ослабление интенсивности контрастирования паренхимы печени составляет от 8 до 30 мм от края глиссоновой капсулы 	Ослабление интенсивности контрастирования паренхимы печени составляет от 12 до 40 мм от края глиссоновой капсулы 	Ослабление интенсивности контрастирования паренхимы печени составляет от 15 до 50 мм и более от края глиссоновой капсулы 
Неоднородность контрастирования	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие очагов без контрастного усиления в количестве до 5 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие очагов без контрастного усиления в количестве от 6 до 10 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие очагов без контрастного усиления в количестве от 11 до 15 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие очагов без контрастного усиления в количестве от 16 до 25 	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S V, VI, VII наличие очагов без контрастного усиления в количестве более 25 
Снижение общей интенсивности контрастирования	Симметричное снижение интенсивности контрастирования (симметричное вымывание контрастного препарата) в S IV, V, VI, VII 	Незначительно выраженное асимметричное снижение интенсивности контрастирования (асимметричное вымывание контрастного препарата) в S IV, V, VI, VII 	Умеренно выраженное асимметричное снижение интенсивности контрастирования (асимметричное вымывание контрастного препарата) в S IV, V, VI, VII 	Выраженное асимметричное снижение интенсивности контрастирования (асимметричное вымывание контрастного препарата) в S IV, V, VI, VII 	Сохранение контрастирования одного или нескольких сегментов печени 

Признаки	1 балл (норма)	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Задержка вымывания контрастного препарата (сладж-синдром)	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S IV, V, VI, VII наличие гиперконтрастных очагов в количестве до 5 при контрастировании более 4 мин	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S IV, V, VI, VII наличие гиперконтрастных очагов в количестве до 10 при контрастировании более 4 мин	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S IV, V, VI, VII наличие гиперконтрастных очагов в количестве до 15 при контрастировании более 4 мин	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S IV, V, VI, VII наличие гиперконтрастных очагов в количестве до 20 при контрастировании более 4 мин	На участке паренхимы печени с хорошей визуализацией размером 25 × 25 мм в области S IV, V, VI, VII наличие гиперконтрастных очагов в количестве более 20 при контрастировании более 4 мин
					

по 5-балльной шкале и по стандартизированной качественной оценке доплерографии почек соответственно [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение баллов оценки КУУЗИ по каждому признаку в различных группах представлено в *таблице 3*.

Как следует из *таблицы 3*, значение таких признаков, как симметричность накопления контрастного препарата и неоднородность контрастирования, в первой группе составило 5 баллов у 100% пациентов, во второй группе — 2 и 3 балла у 80% и 20% больных соответственно, в контрольной группе — 1 и 2 балла у 70% и 30% соответственно. Распределение таких признаков, как кривые ослабления визуализации контрастирования и снижение общей интенсивности контрастирования, было одинаковым у всех участников в каждой группе: 5, 2 и 1 балл соответственно.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что максимальное число баллов получено в первой группе (от 28 до 30), а минимальное количество — в контрольной (от 6 до 8), что подтверждает работоспособность предложенной модели.

Полуколичественная оценка по предлагаемой системе проводилась специалистом сразу во время исследования, а затем повторный анализ видеопетель осуществлялся другим специалистом по стандартному методу субъективной оценки КУУЗИ [6, 7, 10, 11]. При этом повторный просмотр видеопетель повышал качество оценки на 25% и в том, и в другом случае, так как в течение самого исследования оценить качественные параметры во время таких фаз, как артериальная и портальная, достаточно затруднительно в силу их небольшой продолжительности — около 15 и 90 секунд соответственно.

При сравнении методов диагностики состояния паренхимы печени сделан вывод, что предложенная система полуколичественной оценки КУУЗИ уступает таким методам, как биопсия и эластография, но превосходит оценку качественных параметров по стандартной методике (*табл. 4*).

Предложенная в настоящем исследовании полуколичественная оценка качественных параметров КУУЗИ является перспективным методом диагностики патологии печени, поскольку процесс фиброзной трансформации протекает

Таблица 3

Распределение качественных признаков контраст-усиленного ультразвукового исследования в обследуемых группах, баллы (процент участников с данным числом баллов)

Группы	Симметричность накопления контрастного препарата	Деформация сосудистого рисунка	Кривые ослабления визуализации контрастирования	Неоднородность контрастирования	Снижение общей интенсивности контрастирования	Задержка вымывания контрастного препарата (сладж-синдром)
Выраженное клиническое течение	5 (100)	5 (80) 4 (20)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (70) 4 (30)
Минимальные клинические проявления	3 (20) 2 (80)	2 (100)	2 (100)	3 (20) 2 (80)	2 (100)	2 (100)
Контрольная группа	2 (30) 1 (70)	1 (100)	1 (100)	2 (30) 1 (70)	1 (100)	1 (100)

Сравнительная характеристика диагностической точности методов оценки состояния паренхимы печени (с расчетом r — коэффициента корреляции Пирсона [14])

Группы	Биопсия (референтный метод)	Эластография (референтный метод)	Полуколичественная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования	Стандартная оценка контраст-усиленного ультразвукового исследования
Выраженное клиническое течение	0,99	0,95	0,93	0,69
Минимальные клинические проявления	0,76	0,81	0,78	0,58
Контрольная группа	–	0,96	0,85	–

неравномерно в силу неоднородного строения печени и проходит несколько стадий до окончательного перехода в цирроз [5, 8], а процесс визуализации при КУУЗИ охватывает все микроциркуляторное русло [6, 7, 9–11] и позволяет сделать вывод о состоянии паренхимы печени в целом, именно поэтому в группе пациентов с минимальной степенью активности данная система оценки несколько превосходила по эффективности биопсию.

Клинический пример 1. Больная И., 31 год. В 2015 г. установлен диагноз ХВГ С минимальной степени активности, генотип 1b. АЛТ — 28,6 Ед/л; АСТ — 33,5 Ед/л. Сумма баллов полуколичественной оценки — 6 (рис. 2).

Клинический пример 2. Больной О., 56 лет. В 2013 году установлен диагноз ХВГ С выраженной степени активности, генотип 1b. АЛТ — 115,1 Ед/л, АСТ — 80 Ед/л. Сумма баллов полуколичественной оценки — 29 (рис. 3).

Рис. 2. Больная И., 31 год. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Артериальная фаза (А) — симметричное накопление контрастного препарата, отсутствие деформации сосудистого рисунка. Портальная (Б) и поздняя венозная (В) фазы — ослабление интенсивности контрастирования паренхимы не превышает 10 мм от края глиссоновой капсулы, симметричное снижение интенсивности контрастирования, отсутствие очагов неоднородного вымывания и задержки контрастного препарата

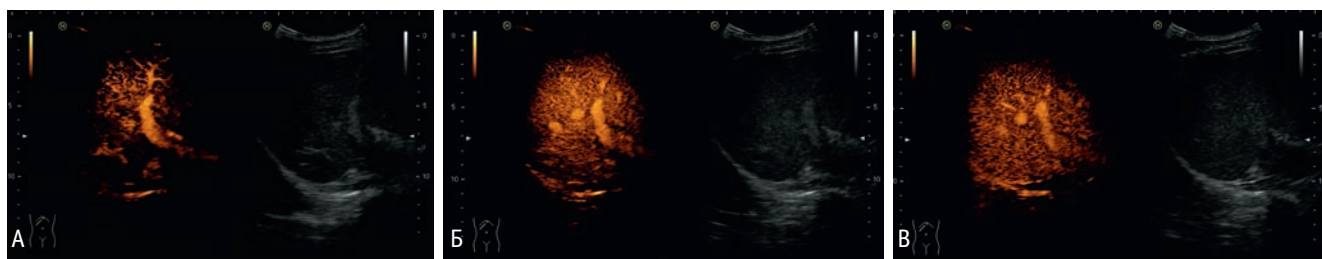


Рис. 3. Больной О., 56 лет. Хронический вирусный гепатит С выраженной степени активности. Артериальная фаза (А) — асимметричное накопление контрастного препарата, деформация 4 сосудов. Портальная (Б) и поздняя венозная (В) фазы — ослабление интенсивности контрастирования паренхимы составляет от 15 до 20 мм от края глиссоновой капсулы, асимметричное снижение интенсивности контрастирования, наличие очагов неоднородного вымывания и очагов задержки контрастного препарата в количестве более 20



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная система полуколичественной оценки контраст-усиленного УЗИ (КУУЗИ) предназначена для диагностики состояния паренхимы печени при диффузных заболеваниях, в том числе и при хронических вирусных гепатитах.

Стандартная качественная оценка параметров КУУЗИ по стадиям менее эффективна ($r = 0,58-0,69$), чем предло-

женная полуколичественная балльная оценка этих же параметров ($r = 0,78-0,93$).

Применение КУУЗИ для постановки заключительного клинического диагноза диффузных заболеваний печени необходимо в составе комплексного лабораторно-инструментального обследования, включающего в себя эластографию, ПЦР и, при возможности, биопсию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Мацевич М.В. Возможности этиотропной терапии больных вирусным циррозом печени. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 6: 11–17. [Buyeverov A.O., Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V. *Vozможности etiotropnoy terapii bolnykh virusnym tsirrozmom pecheni. Klin. perspektivy gastroenterologii. gepatologii*. 2014; 6: 11–17. (in Russian)]
2. Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correas J.M., Gilja O.H. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013; 34(3): 238–53. DOI: 10.1055/s-0033-1335375
3. Полунина Т.Е. Хронический вирусный гепатит С в свете современных Российских и Европейских рекомендаций. *Фарматека: руководства и рекомендации для семейных врачей и терапевтов*. 2013; 14: 9–15. [Polunina T.E. *Khronicheskii virusnyy gepatit S v svete sovremennykh Rossiyskikh i Evropeyskikh rekomendatsiy. Farmateka: rukovodstva i rekomendatsii dlya semeinykh vrachei i terapevtov*. 2013; 14: 9–15. (in Russian)]
4. Шифф Ю.Р.; Соррел М.Ф., Мэддрей У.С., ред. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 408 с. [Shiff Yu.R.; Sorrel M.F., Meddrei U.S., red. *Virusnye gepatity i kholesticheskie zabolovaniya*. M.: GEOTAR-Media; 2010. 408 s. (in Russian)]
5. Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н., Перегудов И.В., Морозова Т.Г. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). Монография. Смоленск: Смоленская государственная типография; 2011. 276 с. [Borsukov A.V., Kryukovskii S.B., Pokusaeva V.N., Peregudov I.V., Morozova T.G. *Elastografiya v klinicheskoi gepatologii (chastnye voprosy)*. Monografiya. Smolensk: Smolenskaya gosudarstvennaya tipografiya; 2011. 276 s. (in Russian)]
6. Weskott H.-P. Контрастная сонография. Бремен: UNI-MED; 2014. 284 с. [Weskott H.-P. *Kontrastnaya sonografiya*. Bremen: UNI-MED; 2014. 284 s. (in Russian)]
7. Сенча А.Н., Моргунов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Кашманова А.В., Сенча Е.А. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: Видар-М; 2015. 144 с. [Sencha A.N., Morgunov M.S., Patrunicov Yu.N., Penyaeva E.I., Kashmanova A.V., Sencha E.A. *Ul'trazvukovoye issledovaniye s ispolzovaniyem kontrastnykh preparatov*. M.: Vidar-M; 2015. 144 s. (in Russian)]
8. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина; 2016: 53–7. [Pimanov S.I. *Ul'trazvukovaya diagnostika v gastroenterologii*. M.: Prakticheskaya meditsina; 2016: 53–7. (in Russian)]
9. Cosgrove D.O. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions. *Ultrasound Med. Biol*. 2010; 36(12): 2146; author reply 2146–7. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.011
10. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med. Biol*. 2013; 39(2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002
11. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P. et al. Клинические рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов. Пересмотр от 2012 г. Инициатива WFUMB-EFSUMB с представительством AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS и ICUS. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2017; 1: 81–116. [Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsøe C.P. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po ul'trazvukovomu issledovaniyu pecheni s primeneniem kontrastnykh preparatov. Peresmotr ot 2012 g. Inicijativa WFUMB-EFSUMB s predstavitel'stvom AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS i ICUS. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2017; 1: 81–116. (in Russian)]
12. Bertolotto M., Quaia E., Rimonidi A., Lubin E., Pozzi Mucelli R. Current role of color Doppler ultrasound in acute renal failure. *Radiol. Med*. 2001; 102(5–6): 340–7.
13. Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом. *Вестн. Смоленской государственной академии*. 2015; E.14(2): 34–7. [Borsukov A.V., Bekezin V.V., Kozlova E.Yu. *Standartizatsiya kachestvennoi otsenki dopplerografii pochek u detei s ozhireniem i metabolicheskim sindromom. Vestn. Smolenskoj gosudarstvennoj akademii*. 2015; E.14(2): 34–7. (in Russian)]
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 216 с. [Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika: ucheb. posobie*. M.: GEOTAR-Media; 2015. 216 s. (in Russian)]

Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении

Л.А. Корноухова^{1, 2}, Н.Л. Денисов³, В.Н. Марченко², Т.А. Пампуло², В.Л. Эмануэль²

¹ АО «Северо-Западный центр доказательной медицины»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

³ Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург



Оригинальная
статья

Цель исследования: сформировать комплекс лабораторных предикторов стеатоза печени при абдоминальном ожирении (АО).

Дизайн: скрининговое и сравнительное исследование.

Материалы и методы. На этапе скрининга изучены данные профилактических медицинских осмотров лиц с ожирением/избыточным весом (n = 262) и с нормальным весом (n = 100). Для сравнительного исследования сформированы группы здоровых пациентов с АО метаболически «здорового» (n = 23) и нездорового фенотипа (n = 85), больных с АО (n = 31) и здоровых без АО (n = 85).

Определяли уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, общего билирубина, глюкозы крови натощак, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов А1 и В, высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, инсулина натощак, α 2-макроглобулина, гаптоглобина. Стадию поражения печени оценивали по алгоритмам FibroMax и/или SteatoScreen (BioPredictive, Франция) и данным ультразвукового исследования печени.

Результаты. Определен интегральный предиктор стеатоза печени с поражением более 32% гепатоцитов с пороговым значением 0,69 (чувствительность — 81%, специфичность — 88%, $p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,910.

Заключение. Продемонстрирована прогностичность лабораторных параметров даже среди пациентов с метаболически «здоровым» фенотипом АО.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, превентивная медицина, метаболически «здоровое» ожирение.

Вклад авторов: Корноухова Л.А. — анализ литературы, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Денисов Н.Л. — концепция и дизайн исследования, проведение клинического исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; Марченко В.Н. — редактирование текста статьи; Пампуло Т.А. — сбор и обработка материала; Эмануэль В.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Корноухова Л.А., Денисов Н.Л., Марченко В.Н., Пампуло Т.А., Эмануэль В.Л. Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 35–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43

Early Diagnosis of Hepatic Metabolic Disorders in Obese Patients

L.A. Kornoukhova^{1, 2}, N.L. Denisov³, V.N. Marchenko², T.A. Pampulo², V.L. Emanuel²

¹ AO Northwestern Center for Evidence-based Medicine; 28a Pulkovskoye Shosse, St. Petersburg, Russian Federation 196158

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

³ N.I. Pirogov Advanced Medical Technologies Clinic, St. Petersburg State University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education); 154 Fountains River Embankment, St. Petersburg, Russian Federation 190103

Objective of the Study: To determine a set of laboratory predictors of hepatic steatosis in people with abdominal obesity (AO).

Study Design: This was a screening and comparative study.

Materials and Methods: In the screening phase, routine check-up data on 262 obese or overweight people and 100 people with normal weight were studied. For purposes of the comparative study, the following groups were defined: healthy people with metabolically healthy

Денисов Николай Львович — д. м. н., врач-гастроэнтеролог КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. 190103, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, д. 154. E-mail: denisov_nikolay@list.ru

Корноухова Любовь Александровна — заместитель генерального директора по лабораторной диагностике АО «СЗЦДМ»; аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 196158, Россия, г. Санкт-Петербург, Пулковское ш., д. 28а. eLIBRARY.RU SPIN: 5617-7827. ORCID ID: 0000-0002-3840-1032. E-mail: kornoukhova@mail.ru

Марченко Валерий Николаевич — профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д. м. н., профессор. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. eLIBRARY.RU SPIN: 1711-4150. E-mail: marchvn@mail.ru

Пампуло Татьяна Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Эмануэль Владимир Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. eLIBRARY.RU SPIN: 1177-4802. E-mail: vladimirem1@gmail.com



Original
Paper

AO (n = 23), healthy people with metabolically unhealthy AO (n = 85), people with AO who were experiencing disease (n = 31), and healthy subjects without AO (n = 23).

The following parameters were measured: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, total bilirubin, fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A1 and B, high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine, fasting insulin, α 2-macroglobulin, and haptoglobin. Stage of liver damage was determined using FibroMax and/or SteatoScreen (BioPredictive, France) algorithms and data from ultrasound examination of the liver.

Study Results: The study identified an integral predictor with a threshold value of 0.69 for liver steatosis involving damage to 32% of the hepatocytes (81% sensitivity and 88% specificity; $p < 0.001$). The area under the ROC curve was 0.910.

Conclusion: The study demonstrated the prognostic value of laboratory parameters even in patients with metabolically healthy AO.

Keywords: abdominal obesity, non-alcoholic fatty liver disease, preventive medicine, metabolically healthy obesity.

Contribution: Kornoukhova, L.A. — thematic publications reviewing, study concepts and design, a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, article preparation; Denisov, N.L. — study concepts and design, conducting the clinical study, a set of clinical material and data processing, article reviewing; Marchenko, V.N. — article reviewing; Pampulo, T.A. — a set of clinical material and data processing; Emanuel, V.L. — study concepts and design, article reviewing

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

For citation: Kornoukhova L.A., Denisov N.L., Marchenko V.N., Pampulo T.A., Emanuel V.L. Early Diagnosis of Hepatic Metabolic Disorders in Obese Patients. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 35–43. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43

Ожирение — актуальное, социально значимое явление, фактор риска развития «болезней цивилизации». За период 2010–2016 гг. заболеваемость первичным ожирением (E66–E67 по МКБ-10) в России выросла на 53%: с 813,2 до 1244,5 случая на 100 тысяч населения, — а с установлением диагноза впервые в жизни — на 98% [1, 2].

Однако метаанализ, проведенный группой ученых из Канады и США в 2018 г., с обработкой информации о 54 000 участников выявил 6% пациентов с ожирением, но без нарушений обмена веществ [3]. Такой феномен получил признание как «метаболически здоровое ожирение» (в оригинальном тексте: *metabolically healthy obese* [4]): согласно физиологическим исследованиям, у части пациентов с ожирением сохраняется относительная чувствительность к инсулину, а эпидемиологические данные указывают на низкий риск развития метаболического синдрома, диабета и ССЗ. Эти наблюдения отражают разные плацдармы метаболической адаптации при «здоровом» и патологическом ожирении, в частности различные структурно-функциональные изменения печени в генезе заболевания.

Актуальность проблемы подчеркивают, например, авторы Общих принципов клинической практики по оказанию медицинской помощи больным ожирением Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов (англ. AACE/ACE Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity, 2016) [4], а также авторы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (англ. Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), опубликованных в 2016 г. [5]. Согласно мнению специалистов европейских ассоциаций по изучению болезней печени (англ. European Association for the Study of the Liver, EASL), диабета (англ. European Association for the Study of Diabetes, EASD) и ожирения (англ. European Association for the Study of Obesity, EASO), у пациентов с инсулинорезистентностью и/или наличием метаболических факторов риска необходимо проводить диагностику НАЖБП (степень A1) и определять стадию жировой дегенерации печени, так же как у всех лиц со стеатозом надо исключать компоненты метаболического синдрома (степень A1) [4, 5].

Известно о широкой распространенности как заболеваний печени, так и избыточной массы тела среди россиян. По данным эпидемиологического проекта DIREG 2, состояние избыточного питания в Российской Федерации диагностировали

у 67% амбулаторных пациентов из 50 000 обследованных, а распространенность жировой дегенерации печени в виде неалкогольного стеатоза печени (СП) составляет 28% [6].

Разработка и использование критериев клинической лабораторной диагностики в целях профилактики и диагностики поражения отдельных органов представляются крайне актуальными и корреспондируют с Программой профилактики неинфекционных заболеваний — одного из основных направлений развития российского здравоохранения на ближайшие годы согласно Стратегии развития здравоохранения в России до 2025 года [7]. На ранних этапах ожирения с повышенной функциональной нагрузкой на печень изменение образа жизни, контроль над факторами риска и терапевтические методы позволяют воздействовать на метаболические нарушения, устраняя их.

Цель исследования: определить информативность лабораторных показателей как предикторов метаболических нарушений функции печени при ранних отклонениях в состоянии здоровья пациентов с абдоминальным ожирением (АО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с соблюдением правил Международного стандарта GCP (англ. Good Clinical Practice — «Надлежащая клиническая практика») и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», одобрено комитетом по этике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Работа состояла из двух этапов: скрининга и сравнительного исследования. Критерии включения и исключения из каждого этапа и другие основные характеристики дизайна исследования приведены в *таблице 1*.

Состояние здоровья участников оценивалось в процессе периодических профилактических медицинских осмотров [8] в специализированном отделении Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета и в Северо-Западном центре доказательной медицины (АО «СЗЦДМ», г. Санкт-Петербург).

В ходе скрининга были проанализированы данные профилактических медицинских осмотров 262 человек с ожирением или избыточным весом и 100 — с нормальным весом.

Дизайн исследования

Характеристики	1-й этап	2-й этап
Название	скрининговое исследование	сравнительное исследование
Объект	медицинская документация	человек
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> данные об индексе массы тела Кетле (пороговое значение — 25,0 кг/м²); сведения об отсутствии злоупотребления алкоголем; отрицательные результаты дополнительных исследований — тестов на наркотики и алкоголь 	<ul style="list-style-type: none"> наличие абдоминального ожирения (для основной группы) или его отсутствие (для группы сравнения); добровольное согласие на участие в исследовании; возраст ≥ 18 и ≤ 60 лет
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> употребление ≥ 40 г этанола в день для мужчин и ≥ 20 г для женщин; заболевания печени; клинические признаки атеросклероза; болезни сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза; артериальная гипертензия; сахарный диабет; хронические заболевания почек; другие болезни внутренних органов, выявленные в процессе скрининга; хирургическая операция, перенесенная в предшествующие 6 месяцев; лабораторные признаки употребления наркотических веществ 	
Объем выборки	≥ 300 медицинских карт	≥ 100 человек

В сравнительное исследование были включены 162 человека, при анкетировании подтвердивших отсутствие злоупотребления алкоголем (с учетом норм, рекомендованных ВОЗ: < 40 г этанола в день для мужчин и < 20 г для женщин) и давших письменное согласие на участие в исследовании. Среди них было 133 человека с ожирением или избыточным весом и 29 — с нормальным весом. Блок-схема исследования, обследования и распределения лиц с АО по группам представлена на рисунке.

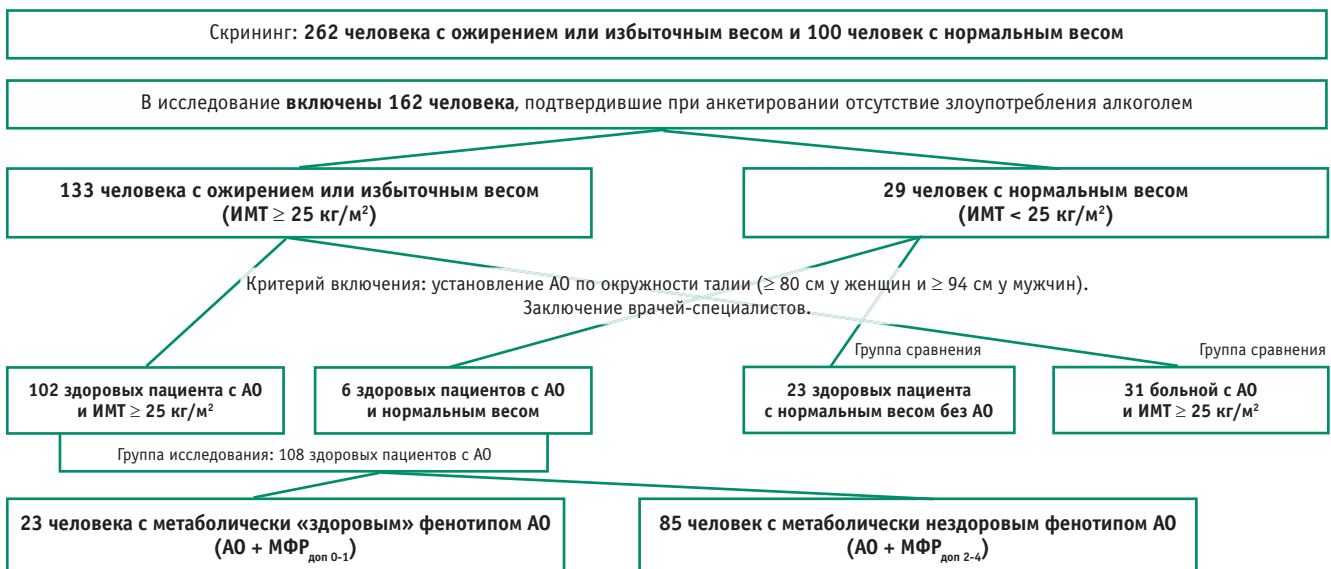
В рамках обследования проводились оценка жалоб и анамнеза, физикальные исследования: определение антропометрических параметров (окружности талии (ОТ), массы

тела, роста, ИМТ), аускультация и измерение АД, — а также анкетирование, ЭКГ. Все участники обследования были осмотрены врачами-специалистами: терапевтом, неврологом, психиатром-наркологом, офтальмологом, хирургом, стоматологом, оториноларингологом, дерматологом.

Всем включенным в обследование были выполнены лабораторные тесты: определение уровней АЛТ, АСТ γ-глутамил-трансферазы, общего билирубина, глюкозы крови натощак (ГКН), триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) и низкой плотности (ХсЛПНП), клинический анализ крови. Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории АО «СЗЦДМ».

Рис. Блок-схема исследования.

Примечание. АО — абдоминальное ожирение; ИМТ — индекс массы тела; МФР_{доп} — дополнительный метаболический фактор риска



АО устанавливали при ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин (EASL/EASD/EASO, 2016 [5]). На основании полученных результатов из 162 обследованных сформировали группы:

- здоровых лиц с АО (n = 108);
- больных ССЗ с АО (n = 31);
- здоровых лиц без АО (n = 23) (см. рис.).

Учитывая необходимость выявления метаболических нарушений у лиц с АО, у участников обследования определяли наличие лабораторных критериев метаболического синдрома, точки отсечения компонентов которого выбирали в соответствии с требованиями нескольких документов [5, 9, 10]. Дополнительные метаболические факторы риска (МФР_{доп}) учитывали согласно критериям Национальных клинических рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом (2013) [9]: триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л; ХсЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин; ХсЛПНП > 3,0 ммоль/л; ГКН ≥ 6,1 ммоль/л. АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и прием антигипертензивных средств являлись критериями исключения

из исследования. Обследованные без МФР_{доп} и с одним МФР_{доп} считались метаболически «здоровыми», с двумя МФР_{доп} и более — метаболически нездоровыми.

При разделении здоровых лиц с АО (n = 108) на группы метаболически «здорового» и метаболически нездорового фенотипа абдоминального ожирения (МЗФАО и МНЗФАО соответственно) выбранные для работы рекомендации [9] позволили включить в подгруппу метаболически «здоровых» наименьшее количество участников: 23 человека вместо 31 (табл. 2, 3). В результате были сформированы две группы исследования: МЗФАО (n = 23) и МНЗФАО (n = 85) (см. рис.).

Группы сравнения сформировали участники, отнесенные к патологии (больные ССЗ с АО, n = 31) и к норме (здоровые лица без АО, n = 23).

Оценка распределения пациентов указывает на однородность групп исследования по возрасту и степени ожирения (по весу, ИМТ и ОТ) (табл. 4).

Для определения стадии поражения печени, учета стадии жировой дегенерации печени (ЖДП), исключения фиброза

Таблица 2

Критерии метаболического синдрома

Параметры	Критерии метаболического синдрома АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009 [10]	Национальные клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013 [9]	Рекомендации EASL/EASD/EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, 2016 [5]
Критерии: основной/дополнительные	нет / три из пяти	наличие АО / два из пяти	не указаны
АО: окружность талии, см	> 94 у мужчин, > 80 у женщин	> 94 у мужчин, > 80 у женщин	≥ 94 у мужчин, ≥ 80 у женщин
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	≥ 5,6 (100 мг/дл) или сахаропонижающая терапия	≥ 6,1 и < 7,0, нарушенная толерантность к глюкозе — повышенный уровень глюкозы плазмы крови (≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л) через 2 часа после нагрузки 75 г безводной глюкозы	≥ 5,6 (100 мг/дл) или лечение по поводу сахарного диабета 2 типа
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥ 130/85 или проведение антигипертензивной терапии пациентам с артериальной гипертензией в анамнезе	≥ 140/90 или прием антигипертензивных средств	≥ 130/85 или прохождение гипотензивного лечения
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,7 или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии	≥ 1,7	> 1,7
ХсЛПВП, ммоль/л	< 1,0 у мужчин, < 1,3 у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии	< 1,0 у мужчин, < 1,2 у женщин	< 1,0 у мужчин, < 1,3 у женщин
ХсЛПНП, ммоль/л	нет	> 3,0	нет
Компоненты метаболического синдрома при АО: не выявлены / выявлены	31/77	23/85	31/77

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: АО — абдоминальное ожирение; ХсЛПВП и ХсЛПНП — холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности соответственно; АНА — Американская кардиологическая ассоциация; EASD — Европейская ассоциация по изучению диабета; EASL — Европейская ассоциация по изучению болезней печени; EASO — Европейская ассоциация по изучению ожирения; IAS — Международное общество по изучению атеросклероза; IASO — Международная ассоциация по изучению ожирения; IDF — Международная федерация диабета; NHLBI — Национальный институт сердца, легких и крови (США); WHF — Всемирная кардиологическая федерация.

Таблица 3

Характеристика биохимических показателей метаболически «здоровых» лиц

Параметры	МЗФАО ¹ (n = 23)		МЗФАО ² (n = 31)		Здоровые без АО (n = 23)	
	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,02	4,75–5,30	5,23	5,00–5,59	5,06	4,82–5,22
Триглицериды, ммоль/л	1,32	0,99–2,00	1,51	1,29–2,06	0,80	0,73–1,02
ХсЛПВП, ммоль/л	1,40	1,10–1,49	1,30	1,10–1,40	1,62	1,02–2,46
ХсЛПНП, ммоль/л	2,50	2,00–2,99	2,80	2,25–3,10	3,10	1,52–4,13

¹ Национальные клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013 [9].

² Клинические рекомендации АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009 [10]; EASL/EASD/EASO, 2016 [5].

Примечание. Здесь и в последующих таблицах МЗФАО — метаболически «здоровый» фенотип абдоминального ожирения.

Таблица 4

Характеристика сформированных групп

Параметры	МЗФАО (n = 23; мужчин/ женщин — 9/14)		МНЗФАО (n = 85; мужчин/ женщин — 22/63)		Больные с АО (n = 31; мужчин/ женщин — 10/21)		Здоровые без АО (n = 23; мужчин/ женщин — 9/14)	
	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ
Возраст, лет	49	39–53	48	43–50	49	43–56	42	35–48
Вес, кг	80,0	70,1–91,0	89,0	86,0–92,0	95,2	86,6–103,3	65,0*	56,0–70,0
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4	26,5–33,1	31,2	30,1–32,6	32,8	31,3–34,5	22,7*	20,9–23,7
Окружность талии, см	97,0	93,4–98,4	100,0	96,0–103,0	101,3	98,5–105,9	84,0*	82,0–85,0
Артериальное давление, мм рт. ст.:								
• систолическое	120,1	115,2–128,3	123,1	117,5–128,7	143,8	137,6–163,4	117,4	110,6–125,1
• диастолическое	72,0	69,4–78,1	72,3	67,2–77,4	93,1	83,3–105,6	71,2	70,0–76,3

Примечания.

1. Здесь и в последующих таблицах МНЗФАО — метаболически нездоровый фенотип абдоминального ожирения.

2. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с группой МЗФАО: p < 0,05.

всем обследованным выполняли расчеты по алгоритму FibroMax и/или SteatoScreen (патент RU 2 403 576 С2 компании BioPredictive, Франция). Эти результаты оценивали в совокупности с данными УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек. Исследовали концентрации аполипопротеина А1, аполипопротеина В, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), гомоцистеина, инсулина натощак, α2-макроглобулина и гаптоглобина, кишечную микробиоту. С целью оценки изменений в сосудистой стенке проводили дуплексное сканирование каротидных артерий.

В ходе исследований рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле D.R. Matthews (1985):

$$\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (Ед/л)} / 22,5,$$

а также индекс висцерального ожирения (англ. Visceral Adiposity Index, VAI) для мужчин и женщин по формулам M.C. Amato и соавт. (2010) [11] и коэффициент накопления продуктов липидов (англ. Lipid Accumulation Product, LAP) по формулам H. Kahn и соавт. (2005) [12].

Результаты исследования представлены абсолютными числами и процентами, значениями медианы (Me) и 95%-го, 99%-го доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ проведен с использованием статистических пакетов Portable Statistica 8 (StatSoft, США), MedCalc (MedCalc

Software, Бельгия) и программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Для нормального распределения данных применяли параметрические методы анализа (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна — Уитни). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена; операционные параметры тестов, такие как диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность, — по четырехпольным таблицам сопряженности; диагностическую точность — по характеристическим ROC-кривым (англ. Area Under the Curve, AUC) и индексу Юдена (J). Различия показателей считали статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описываемое исследование для определения эффективных предикторов и биомаркеров ЖДП и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы основано на оценке состояния клинически «здоровых» пациентов с АО.

В число лиц со «здоровым» ожирением, то есть с АО без МФР_{доп} и с одним МФР_{доп}, вошли 7 человек (30,4% от группы МЗФАО), что составило 6,5% от общего количества здоровых пациентов с АО. Это сопоставимо с результатами других исследователей, указывающих на 6–10% пациентов с ожирением без нарушения обмена веществ [3, 13].

Нами выявлено, что даже для этих пациентов характерен умеренный (6–32%) СП (табл. 5), который указывает на наличие метаболических нарушений функции печени.

Статистически значимых различий между группами метаболически «здорового» ожирения и здоровых без АО по уровням лабораторных биомаркеров, характеризующих биохимические изменения функции печени, не выявлено, медианы показателей не превышали пороговых значений, АСТ ≤ АЛТ:

- повышение медианы АЛТ у лиц с метаболически «здоровым» ожирением по сравнению с обследованными с нормальным весом (30,0 МЕ/л, 95%-й ДИ [23,0–52,9] vs 21,5 МЕ/л, 95%-й ДИ [16,4–55,4]; $p > 0,05$) без превышения верхнего значения референтного интервала;
- повышение медианы АСТ у лиц с метаболически «здоровым» ожирением по сравнению с обследованными с нормальным весом (31,0 МЕ/л, 95%-й ДИ [22,0–49,9] vs 24,7 МЕ/л, 95%-й ДИ [20,4–43,0]; $p > 0,05$) без превышения верхнего значения референтного интервала.

Отмечено повышение медианы уровня γ -глутамилтрансферазы у лиц с метаболически «здоровым» ожирением по сравнению с группой с нормальным весом (42,1 МЕ/л, 95%-й ДИ [33,0–61,9] vs 24,6 МЕ/л, 95%-й ДИ [15,7–30,0]; $p < 0,05$) без превышения верхнего значения референтного интервала. Возможно, это отражает начальные изменения в кишечной микробиоте и связанное с этим увеличение продукции эндогенного алкоголя [14], а также изменения глутатионового цикла вследствие активации процессов перекисного окисления липидов.

По нашему мнению, в связи с этим в отношении пациентов с неполным набором критериев метаболического синдрома более корректно вместо «метаболически здорового ожирения» (англ. "metabolically healthy obese", "metabolically healthy" obese [4, 5]) применять выражения «ожирение без метаболического синдрома» или «ожирение с сопутствующими метаболическими нарушениями (одним или несколькими)».

Оценка основных лабораторных параметров указывает на статистически значимые различия между обследованными с разными метаболическими фенотипами АО (табл. 6). Такие различия между группами МЗФАО и МНЗФАО выявлены для мужчин и женщин по показателям липидного обмена ($p < 0,005$, $p < 0,001$), величине VAI ($p < 0,001$), значениям

гомоцистеина ($p < 0,01$), а также для мужчин по уровням hsCRP ($p < 0,01$) и инсулина ($p < 0,001$).

На доклиническом этапе развития ассоциированной с АО патологии для пациентов нехарактерна толерантность к глюкозе. Только индекс инсулинорезистентности HOMA-IR подтверждает измененную чувствительность к инсулину, что находит отражение в усилении формирования эндогенных триглицеридов в гепатоцитах [17].

Изученные лабораторные биомаркеры в сравниваемых группах имеют статистически значимые различия и при МНЗФАО на 20–30% отличаются от пограничных значений (пределов клинического решения, референтных интервалов). Они могут использоваться в доклинической диагностике с разной точностью, зависящей от выбора точек отсечения. Вместе с тем ни один лабораторный маркер не может быть предложен в качестве лабораторного предиктора при оценке ранних функциональных отклонений в состоянии здоровья пациентов. Таким предиктором предположительно может стать интегральный параметр, представляющий собой совокупность нескольких показателей (лабораторных и антропометрических).

Результаты исследования логистической модели метаболически нездорового ожирения подтвердили правильность этой гипотезы и продемонстрировали, что именно патологические изменения в печени и висцеральная жировая дисфункция формируют метаболический синдром ($p < 0,0001$; AUC = 0,965). Статистическую значимость имеют изменения показателей дисфункции висцеральной жировой ткани: VAI ($p = 0,009$) и показатель ЖДП, для определения которого применяется SteatoTest ($p = 0,002$). На этом этапе оценка инсулинорезистентности не имеет статистической значимости ($p_{\text{HOMA-IR}} = 0,25$; отношение шансов (OR) = 0,79; 95%-й ДИ [0,53–1,18]). Необходимо обратить внимание, что у метаболически «здоровых» пациентов с АО поражение печени характеризуется умеренным неалкогольным жировым гепатозом с поражением менее 32% гепатоцитов.

Лучшей моделью множественной линейной регрессии для оценки ЖДП с поражением более 32% гепатоцитов, изученной в ходе данного исследования, стало использование четырех независимых переменных: коэффициента LAP ($p = 0,0096$), уровней АЛТ ($p = 0,0024$), ГКН ($p = 0,0104$) и ХсЛПВП ($p = 0,0463$), — совокупный вклад которых в оценку ЖДП составил 40% ($p < 0,0001$).

Таблица 5

Распределение пациентов по стадиям жировой дегенерации печени

Параметры	МЗФАО (n = 23)		МНЗФАО (n = 85)		Больные с АО (n = 31)		Здоровые без АО (n = 23)	
	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ
Результат SteatoTest, ед.	0,58	0,43–0,60	0,79	0,74–0,82	0,83	0,70–0,88	0,23*	0,18–0,29
Стадия стеатоза по SteatoTest	S2	S1–S2	S3	S3–S3	S3	S2–S3	S0*	S0–S0
АЛТ/ВПЗ	0,67	0,51–1,02	0,89	0,62–1,47	1,60	0,91–1,78	0,47	0,36–1,22
АСТ/ВПЗ	0,67	0,51–0,91	0,62	0,49–0,82	1,33	0,73–1,62	0,53	0,44–0,96

Примечания.

1. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВПЗ — верхнее пороговое значение референтного интервала.
2. Стадии стеатоза по SteatoTest: S0/S0–S1– нет стеатоза (< 1%); S1/S1–S2 – минимальный стеатоз (1–5%); S2/S2–S3 — умеренный стеатоз (6–32%); S3 — выраженный стеатоз (> 32%).
3. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с группой МЗФАО: $p < 0,05$.

Лабораторная характеристика пациентов

Базовые характеристики	Критерии интерпретации		МЗФАО (1)		МНЗФАО (2)	
	источник	значения	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Общий холестерин, ммоль/л	[15]	N: < 5,2; ПЗ: 5,2–6,2; ВЗ: > 6,2	4,6 ± 1,2	5,5 ± 0,7	7,1 ± 0,7 p₁₋₂ < 0,001	6,6 ± 0,5 p₁₋₂ < 0,005
Триглицериды, ммоль/л	[15]	N: < 1,7; ПЗ: 1,7–2,2; ВЗ: 2,3–5,6; ОВЗ: > 5,6	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,6	3,4 ± 1,6 p₁₋₂ < 0,005	2,7 ± 0,3 p₁₋₂ < 0,001
ХслПВП, ммоль/л	[16]	N: > 1,0 для мужчин; N: > 1,2 для женщин	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	0,6 ± 0,2 p₁₋₂ < 0,001	0,9 ± 0,1 p₁₋₂ < 0,005
	[15]	NЗ: < 1; ПЗ: 1–1,5; N: > 1,5				
ХслПНП, ммоль/л	[16]	N: < 2,6 при риске ССЗ; N: 2,6–3,3 в отсутствие ССЗ; ПЗ: 3,4–4,1 в отсутствие ССЗ; ВЗ: 4,1–4,9 в отсутствие ССЗ; ОВЗ: > 4,9	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6	4,0 ± 0,6 p₁₋₂ < 0,001	4,0 ± 0,4 p₁₋₂ < 0,001
Аполипопротеин А1, г/л	ИП	ПР: > 1,20 для мужчин; ПР: > 1,40 для женщин	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Аполипопротеин В, г/л	ИП	N: ≤ 0,99; ПЗ: 1,00–1,19; ВЗ: 1,20–1,39; ОВЗ: ≥ 1,40	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	ИП	РИ: 4,1–5,9	5,3 ± 0,5	5,1 ± 0,5	6,2 ± 0,6	5,7 ± 0,7
Инсулин, мкМЕ/мл	ИП	РИ: 3,21–16,32	6,5 ± 2,1	8,6 ± 3,7	19,1 ± 11,8 p₁₋₂ < 0,001	10,8 ± 2,8
Гомоцистеин, мкмоль/л	ИП	РИ: 5,46–16,20 для мужчин; РИ: 5,46–13,56 для женщин	9,4 ± 4,0	7,8 ± 3,1	16,9 ± 2,7 p₁₋₂ < 0,01	14,1 ± 3,0 p₁₋₂ < 0,01
hsCRP, мг/л	ИП	ПР: до 3,0	2,7 ± 1,4	1,9 ± 1,2	3,8 ± 1,4 p₁₋₂ < 0,01	3,0 ± 0,9
Индекс НОМА-IR, ед.	ИП	ПР: до 2,52	1,6 ± 0,6	2,3 ± 7,4	4,8 ± 3,2 p₁₋₂ < 0,001	2,6 ± 1,0
Индекс VAI, ед.	[11]	ПР: до 1,0	2,4 ± 1,4	1,5 ± 0,8	12,3 ± 6,3 p₁₋₂ < 0,001	3,6 ± 0,8 p₁₋₂ < 0,001
Количество МФР _{доп} ед.	[9]	до 2,0	0,5 ± 0,6	1,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5 p₁₋₂ < 0,00001	3,0 ± 0,3 p₁₋₂ < 0,001

Примечания.

1. Данные представлены как медиана и 99%-й доверительный интервал.

2. ВЗ — высокие значения; ИП — инструкция производителя тест-системы; МФР_{доп} — дополнительные метаболические факторы риска; НЗ — низкие значения; ОВЗ — очень высокие значения; ПЗ — пограничные значения; ПР — предел решения; РИ — референтный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок; N — норма.

Модель прогнозирования выраженной ЖДП для ранней диагностики на основе расчетного индекса «предиктор СП32» (далее — предиктор СП32 [18]) демонстрирует статистически значимые различия между значениями медиан в контрольной и исследуемой группах: 0,65 ед., 95%-й ДИ [0,61–0,69] vs 0,75 ед., 95%-й ДИ [0,72–0,79]; p < 0,0001). Статистически значимых различий по полу не выявлено (p = 0,12). Предложенный предиктор СП32 проявляет достоверные корреляции разной степени выраженности с маркерами липидного обмена, инсулинорезистентности.

Достоверность выбранного маркера подтверждена в группе проверки диагностической работоспособности тестов (n = 135) с соотношением здоровых лиц без ожирения и лиц с АО и клинически манифестировавшими заболеваниями, ассоциированными с АО, 17/83% (AUC_{СП32} = 0,910). Оптимальная точка отсечения не имела гендерных различий, при значениях более 0,69 ед. обладала высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (81% и 88% соответственно), что сравнимо с результатами инструментально-диагностических методов первой линии диагностики (для УЗИ печени при дифференциальной диаг-

ности умеренного/выраженного стеатоза чувствительность составляет 85,7% и специфичность — 85,2%) [19].

Сравнение двух логистических моделей оценки метаболических нарушений при АО, одна из которых базируется на критериях национальных клинических рекомендаций (2013) [9], а в другой используется только предиктор СП32, продемонстрировало следующие результаты:

- сочетание традиционно учитываемых факторов, состоящих из оценки ОТ, уровней триглицеридов, ГКН, ХсЛПНП и ХсЛПВП (АД \geq 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных средств — критерий исключения из научного исследования), позволяет корректно классифицировать 89% пациентов; оценка площади под ROC-кривой свидетельствует о высокой дискриминационной характеристике модели ($p < 0,0001$; AUC = 0,957; 95%-й ДИ [0,898–0,987]). Только уровни триглицеридов ($p < 0,001$; OR = 9,9; 95%-й ДИ [2,5–39,6]) и ГКН ($p < 0,02$; OR = 6,3; 95%-й ДИ [1,4–29,7]) статистически значимо влияют на оценку метаболических нарушений;

- предиктор СП32 достоверно выявляет метаболические нарушения ($p < 0,0001$), позволяет корректно классифицировать 88% пациентов; оценка площади под ROC-кривой также свидетельствует о высокой дискриминационной характеристике модели ($p < 0,0001$; AUC = 0,922; 95%-й ДИ [0,852–0,966]).

Сильная корреляция выявлена между индикатором раннего атеросклероза — увеличением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМОСА) — и прогностическим параметром для ЖДП — предиктором СП32 ($r = 0,48$; $p < 0,0001$).

Использование предиктора СП32 ($p = 0,0011$) и концентрации гомоцистеина ($p = 0,012$) является подходящей моделью для выявления признаков раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов (ТКИМОСА \geq 1 мм).

Это демонстрирует дополнительные возможности разработанного показателя — предиктора СП32 — при оценке метаболически нездорового ожирения.

Таким образом, СП32 следует считать оптимальным предиктором для выявления метаболических нарушений при ожирении и поражении печени.

Использование валидированных лабораторных методов позволяет оценить стадии ЖДП. В силу недоступности данных тестов, а также методов инструментальной диагностики (КТ, МРТ, ^1H -магнитно-резонансная спектроскопия, пункционная биопсия с гистологическим исследованием) эти возможности часто игнорируются в клинике. Клиницисты концентрируются на клинически выраженных проявлениях неалкого-

льного стеатогепатита и фиброза печени и не используют лабораторные маркеры при ранних изменениях функций органов, когда формирование программы динамического мониторинга и терапевтической коррекции состояния может принести максимальный результат. Представленное исследование позволило проанализировать наличие синхронных взаимосвязей уровней лабораторных маркеров со стадиями СП при отсутствии патологических изменений в лабораторных показателях и предложить доступный тест для ранней диагностики метаболических нарушений при ожирении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состояния предболезни, определенного по совокупности лабораторно-инструментальных признаков, у здоровых пациентов различного возраста и разных категорий риска, объединенных по критерию «абдоминальное ожирение», позволило расширить представления о последовательности биохимических изменений, доступных для измерения лабораторными методами. Результаты исследования демонстрируют, что именно патологические изменения в печени и висцеральная жировая дисфункция формируют метаболически нездоровый фенотип абдоминального ожирения.

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о нескольких патогенетических путях развития метаболического синдрома — через висцеральную дисфункцию жировой ткани и инсулинорезистентность [20], — а также отражают тот факт, что на доклиническом этапе формирования метаболического синдрома менее точно диагностируется с помощью регламентированных показателей окружности талии, уровня глюкозы крови натощак и инсулинорезистентности.

Клинические исследования «случай — контроль» с формированием групп из здоровых и больных лиц, направленные на выбор точек разделения пороговых значений, оценку диагностической значимости и эффективности диагностических тестов, не позволяют определить оптимальные точки отсечения для доклинической диагностики. Поэтому актуализация данных о чувствительности и специфичности лабораторных методов исследования, используемых для различных состояний, в том числе доклинических, является важной задачей медицинских лабораторий. Полученные результаты, характеризующие абдоминальное ожирение без метаболических нарушений, подтверждают диагностическую недостаточность оценки только антропометрических показателей ожирения и свидетельствуют о необходимости стандартизации критериев для определения метаболически «здорового» ожирения [21, 22].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stefan N., Haring H.-U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(4): 313–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). *Здравоохранение в России.* 2017. М.: Росстат; 2017. 170 с. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (Rosstat). *Zdravookhranenie v Rossii.* 2017. М.: Rosstat; 2017. 170 s. (in Russian)]
3. Kuk J.L., Rotondi M., Sui X., Blair S.N., Ardern C.I. Metabolic healthy obesity and mortality risk. *Clinical Obesity.* 2018. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cob.12263> (дата обращения — 15.06.2019).
4. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., Garber A.J., Hurley D.L., Jastreboff A.M. et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity

Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocr. Pract. 2016; 22 (Suppl. 3): S1–203. DOI: 10.4158/EP161365.GL

5. European Association for the Study of the Liver (EASL) 1; European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *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

6. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии,*

- гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. (in Russian)]
7. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254. URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1276506/> (дата обращения — 15.06.2019). [O Strategii razvitiya zdoravookhraneniya v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda: Ukaz Prezidenta RF ot 06.06.2019 № 254. URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1276506/> (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
 8. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н. URL: <http://base.garant.ru/12191202/> (дата обращения — 15.06.2019). [Ob utverzhdenii perechnei vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry (obsledovaniya), i Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanyatykh na tyazhelykh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda: Prikaz Minzdravsoctsvitiya Rossii ot 12.04.2011 № 302n. URL: <http://base.garant.ru/12191202/> (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
 9. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (национальные клинические рекомендации). М.: МЗ РФ; 2013. 43 с. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/ (дата обращения — 28.02.2018). [Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom (natsional'nye klinicheskie rekomendatsii). M.: MZ RF; 2013. 43 s. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/ (data obrashcheniya — 28.02.2018). (in Russian)]
 10. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
 11. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 920–2. DOI: 10.2337/dc09-1825
 12. Kahn H.S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2005; 5: 26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26
 13. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(9): 714–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2
 14. Hafez E.M., Hamad M.A., Fouad M., Abdel-Lateff A. Auto-brewery syndrome: Ethanol pseudo-toxicity in diabetic and hepatic patients. *Hum. Exp. Toxicol*. 2017; 36(5): 445–50. DOI: 10.1177/0960327116661400
 15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486–97.
 16. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
 17. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Иной взгляд на диагностику гиперлиппротеинемии, холестерин липопротеинов низкой плотности и действие статинов (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2015; 1: 27–38. [Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Inoi vzglyad na diagnostiku giperlipoproteinemii, kholesterin lipoproteinov nizkoi plotnosti i deistvie statinov (lektsiya). *Klin. lab. diagnostika*. 2015; 1: 27–38. (in Russian)]
 18. Корноухова Л.А., Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Эмануэль В.Л. Способ скрининговой диагностики жировой дегенерации печени при абдоминальном ожирении: Патент 2684201 РФ; заявл. 05.07.2018; опубл. 04.04.2019. Бюл. изобр. № 10. Доступ с сайта ФГУ ФИПС. [Kornoukhova L.A., Denisov N.L., Grinevich V.B., Emanuel' V.L. Sposob skringingovoi diagnostiki zhirovoi degeneratsii pecheni pri abdominal'nom ozhireнии: Patent 2684201 RF; zayavl. 05.07.2018; opubl. 04.04.2019. Byul. izobr. № 10. Dostup s saita FGU FIPS. (in Russian)]
 19. Bohte A.E., van Werven J.R., Bipat S., Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2011; 21: 87–97. DOI: 10.1007/s00330-010-1905-5
 20. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Рос. кардиол. журн*. 2014; 107(3): 63–71. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Ott A.V. Metabolicheskii sindrom: slozhnye i nereshennye problemy. *Ros. kardiol. zhurn*. 2014; 107(3): 63–71. (in Russian)]
 21. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(2): 152–62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7
 22. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur. J. Endocrinol*. 2014; 171(6): 209–19. DOI: 10.1530/EJE-14-0540



Хронические неинфекционные заболевания у пациентов после трансплантации печени

Е.Д. Космачева, А.Э. Бабич

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

Цель исследования: изучить частоту различных хронических неинфекционных заболеваний у реципиентов печени.

Дизайн: ретроспективное исследование данных регионального регистра.

Материалы и методы. В исследование включены 132 пациента, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с февраля 2016 г. по май 2019 г. Проанализированы сведения, полученные путем выкопировки из историй болезни и амбулаторных карт. Сравнивалась частота заболеваний до и через 4 года после трансплантации.

Результаты. Систolicкое артериальное давление на уровне 140 мм рт. ст. и выше до трансплантации зарегистрировано у 17 из 45 (37,8%) пациентов, после трансплантации — у 28 из 45 (62,2%). До трансплантации хронический панкреатит имели 33,3% пациентов, после трансплантации — 65,2%. Частота эрозивного гастрита уменьшилась на 3%, а гастроэзофагеальной рефлюксной болезни увеличилась на 13,7%. Частота ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности увеличилась на 28,0% и 21,2% соответственно.

Заключение. Полученные данные об увеличении у реципиентов печени частоты различных нозологий, в том числе влияющих на сердечно-сосудистую смертность, свидетельствуют о том, что практические врачи должны сосредоточить усилия не только на профилактике острого отторжения трансплантата, но и на выявлении факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний. В трансплантационных центрах необходима разработка специализированного алгоритма диспансерного наблюдения реципиентов печени.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, отдаленный послеоперационный период, трансплантация печени.

Вклад авторов: Космачева Е.Д. — разработка дизайна исследования, проверка содержания, утверждение статьи для публикации; Бабич А.Э. — сбор и обработка клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Хронические неинфекционные заболевания у пациентов после трансплантации печени. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-44-48



Chronic Noninfectious Diseases after Liver Transplantation

E.D. Kosmacheva, A.E. Babich

Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1 Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution), Ministry of Health of Krasnodar Region; 167 Pervogo Maya St., Krasnodar, Russian Federation 350086

Study Objective: To evaluate the prevalence of various chronic noninfectious diseases in liver transplant recipients.

Study Design: This was a retrospective study of regional registry data.

Materials and Methods: The study was performed on the data of 132 patients who had undergone orthotopic liver transplantation at the Professor S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital No. 1 Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution), Ministry of Health of Krasnodar Region, between February 2016 and May 2019. Data extracted from hospital records and office charts were analyzed. The prevalence of diseases before the transplantation and four years after it was compared.

Study Results: Before transplantation systolic blood pressure of 140 mm Hg or higher was reported in 17 out of 45 patients (37.8%) and after transplantation it was observed in 28 out of 45 patients (62.2%). Before transplantation chronic pancreatitis was diagnosed in 33.3% of the patients, and after transplantation it was reported in 65.2% of the cases. The prevalence of erosive gastritis was reduced by 3%, and that of gastroesophageal reflux disease increased by 13.7%. The prevalence of coronary artery disease and chronic heart failure increased by 28.0% and 21.2%, respectively.

Conclusion: Our data, showing an increased prevalence of some diseases, including those influencing cardiovascular morbidity, in liver transplant recipients suggest that practitioners should focus their efforts not only on preventing acute transplant rejection, but also on identifying risk factors for chronic noninfectious diseases. Transplant centers need to develop a special follow-up protocol for liver transplant recipients.

Keywords: chronic noninfectious diseases, long-term postoperative period, liver transplantation.

Contribution: Kosmacheva, E.D. — study design, review of critically important material, approval of the article for publication; Babich, A.E. — a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, article preparation.

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

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E. Chronic Noninfectious Diseases after Liver Transplantation. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 44–48. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-44-48

Бабич Анна Эдуардовна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 2417-7122. E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Космачева Елена Дмитриевна — д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 5277-2982. E-mail: kosmachova_h@mail.ru

Внедрение результатов научных исследований, успехи трансплантационной хирургии, создание эффективных современных средств иммуносупрессивной терапии позволили повысить выживаемость реципиентов печени в отдаленном послеоперационном периоде. Вследствие значительного снижения смертности реципиентов печени их абсолютное число в нашей стране, по данным лидеров трансплантологии [1], увеличилось с 1150 в 2013 г. до 2152 в 2017 г. Через 1 год после трансплантации доля выживших реципиентов печени варьирует от 80% до 90% в разных источниках [2–6], а через 5 лет составляет 75% [7], что сопоставимо с результатами нашего центра: в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края число выживших реципиентов печени через 5 лет после операции — 113 (83,1%) из 136 [8]. Таким образом, продолжительность жизни реципиентов внутренних органов является высокой, а среди причин их смерти, по данным трансплантационных центров, на первые позиции вслед за отторжением и инфекционными осложнениями выходят хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), в частности сердечно-сосудистые патологии, злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, СД и т. д. Согласно зарубежным источникам, доля летальных исходов вследствие онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности через 1 год после трансплантации составляет соответственно 22%, 11%, 6% [9]. Улучшению клинических результатов в значительной мере могут способствовать совершенствование тактики ведения реципиентов в отдаленном периоде, своевременное выявление ХНИЗ и факторов риска их развития.

Цель настоящего исследования — изучить частоту различных хронических неинфекционных заболеваний у реципиентов печени по данным регионального регистра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено независимое ретроспективное исследование, в ходе которого собирались данные о пациентах, перенесших трансплантацию печени в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с февраля 2016 г. по май 2019 г.

Данные реципиентов печени были получены методом выкопировки из первичной медицинской документации: медицинской карты амбулаторного больного (форма № 025/у-87), медицинской карты стационарного пациента (форма № 003/у-80). Проанализирована частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ пациентов до и через 4 года после трансплантации.

Критерием невключения в исследование был возраст моложе 18 лет. За указанное время в электронный регистр были внесены записи о 135 пациентах. В дальнейшем записи о троих из них были признаны непригодными для обработки (в основном из-за отсутствия катамнеза в связи с переездом пациента в другой регион). Эти записи были удалены, и в исследование были включены 132 пациента.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди участников исследования было 60,6% мужчин и 39,4% женщин. Возраст пациентов варьировал от 17 до 69 лет, в среднем составив $50,0 \pm 10,8$ года.

В большинстве наблюдений показанием к пересадке печени был цирроз печени вирусной этиологии (рис. 1).

До трансплантации печени диагнозы ИБС и ХСН имели соответственно 13 и 24 пациента. После трансплантации в течение 4 лет доля лиц с ИБС увеличилась на 28,0%, с ХСН — на 21,2% (рис. 2).

У реципиентов печени изменилась частота гастроэнтерологической патологии (см. рис. 2). Так, до трансплантации хронический панкреатит имели в анамнезе 33,3% пациентов, после трансплантации он диагностирован уже у 65,2%. Частота эрозивного гастрита уменьшилась на 3% (с 18,2% до 15,2%), а гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) — увеличилась на 13,7% (с 24,2% до 37,9%).

Общеизвестна важная роль артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе ИБС и ХСН. Мы проанализировали показатели гемодинамики с расчетом пульсового и среднего АД у тех пациентов, медицинская документация которых содержала полную информацию о динамике АД ($n = 45$) (рис. 3). Уровень систолического АД составил 140 мм рт. ст.

Рис. 1. Основные причины недостаточности функции печени, приведшие к трансплантации ($n = 132$), %

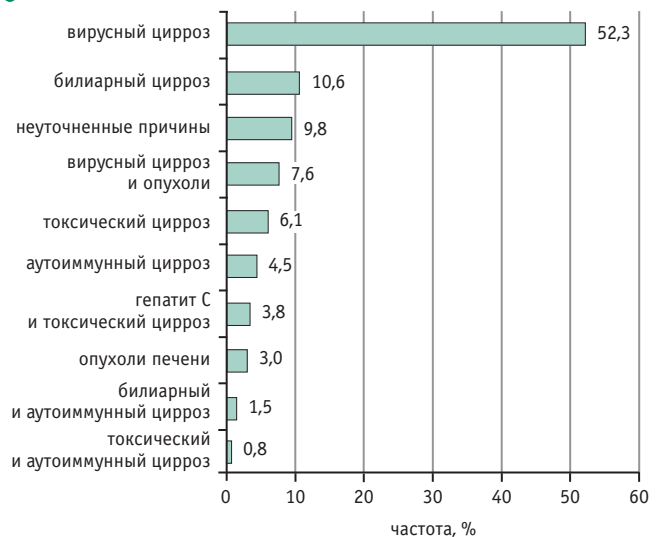
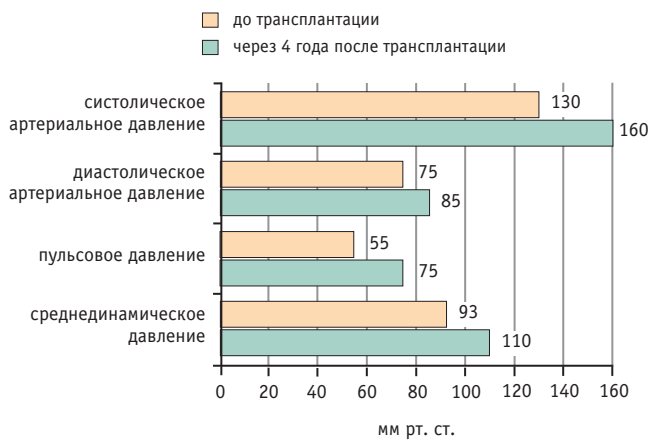


Рис. 2. Частота сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных заболеваний до и через 4 года после трансплантации печени ($n = 132$), %



Рис. 3. Средние показатели гемодинамики до и через 4 года после трансплантации печени (n = 45), мм рт. ст.

Примечание. Различия между значениями до и после статистически значимы: $p < 0,05$



и выше до трансплантации у 17 (37,8%) пациентов, после трансплантации — у 28 (62,2%).

При сравнении показателей мужчин и женщин выявлена однонаправленность динамики частоты всех нозологий, за исключением эрозивного гастрита: число мужчин с эрозивным гастритом сократилось на 3,0%, а среди женщин его частота не изменилась. Число женщин с АГ после трансплантации возросло на 21,7%, мужчин — на 27,3%. Резко увеличилась после трансплантации частота СД как среди женщин, так и среди мужчин — на 50,0% и 80,0% соответственно. Более чем в 2 раза возросло число женщин и мужчин с ИБС — на 24 и 13 пациентов соответственно. ХСН до трансплантации диагностирована у 10 женщин и у 14 мужчин с увеличением за период наблюдения до 22 и 30 пациентов соответственно. Доля женщин и мужчин с ГЭРБ увеличилась на 6,8% и 6,8% соответственно. Прирост числа женщин с хроническим панкреатитом составил 84%, мужчин — 104%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты анализа данных о частоте основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, которые получены из ретроспективного регистра реципиентов печени Краснодарского края.

В целом динамика частоты заболеваний в нашем исследовании сопоставима с данными зарубежной научной литературы. Так, АГ нехарактерна для пациентов с хроническими заболеваниями печени до трансплантации, но после трансплантации возникает у 60–70% пациентов [10, 11]. Учащение развития и усугубление течения АГ, ИБС, ХСН, хронической болезни почек трактуются в настоящее время как достаточно предсказуемые процессы, связанные с увеличением массы тела пациента после операции, побочными эффектами глюкокортикоидов, ингибиторов кальциневрина.

Кроме того, фактором риска развития ССЗ и смерти от них является дислипидемия. Известно, что дислипидемия редко встречается у пациентов с циррозом, поскольку уровень холестерина снижается вследствие угнетения его синтеза в печени. Но после трансплантации дислипидемия развивается у 45–60% пациентов [12, 13] и рассматривается как важный фактор риска возникновения ИБС, АГ, ХСН у реципиентов.

Увеличение доли пациентов с СД и хроническим панкреатитом может быть аналогично объяснено нарушением углеводного обмена и панкреотоксическим действием циклоспорина и такролимуса, которое указано в инструкции к этим препаратам [14]. Сходные факторы вызывают рост заболеваемости СД 2 типа: по данным литературы, с 15% до трансплантации печени до 30–40% после трансплантации [10, 12, 15].

Ранее нами были описаны повышение уровня креатинина в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации в отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов печени в сравнении с показателями до трансплантации [16]. Через 36 месяцев после трансплантации уровень креатинина возрос на 26,0% ($p = 0,0005$), а скорость клубочковой фильтрации снизилась на 22,6% ($p = 0,00006$). Подобная динамика этих показателей зарегистрирована и в других трансплантационных центрах. Так, А.О. Ожо и соавт. верифицировали ухудшение функции почек, перешедшее в хроническую болезнь почек IV стадии с уровнем гломерулярной фильтрации 15–29 мл/мин на 1,73 м², в 8% случаев через 1 год после трансплантации печени, в 18% — через 5 лет, в 25% — через 10 лет [17].

Из перечисленных в статье нозологий в отдаленном посттрансплантационном периоде снизилась частота только эрозивного гастрита, что, вероятно, обусловлено улучшением кровоснабжения слизистой оболочки ЖКТ в условиях исчезновения портальной гипертензии, нормализации гемоглобина, уровня альбуминов, а соответственно, активацией репаративных процессов в органах и тканях.

Мы не нашли в доступной литературе данных об увеличении частоты ГЭРБ после трансплантации. Однако в Государственном реестре лекарственных средств такой эффект упоминается в инструкции к наиболее часто назначаемому иммуносупрессору — ингибитору кальциневрина такролимусу [14].

Полученные нами данные об увеличении частоты ХНИЗ у реципиентов печени, в том числе нозологий, определяющих сердечно-сосудистую смертность (АГ, ИБС, ХСН, хронической болезни почек), свидетельствуют о том, что практическим врачам следует прилагать усилия к выявлению не только традиционных факторов риска острого отторжения трансплантата, но и факторов риска развития ХНИЗ для своевременной их коррекции.

В научной литературе описаны особенности диагностики и лечения ряда ХНИЗ у реципиентов печени. Например, верификация посттрансплантационного СД проводится прежде всего по результатам перорального глюкозотолерантного теста. Определение уровня гликированного гемоглобина неинформативно в первые месяцы после трансплантации [18]. Фармакотерапия АГ, дислипидемии у реципиентов печени должна проводиться с учетом неблагоприятного взаимодействия назначаемых почти всем пациентам иммуносупрессоров из группы ингибиторов кальциневрина с недигидропиридиновыми антагонистами кальция (дилтиаземом, верапамиллом), так как они повышают уровень и циклоспорина, и такролимуса [19].

В метаболизме большинства статинов участвует тот же фермент, что и в метаболизме ингибиторов кальциневрина, а именно СYP3A4; это повышает риск развития ассоциированной со статинами миопатии и других токсических эффектов, ввиду чего необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение. Правастатин и флувастатин не метаболизируются ферментом СYP3A4, поэтому во многих трансплантационных центрах им отдается предпочтение [20].

Эти и ряд других особенностей детально описаны нами ранее в обзорах литературы (преимущественно зарубежной), в которой приводятся результаты ретроспективных и проспективных исследований о соматической патологии реципиентов печени [21–24].

Известные в настоящее время закономерности патогенеза и течения ХНИЗ у реципиентов печени важно принимать во внимание при разработке индивидуальных профилактических программ по снижению риска развития неинфекционных заболеваний, как алиментарных и вызванных побочными эффектами лекарств (первичная профилактика), так и являющихся осложнениями уже имеющихся нозологий, частота которых растет по мере увеличения срока после трансплантации и возраста реципиентов (вторичная профилактика).

Число центров трансплантации печени в России за период с 2006 по 2017 г. увеличилось на 19 (в 3,8 раза), в основном за счет региональных центров (13) и центров Федерального медико-биологического агентства (4) [1]. Возможность обращения к лечащему врачу трансплантационного центра при любом ухудшении состояния — общепринятое условие наблюдения реципиентов в отдаленном послеоперационном периоде.

С другой стороны, реальная клиническая практика показала, что реципиенты, особенно из районов, удаленных от краевого центра, по-прежнему достаточно часто посещают поликлинику по месту жительства не только с целью получения рецепта на иммуносупрессивные препараты, но и по поводу симптомов различных заболеваний (проявлений острых респираторных инфекций, повышения АД, болевого синдрома различного генеза и т. д.). В то же время в изученной нами первичной документации ряда регионов, несмотря на активное посещение многими пациентами участкового врача, крайне редко указаны данные об ИМТ пациента, динамике АД и скорости клубочковой фильтрации, окружности талии, курении, липидном профиле, не всегда адекватно верифицировано ХНИЗ, нередко отсутствовали развернутые формулировки диагнозов.

В рамках ретроспективного исследования можно предположить, что, помимо увеличения количества факторов риска ХНИЗ, причиной существенного прироста частоты ИБС и ХСН является гиподиагностика сердечно-сосудистых ХНИЗ у пациентов с тяжелыми поражениями печени до трансплантации. Вероятно, основные общие симптомы, например, ХСН, такие как слабость, снижение физической активности, отеки, пересекаясь с основными клиническими симптомами терминальной печеночной недостаточности, не позволили

сделать вывод о необходимости инструментальной верификации ХСН. Крайнее ограничение физической активности пациентов до трансплантации маскирует как симптоматику ХСН, так и клинические проявления сниженного коронарного резерва даже в условиях атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Помимо этого обращает на себя внимание практически полное неиспользование методов верификации ИБС и ХСН, хронического панкреатита, что делает актуальным и с научной, и с практической точки зрения планирование проспективного регистрового исследования распространенности ХНИЗ с введением «дорожной карты» скринингового и углубленного обследования.

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным акцентировать внимание интернистов на целенаправленном выявлении факторов риска ХНИЗ у пациентов после трансплантации. Учитывая, что основную долю больных ССЗ составляют лица с АГ (62,2%), особое внимание в повседневной практике следует обратить именно на эту — наиболее многочисленную — категорию пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на данные о ряде отличий в частоте факторов риска, об особенностях верификации и лечения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у реципиентов печени в сравнении с общей популяцией [25], полагаем, что в трансплантационных центрах необходима разработка специализированного алгоритма диспансерного наблюдения реципиентов (чек-листа) для адекватной профилактики ХНИЗ.


Глобальный план действий Всемирной организации здравоохранения по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. предполагает, что «...переориентированная и усиленная система здравоохранения должна преследовать цель раннего выявления пациентов с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, хроническими заболеваниями органов дыхания, сахарным диабетом и другими неинфекционными заболеваниями, а также лиц, подвергающихся повышенному риску; заниматься профилактикой осложнений, снижением потребности в госпитализации и оказании дорогостоящей высокотехнологичной медицинской помощи и предотвращением преждевременной смертности...» [26]. Именно эту цель с учетом существенного снижения рисков отторжения и улучшения выживаемости пациентов после пересадки донорских органов должны ставить перед собой врачи, наблюдающие реципиентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Готье С.В., Хомьяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 2(20): 6–28. [Got'e S.V., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2017 godu. X soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2018; 2(20): 6–28. (in Russian)]
2. Готье С.В. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17(2): 93–5. [Got'e S.V. Transplantatsiya pecheni v Rossii: 25-letnii opyt i sovremennye vozmozhnosti. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015; 17(2): 93–5. (in Russian)]
3. Готье С., Моисюк Я., Попцов В., Корнилов М., Цирульникова О., Ярошенко Е. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени

в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14(1): 6. [Got'e S., Moisyuk Ya., Poptsov V., Kornilov M., Tsiurul'nikova O., Yaroshenko E. et al. Opyt 100 transplantatsii trupnoi pecheni v odnom tsentre. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2012; 14(1): 6. (in Russian)]

4. Готье С.В., Моисюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16(3): 45–53. [Got'e S.V., Moisyuk Ya.G., Poptsov V.N., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Pogrebnychenko I.V. et al. Otdalennye rezul'taty transplantatsii trupnoi pecheni. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16(3): 45–53. (in Russian)]
5. Sirivatanauskorn Y., Taweerutchana V., Limsrichamrer S., Kositamongkol P., Mahawithitwong P., Asavakarn S. et al. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44(2): 320–3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.12.031

6. Foley D.P., Fernandez L.A., Levenson G., Chin L.T., Krieger N., Cooper J.T. et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann. Surg.* 2005; 242(5): 724–31. DOI: 10.1097/01.sla.0000186178.07110.92
7. Kim W.R., Lake J.R., Smith J.M., Schladt D.P., Skeans M.A., Harper A.M. et al. OPTN/SRTR Annual Data Report 2016: Liver. *Am. J. Transplant.* 2018; 18 Suppl 1: 172–253. DOI: 10.1111/ajt.14559
8. Порханов В.А., Космачева Е.Д., Пашкова И.А. Опыт трансплантации солидных органов в Краснодарском крае. *Трансплантология.* 2018; 10(2): 98–104. [Porkhanov V.A., Kosmacheva E.D., Pashkova I.A. Opyt transplantatsii solidnykh organov v Krasnodarskom krae. *Transplantologiya.* 2018; 10(2): 98–104. (in Russian)]
9. Watt K.D., Pedersen R.A., Kremers W.K., Heimbach J.K., Charlton M.R. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10(6): 1420–7. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x
10. Laryea M., Watt K.D., Molinari M., Walsh M.J., McAlister V.C., Marotta P.J. et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl.* 2007; 13(8): 1109–14. DOI: 10.1002/lt.21126
11. Canzanello V.J., Schwartz L., Taler S.J., Textor S.C., Wiesner R.H., Porayko M.K. et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl. Surg.* 1997; 3(1): 1–9.
12. Bianchi G., Marchesini G., Marzocchi R., Pinna A.D., Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008; 14(11): 1648–54. DOI: 10.1002/lt.21588
13. Neal D.A., Tom B.D., Luan J., Wareham N.J., Gimson A.E., Delriviere L.D. et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation.* 2004; 77(1): 93–9. DOI: 10.1097/01.TP.0000100685.70064.90
14. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения — 15.02.2019). [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (data obrashcheniya — 15.02.2019). (in Russian)]
15. Laish I., Braun M., Mor E., Sulkes J., Harif Y., Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011; 17(1): 15–22. DOI: 10.1002/lt.22198
16. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Динамика показателей функции почек у реципиентов печени. *Трансплантология.* 2018; 10(4): 265–73. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Dinamika pokazatelei funktsii pochek u retsipientov pecheni. *Transplantologiya.* 2018; 10(4): 265–73. (in Russian)]
17. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Young E.W. et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(10): 931–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021744
18. Sharif A., Baboolal K. Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(3): 383–5. DOI: 10.1681/ASN.2010010031
19. Neal D.A., Brown M.J., Wilkinson I.B., Byrne C.D., Alexander G.J. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation.* 2004; 77(5): 748–50.
20. Martin J.E., Cavanaugh T.M., Trumbull L., Bass M., Weber F. Jr, Aranda-Michel J. et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin. Transplant.* 2008; 22(1): 113–9. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00780.x
21. Космачева Е.Д., Мартиросян С.М., Лепшюкова М.Х., Бабич А.Э. Ингибиторы кальциеврина и артериальная гипертензия у реципиентов внутренних органов. *Системные гипертензии.* 2017; 3(14): 84–6. [Kosmacheva E.D., Martirosyan S.M., Lepshokova M.Kh., Babich A.E. Ingibitory kal'tsinevrina i arterial'naya gipertenziya u retsipientov vnutrennikh organov. *Sistemnye gipertenzii.* 2017; 3(14): 84–6. (in Russian)]
22. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Ятрогенные факторы риска и коррекция дислипидемии после трансплантации печени. *Consilium Medicum.* 2015; 1(17): 68–71. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Yatrogennyye faktory riska i korrektsiya displipidemii posle transplantatsii pecheni. *Consilium Medicum.* 2015; 1(17): 68–71. (in Russian)]
23. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Трансплантация печени и основные соматические заболевания у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. *Гастроэнтерология. Прил. к журн. Consilium Medicum.* 2015; 1: 18–23. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Transplantatsiya pecheni i osnovnyye somaticheskie zabolevaniya u patsientov v otдаленном послеoperatsionnom periode. *Gastroenterologiya. Pril. k zhurn. Consilium Medicum.* 2015; 1: 18–23. (in Russian)]
24. Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени. *Системные гипертензии.* 2014; 114: 55–7. [Kosmacheva E.D., Babich A.E. Osobennosti vedeniya patsientov s arterial'noi gipertenziei posle transplantatsii pecheni. *Sistemnye gipertenzii.* 2014; 114: 55–7. (in Russian)]
25. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.* *J. Hepatol.* 2016; 64: 433–85.
26. Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 гг. ВОЗ. Обновленный пересмотренный проект (версия от 15.03.2013). URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (дата обращения — 15.01.2019). [Global'nyi plan deistvii po profilaktike i kontrolyu neinfektsionnykh zabolevanii na 2013–2020 gg. VOZ. Obnovlennyy peresmotrennyy proekt (versiya ot 15.03.2013). URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)] 

Диагностика, клиника и лечение описторхоза

В.В. Цуканов¹, Ю.Л. Тонких¹, А.В. Гилюк², А.В. Васютин¹, О.А. Коленчукова¹, О.С. Ржавичева², А.Г. Борисов¹, А.А. Савченко¹, Н.А. Масленникова³

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

² НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД»; Россия, г. Красноярск

³ Медицинский центр «Панакея»; Россия, г. Красноярск

Цель обзора: проанализировать современные данные о клинике, диагностике и лечении описторхоза.

Основные положения. Болезнь характеризуется длительным течением с возможным развитием фиброза, цирроза и рака печени. Базовым методом диагностики в мировой практике остается гельминтоооскопия в кале и желчи. Лечение описторхоза является комплексным, этиологическая терапия позволяет добиться эрадикации у 80% пациентов.

Заключение. Описторхоз остается значимой клинической проблемой современной медицины. Расширение ареала возбудителя в связи с развитием туризма еще больше ее усугубляет, что обуславливает необходимость активизации усилий по борьбе с описторхозом.

Ключевые слова: описторхоз, холангиокарцинома, овоскопия, дуоденальная желчь, празиквантел.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — общий замысел статьи, определение дизайна статьи, координация работы соавторов, проверка и корректировка написания статьи, утверждение рукописи для публикации; Тонких Ю.Л. — написание статьи; Гилюк А.В. — клиническое обследование и лечение пациентов для накопления знаний о течении описторхоза; Васютин А.В. — поиск и анализ литературных данных по клиническим проявлениям и эффективности лечения описторхоза; Коленчукова О.А. — поиск и анализ литературных данных по современным аспектам патогенеза описторхоза; Ржавичева О.С. — координация отбора, клинического обследования и лечения пациентов; Борисов А.Г. — поиск и анализ литературных данных, изучение факторов, влияющих на клинические проявления и эффективность лечения описторхоза; Савченко А.А. — координация изучения данных, влияющих на патогенетические аспекты описторхоза, исследование влияния иммунологических факторов на течение описторхоза; Масленникова Н.А. — клиническое обследование и лечение пациентов для накопления знаний о течении описторхоза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., Васютин А.В., Коленчукова О.А., Ржавичева О.С., Борисов А.Г., Савченко А.А., Масленникова Н.А. Диагностика, клиника и лечение описторхоза. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53

Opisthorchiasis: Diagnostics, Clinical Manifestations, and Management

V.V. Tsukanov¹, Yu.L. Tonkikh¹, A.V. Gilyuk², A.V. Vasyutin¹, O.A. Kolenchukova¹, O.S. Rzhavicheva², A.G. Borisov¹, A.A. Savchenko¹, N.A. Maslennikova³

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”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Railway Clinical Hospital, Krasnoyarsk Railway Station of RZhD JSC; 47 Lomonosov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660058

³ Panakea Medical Centre; 8A Urvantsev Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049

Objective: To analyse available information on the clinical manifestations, diagnostics and management of opisthorchiasis.

Key Points. The disease is long-lasting and can lead to hepatic fibrosis, cirrhosis and cancer. The basic diagnostic method is faeces and bile helminthooscopy. Opisthorchiasis management is multimodal; causal therapy ensures eradication in 80% patients.

Conclusion. Opisthorchiasis remains a significant clinical issue in the modern medicine. Extension of the causative agent areal due to tourism development worsens the situation; therefore it is necessary to accelerate efforts to fight opisthorchiasis.

Keywords: opisthorchiasis, cholangiocarcinoma, ovoscopy, A bile, Praziquantel.

Contribution: Tsukanov, V.V. — general concept of the article, article design, co-authors coordination, article review and proofreading, approval of the manuscript for publication; Tonkikh, Yu.L. — text of the article; Gilyuk, A.V. — clinical examination and treatment of patients to collect information on the progress of opisthorchiasis; Vasyutin, A.V. — search and analysis of literature data on clinical manifestations and efficiency of opisthorchiasis management. Kolenchukova, O.A. — search and analysis of literature data on up-to-date aspects of opisthorchiasis pathogenesis; Rzhavicheva, O.S. — coordination of patient selection, clinical examination and treatment; Borisov, A.G. — search and analysis of literature data, review of factors impacting clinical manifestations and efficiency of opisthorchiasis management; Savchenko, A.A. — coordination of the review of data impacting nosotropic aspects of opisthorchiasis, study of immunology factors impact over the progress of opisthorchiasis; Maslennikova, N.A. — clinical examination and treatment of patients to collect information on the progress of opisthorchiasis.

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

For citation: Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Gilyuk A.V., Vasyutin A.V., Kolenchukova O.A., Rzhavicheva O.S., Borisov A.G., Savchenko A.A., Maslennikova N.A. Opisthorchiasis: Diagnostics, Clinical Manifestations, and Management. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 49–53. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53

Борисов Александр Геннадьевич — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: 2410454@mail.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, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: alexander@kraslan.ru (Окончание на с. 50.)



В данном обзоре литературы мы проанализировали сведения о распространенности, клиническом течении, диагностике и лечении описторхоза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПИСТОРХОЗА

Проблеме заболеваемости описторхозом более 125 лет. Началом ее изучения можно считать обнаружение гельминта сибирской двуустки в печени при вскрытии трупа больного так называемой «обской болезнью» в 1891 г. профессором Томского университета К.Н. Виноградовым [1].

Несколько видов трематод, являющиеся возбудителями описторхоза у человека, генетически близки между собой и широко распространены по всему миру. Для России наибольшее значение имеет *Opisthorchis felineus*, который встречается в районах магистральных рек ряда регионов Сибири и Дальнего Востока [2]. *Opisthorchis viverrini* эндемичен для бассейна Нижнего Меконга и стран Южной и Юго-Восточной Азии (включая Таиланд, Лаос, Вьетнам) [3], *Clonorchis sinensis* — для Японии, Китая, Кореи и Дальнего Востока России [4].

Заболевания, вызываемые этими трематодами, остаются важной проблемой общественного здравоохранения во многих странах мира, особенно в Азии. По глобальным оценкам, число людей, инфицированных двумя видами трематод, в этом регионе достигает 45 млн: порядка 35 млн человек заражены *C. sinensis* (15 млн из них в Китае) и около 10 млн — *O. viverrini* (8 млн из них в Таиланде) [5].

Сейчас известно, что из 89 административных территорий РФ 23 являются эндемичными для *O. felineus*. Анализ официальной медицинской статистики в РФ с 2011 по 2013 г. показал, что среднегодовая заболеваемость *O. felineus* составила $24,7 \pm 9,0$ случаев на 100 000 населения с максимальным показателем в Ханты-Мансийском округе (599,7 случая на 100 000 человек в год) [6]. Самый крупный в мире очаг описторхоза — это Обь-Иртышский очаг, расположенный на территориях 12 областей и округов Западной Сибири и Казахстана. Обь-Иртышский очаг относится к гиперэндемичной территории с распространенностью инвазии свыше 10% всего населения. В некоторых населенных пунктах в нижнем течении Иртыша и среднем течении Оби инвазированность населения достигает 90–95% [2]. Очаги средней интенсивности заражения описторхозом определяются на притоках Енисея, в бассейне Урала, Северной Двины (до 15%). В целом в 2017 г. в РФ выявлены 18 775 новых случаев описторхоза (12,7 случая на 100 000 населения).

В настоящее время становится очевидным, что описторхоз преодолевает барьеры природно-очагового заболевания, отмечается расширение границ и повсеместное распростра-

нение различных видов этого паразита в связи с вывозом рыбы и развитием туризма.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Клинические и профилактические особенности заболевания пищеварительного тракта исследуются в последние годы очень активно [7–9]. Актуальность проблемы описторхоза продиктована длительным клиническим течением заболевания с возможными осложнениями и аутоиммунными нарушениями [10], провоцирующим формирование перипортального фиброза, язвенно-эрозивных повреждений гастродуоденальной зоны, рецидивирующих панкреатитов, обтурационных холангитов, холециститов, желчнокаменной болезни [11] и холангиокарциномы [12].

Согласно классификации Международного агентства по исследованию рака, с 1994 г. *C. sinensis* и *O. viverrini* отнесены к первой группе самых мощных канцерогенов [13]. Работ по изучению канцерогенности *O. felineus* пока недостаточно, что, видимо, связано с меньшей его распространенностью за рубежом, однако российские ученые подтверждают высокую вероятность промоутерной роли этого патогена в канцерогенезе [14]. В гиперэндемических очагах заболеваемость раком печени колеблется от 10 до 15 случаев на 100 000 населения, тогда как в среднем по России этот показатель не достигает 5 на 100 000 населения [6]. В эндемических очагах Восточной Азии выявляется 15-кратное увеличение заболеваемости раком печени (суммарно гепатоцеллюлярной карциномой и холангиокарциномой) по сравнению с заболеваемостью этими двумя видами рака в развитых странах [15].

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ РАЗВИТИЯ ОПИСТОРХИСОВ

O. felineus, *O. viverrini* и *C. sinensis* имеют аналогичные жизненные циклы, которые начинаются, когда люди и другие млекопитающие, употребляющие в пищу рыбу и являющиеся окончательными хозяевами, выделяют с фекалиями яйца паразитов в окружающую среду. При попадании в пресную воду яйца заражают организм первого промежуточного хозяина — пресноводного моллюска из рода *Bithynia* spp. или *Parafossarulus* spp., внутри которого из яйца выходит первая личиночная стадия паразита — мирацидий, затем последовательно превращающаяся в спороцисты, через месяц — в редии, обладающие способностью к партеногенетическому делению, и еще через месяц — в церкарии, обладающие органом передвижения — хвостом. С его помощью последние вновь выходят из моллюска и активно проникают через кожу в подкожную клетчатку и мышцы рыб семейства карповых (елеца, карася, линя, плотвы, чебака, язи и др.), являющихся вторыми промежуточными хозяевами, где инкапсулируются за счет секрета собственных

Гилюк Анастасия Владимировна — врач гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД». 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. E-mail: an.giluck2016@yandex.ru

Коленчукова Оксана Александровна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Масленникова Надежда Анатольевна — заместитель главного врача по лечебной работе медицинского центра «Панакея». 660049, Россия, г. Красноярск, ул. Урванцева, д. 8а. E-mail: n.maslennikova@terpanakeya.ru

Ржавичева Ольга Сергеевна — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД». 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47. E-mail: iguana90@mail.ru

Савченко Андрей Анатольевич — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: aasavchenko@yandex.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, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. 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, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. E-mail: gastro@imprn.ru (Окончание. Начало см. на с. 49.)

цистогенных желез и реактивных элементов воспаления тканей рыбы, превращаясь в следующую стадию личинки описторхиса — метацеркарии, покрытые оболочкой.

Заражение человека *O. felineus* в основном происходит при употреблении в пищу сырой, недостаточно термически обработанной, малосоленой или вяленой речной рыбы семейства карповых. Высокая инвазированность коренных жителей Севера Сибири обусловлена местным обычаем использовать в пищу строганину — свежемороженную рыбу.

Половозрелый описторхис выделяет яйца, которые вместе с фекалиями попадают в окружающую среду, а затем в водоем. Метацеркарии благодаря капсуле достигают тонкой кишки человека целыми и невредимыми, мигрируют через ампулу фатерова сосочка и проникают в места своего основного обитания — желчные протоки, где они в итоге в течение месяца созревают до половозрелой стадии.

Взрослые особи паразитируют в желчных протоках печени (100%), желчном пузыре (60%) и протоках поджелудочной железы (36%), где питаются выделениями слизистых оболочек, эпителиальными клетками, кровью и различными секретами. Паразиты могут жить до 25 лет в организме человека. Описторхисы — гермафродиты и выделяют до 900 яиц в сутки. Яйца описторхиса выживают в почве до месяца, в фекальных массах в туалетах — более 7 месяцев, на снегу при температуре -60 — -80°C — до 3 суток, в воде пресных водоемов — 15 месяцев (два летних сезона). Необходимо подчеркнуть, что, по данным Роспотребнадзора, в 2017 г. 1,5% исследованных проб рыбы и продуктов ее переработки содержали живые личинки паразитов. При этом среди более 20 видов паразитов, передающихся через необеззараженную рыбную продукцию, наиболее распространены описторхис и клонорхис.

КЛИНИКА ОПИСТОРХОЗА

Клиническая классификация описторхоза (Белов Г.Ф., Фейгинова Ф.А., 1969) [2]:

- острый — инвазивная (субклиническая) форма; клинически выраженная форма (тифоподобный, гепатохолангитический и гастроэнтероколитический варианты);
- хронический — латентный; клинически выраженный (холангит, холецистит, гепатит, панкреатит).

Описторхоз делится также по степени тяжести на легкую, среднетяжелую, тяжелую формы.

Инкубационный период от момента заражения составляет в среднем 2–3 недели. В клинической картине острого описторхоза можно выделить следующие синдромы: лихорадочный, интоксикационный синдром (слабость, озноб, потливость, снижение аппетита и др.), миалгии и артралгии, экзантему (уртикарную, мелкоточечную, макулопапулезную, розеолезную сыпь), гепатобилиарный (боли в правом подреберье, желтуху, гепатомегалию), цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный синдромы, могут развиваться тяжелые токсико-аллергические проявления, такие как острый эпидермальный некролиз (синдром Лайела), синдром Стивена — Джонсона, крапивница.

При стертой подострой форме отмечается непродолжительный субфебрилитет, эозинофилия в крови достигает 10–15%, при среднетяжелой форме регистрируются фебрильная температура до 39 – $39,5^{\circ}\text{C}$, эозинофилия — до 40% [16]. Тяжелая форма острого описторхоза имеет три клинических варианта: гастроэнтеритический, гепатохолангитический, тифоподобный. Морфологически ранняя стадия характеризуется отеком, пролиферацией и десквамацией эпителия желчных протоков, его метаплазией с обра-

зованием бокаловидных клеток и мелких железоподобных образований, выделяющих в желчь большое количество слизи [17]. Эозинофилия может нарастать до максимума ко 2–3-й неделе болезни и держаться до 3–4 месяцев, она может протекать на фоне умеренного лейкоцитоза или нормального количества лейкоцитов. Кроме эозинофилии в крови могут отмечаться гипербилирубинемия, повышенные активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Хроническая стадия описторхоза связана с жизнедеятельностью паразитов в желчных протоках печени и поджелудочной железы и способна длиться более 10–20 лет. Клинически описторхоз проявляется преимущественно симптомами хронического холецистита, гепатита и панкреатита [18]. Ведущими симптомами являются астено-вегетативные проявления, боли в верхней половине живота, чаще всего в правом подреберье, плохая переносимость жирной пищи. При длительном течении болезнь может сопровождаться развитием панкреатита, цирроза и рака печени.

Холестаз — это наиболее частый синдром в клинике хронического описторхоза. Токсическое действие продуктов жизнедеятельности паразита нередко ведет к повреждению слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. При фиброгастроскопии могут регистрироваться эрозивно-язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки.

ДИАГНОСТИКА ОПИСТОРХОЗА

Методы диагностики описторхоза можно разделить на эпидемиологические, клинико-инструментальные, иммунологические и паразитологические. Большие перспективы открывает молекулярно-генетическая диагностика описторхоза.

При диагностике необходимо учитывать эпидемиологический анамнез (в том числе географический и пищевой) и социально-этническую принадлежность больного. Алгоритм диагностики после выявления клинических признаков, типичных для паразитарной инвазии печени, прежде всего включает определение факторов риска:

- географический (проживание или пребывание когда-либо в эндемичном очаге);
- пищевой анамнез (употребление в пищу необеззараженной рыбы карповых пород — мороженой, соленой, вяленой и др.);
- принадлежность к группе «повышенного внимания»: рыбаки, коренные народности, в частности Севера России: ханты, манси, ненцы, коми, нанайцы, нивхи и др.

Развернутый анализ крови позволяет выявить в острой стадии лейкоцитоз до 20–60 тыс., умеренно повышенную СОЭ и эозинофилию до 20–40%, а иногда до 90%. Надо иметь в виду, что у некоторых больных наблюдается запаздывание эозинофильной реакции до 120 дней. При хроническом течении инвазии содержание эозинофилов может находиться в пределах нормальных значений или быть умеренно повышенным (10–20%), хотя в отдельных случаях, как правило, при суперинвазии, достигает 80%.

Биохимический анализ крови дает возможность определить признаки нарушения синтетической, секреторной и детоксицирующей функций печени. Более чем у 80% больных с острым описторхозом выявляется цитолитический синдром с повышением активности аминотрансфераз в 2–7 раз по сравнению с нормой, часто повышается содержание маркеров холестаза (билирубина, γ -глутамил-трансферазы и щелочной фосфатазы), развивается мезенхимально-воспалительный печеночный синдром, может обнаружиться диспротеинемия со снижением уровней

альбуминов и повышением уровней глобулинов (в основном γ -глобулинов).

Возможные для диагностики описторхоза серологические реакции: внутрикожные тесты с антигеном гельминтов, определение антител к паразитам в слюне и моче, выявление антигенов описторхисов в кале, реакция непрямой геммагломинации и иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител классов М и G в сыворотке крови. Наиболее активно используются две последние. Более доступным в клинической практике является ИФА. Остальные тесты в силу различных причин не нашли клинического применения.

Положительная реакция ИФА отмечается лишь у 32,7% больных хроническим описторхозом. Специфичность ИФА также не очень высока: возможны ложноположительные реакции у больных эхинококкозом, аскаридозом, дифиллоботриозом, трихинеллезом, клонорхозом и фасциолезом, что связано с наличием перекрестно реагирующих антигенов у этих гельминтов и описторхисов [19]. Малоинформативен ИФА и для контроля эффективности терапии, поскольку отмечается возможность длительной циркуляции антител уже после ликвидации инвазии [20].

Уточнить диагноз позволяют лабораторно-паразитологические исследования, основным из которых в России на настоящий момент остается гельминтоовоскопия в дуоденальном содержимом и кале. Яйца описторхисов имеют характерное строение с т. н. «крышечкой» и определенные размеры — 22–32 × 10–19 мкм [20]. При малоинтенсивной инвазии рекомендуют использовать провокационную пробу — исследование дуоденального содержимого и фекалий через 1–2 дня после однократного приема 1 таблетки празиквантела (600 мг): часть взрослых особей паразитов погибает или обездвиживается и может быть найдена в кале или желчи вместе с яйцами [21].

При сравнении эффективности методик выявлено, что реже всего яйца трематод обнаруживались в кале (30,7%), чаще — в желчи (44,7%), а больше всего — в конкрементах желчного пузыря (69,8%) ($p < 0,01$ для отличий от первого и второго случаев) [22]. Для исследования на яйца трематод более информативными являются порции «В» и «С». Рекомендуется выполнять микроскопию нативного мазка желчи и ее осадка после центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов.

Исследование фекалий на наличие описторхоза выполняется несколькими методами. Метод нативного мазка — самый простой, но его эффективность при средней и высокой интенсивности инвазии составляет от 44% до 63% и еще меньше при низкой интенсивности инвазии. Более информативен метод Като — метод толстого мазка под целлофаном [21]. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

В условиях низкой интенсивности инвазии предпочтительнее применять методы обогащения. В основу их положен более высокий удельный вес яиц гельминтов, чем у применяемых растворов. Яйца выпадают в осадок в растворе, концентрируясь в нем, и лучше определяются при исследовании под микроскопом (методы осаждения, или седиментации) [20].

Достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, но, к сожалению, высокой стоимостью реагентов обладает методика определения антигенов описторхисов в кале с использованием моноклональных антител, распознающих метаболиты паразита, поступающие в кишечник. Этот метод

рекомендован для оценки эффективности терапии и предпочтителен для диагностики хронической фазы описторхоза.

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений пациентам целесообразно выполнять УЗИ печени и поджелудочной железы, фиброгастроскопию и эластометрию печени.

ЛЕЧЕНИЕ ОПИСТОРХОЗА

Лечение описторхоза включает 3 этапа: первый этап — подготовительный (базисная патогенетическая терапия), второй — специфическая химиотерапия и третий — реабилитационный (восстановительный). На первом этапе необходимо обеспечить должный отток из желчевыводящих путей и протоков поджелудочной железы, проводить дезинтоксикационную и патогенетическую терапию, направленную на регуляцию ведущих синдромов. Для регуляции моторики желчных путей и улучшения оттока желчи используются традиционные и селективные спазмолитики, холекинетики, холеретики или препараты смешанного действия. При наличии холестаза назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты и адеметионин. Продолжительность подготовительной патогенетической терапии при хронической фазе обычно составляет 10–14 дней при субклиническом течении, при осложненном, с наличием холангита, панкреатита, гепатита, пролонгируется до 2–3 недель.

Специфическая химиотерапия проводится на втором этапе. В настоящее время единственным эффективным средством этиотропной терапии описторхоза является производное изохинолина празиквантел (*praziquantelum*) — высокоэффективный антигельминтик широкого спектра. Данный препарат действует на все формы описторхисов, малотоксичен, вызывает спастический паралич мускулатуры паразитов. В результате лечения празиквантелом снижается степень воспаления и канцерогенеза. В острой стадии лечение препаратами празиквантела можно начинать не ранее 3-й недели от начала болезни и при уровне эозинофилии не более 20%. Празиквантел назначают в средней дозе 60 мг на 1 кг массы тела в 3 приема в течение дня после еды с интервалами между приемом 4–6 часов. Возможен более щадящий режим приема празиквантела с разделением всей рекомендованной дозы на 6 приемов в течение 2 суток, при этом эффективность лечения не уменьшается, составляя в среднем 83,3%.

Препарат следует назначать взрослым пациентам, преимущественно в ночное время (обычно в 22, 2 и 6 часов), таблетки не разжевывают, запивают жидкостью. Через 3–4 ч после приема последней дозы препарата производят дуоденальное зондирование или слепое зондирование с минеральной водой, сорбитом, ксилитом (тюбаж) для эвакуации описторхисов.

Противопоказаниями к приему препаратов празиквантела являются острые интеркуррентные заболевания и беременность. Возможны нежелательные реакции в виде головных болей, головокружений, слабости, аллергических реакций по типу крапивницы, лихорадки, тошноты, боли в правом подреберье и эпигастрии и др. Частота побочных реакций, по данным разных авторов, колеблется от 35% до 65%. Они обусловлены главным образом иммунологическими сдвигами, спровоцированными изменением метаболизма и гибелью паразитов с высвобождением паразитарных антигенов, и токсическим действием самого празиквантела.

Реабилитационный (восстановительный) этап продолжается как минимум 2 недели после этиотропного лечения.

Основная задача — восстановление желчеоттока, кишечного пассажа и нарушенных паразитом функций печени и поджелудочной железы. Внимание уделяется так называемому

тому беззондовому дуоденальному зондированию (тюбажи с ксилитом, сорбитом, сернокислой магнезией, минеральной водой) 2–3 раза в течение 1-й недели, далее 1–2 раза в неделю (до 3 месяцев). В течение всего этого периода контролируют стул, который должен быть ежедневным (при необходимости назначают слабительные средства). Комплекс реабилитационных мероприятий включает также прием цитопротекторов, отваров желчегонных трав (3–4 месяца), при необходимости применяют спазмолитики.

Контроль эффективности терапии проводят не ранее чем через 2–3 месяца после лечения больных с подострой стадией описторхоза и не ранее чем через 4–6 месяцев после лечения хронического описторхоза. В случае отрицательного результата копроовоскопии и анализов дуоденальной желчи делают вывод о гельминтологическом выздоровлении. При повторном заражении вновь проводится курс лечения празиквантелом, но не ранее чем через 6 месяцев после окончания первой линии терапии. Паразитологическое выздоровление далеко не всегда сопровождается клиническим выздоровлением: у лиц, страдавших описторхозом более 5 лет, жалобы и объективные изменения, имевшие место в период хронической фазы, сохраняются. Объясняется это наличием глубоких морфологических изменений в органах, сформировавшихся в хроническую фазу болезни.

Профилактика описторхоза включает комплекс мероприятий по выявлению, лечению и диспансерному наблюдению за болеющими описторхозом лицами, по санитарно-эпидемиологическому надзору за предотвращением фекального загрязнения водоемов и соблюдением технологической работы среди населения. Основой личной профилактики описторхоза является исключение из пищи необеззараженной рыбы. Обеззараживание достигается термической обработкой (не менее 20 минут с момента закипания), замораживанием (не менее 7 часов при температуре -40°C , 32 ч при -28°C).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нашей точки зрения, описторхоз остается реальной клинической проблемой, не уступающей по своему значению для населения Сибири инфекциям гепатитов В и С. Описторхоз весьма часто приводит к развитию выраженного фиброза и цирроза печени с вероятностью возникновения рака печени. Он нередко сочетается с вирусным гепатитом С, снижая эффективность противовирусного лечения. Расширение ареала возбудителя в связи с развитием туризма еще больше усугубляет проблему, что обуславливает необходимость активизации усилий по борьбе с описторхозом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Виноградов К.Н. О новом виде двуустки (*Distomum sibiricum*) в печени человека. Отдельный оттиск. Труды Томского общества естествоиспытателей. Томск; 1881. 15 с. [Vinogradov K.N. O novom vide dvuustki (*Distomum sibiricum*) v pecheni cheloveka. Otdel'nyi ottisk. Trudy Tomskogo obshchestva estestvoispytatelei. Tomsk; 1881. 15 s. (in Russian)]
2. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. «Обская болезнь» — недооцененная опасность. Наука в России. 2013; 195(3): 15–24. [Mordvinov V.A., Furman D.P. "Obstkaya bolezn'" — nedootsenennaya opasnost'. Nauka v Rossii. 2013; 195(3): 15–24. (in Russian)]
3. Sripa B., Kaewkes S., Intapan P.M., Maleewong W., Brindley P.J. Foodborne trematodiasis in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. Adv. Parasitol. 2010; 72: 305–50. DOI: 10.1016/S0065-308X(10)72011-X
4. Lun Z.R., Gasser R.B., Lai D.H., Li A.X., Zhu X.Q., Yu X.B. et al. Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China. Lancet Infect. Dis. 2005; 5(1): 31–41. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01252-6
5. Prueksapanich P., Piyachaturawat P., Aumpansub P., Ridditid W., Chaiteerakij R., Rerknimitr R. Liver fluke-associated biliary tract cancer. Gut Liver. 2018; 12(3): 236–45. DOI: 10.5009/gnl17102
6. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I. et al. Opisthorchis felineus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: a review of medical statistics. Parasitol. Int. 2017; 66(4): 365–71. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010
7. Цуканов В.В., Амеличугова 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; 86(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; 86(8): 124–7. (in Russian)]
8. 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 zhirovoy bolezni pecheni. Farmateka. 2011; 12: 12–15. (in Russian)]
9. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амеличугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. Терапевт. архив. 2014; 86(2): 23–6. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V., Butorin N.N., Amel'chugova O.S. Klinicheskie aspekty gastroezofagal'noi refluksnoi bolezni u lits pozhilogo vozrasta: rezul'taty 5-letnego prospektivnogo issledovaniya. Terapevt. arkhiv. 2014; 86(2): 23–6. (in Russian)]
10. Sripa B., Jumnainsong A., Tangkawattana S., Haswell M.R. Immune response to *Opisthorchis viverrini* infection and its role in pathology. Adv. Parasitol. 2018; 102: 73–95. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.08.003
11. Saltykova I.V., Petrov V.A., Logacheva M.D., Ivanova P.G., Merzlikin N.V., Sazonov A.E. et al. Biliary microbiota, gallstone disease and infection with

12. Edwards S.W., Spofford E.M., Price C., Wright H.L., Salao K., Suttiaprapa S. et al. Opisthorchiasis-induced cholangiocarcinoma: how innate immunity may cause cancer. Adv. Parasitol. 2018; 101: 149–76. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.05.006
13. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. et al. A review of human carcinogens — Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009; 10(4): 321–2.
14. Максимова Г.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В., Львова М.Н., Катохин А.В., Толстикова Т.Г. и др. Роль *Opisthorchis felineus* в индукции рака желчных протоков. Паразитология. 2015; 49(1): 3–11. [Maksimova G.A., Zhukova N.A., Kashina E.V., Lvova M.N., Katokhin A.V., Tolstikova T.G. i dr. Rol' *Opisthorchis felineus* v indukcii raka zhelchnykh protokov. Parazitologiya. 2015; 49(1): 3–11. (in Russian)]
15. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 2005; 55(2): 74–108.
16. Traverso A., Repetto E., Magnani S., Meloni T., Natrella M., Marchisio P. et al. A large outbreak of *Opisthorchis felineus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012; 31(6): 1089–93. DOI: 10.1007/s10096-011-1411-y
17. Бронштейн А.М., Лучшев В.И. Трёматодозы печени: описторхоз, клонорхоз. Вестн. инфектологии и паразитологии. 2012; 5: 78. [Bronstein A.M., Luchshev V.I. Trematodozy pecheni: opistorkhoz, klonorkhoz. Vestn. infektologii i parazitologii. 2012; 5: 78. (in Russian)]
18. Пальцев А.И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение. Болезни органов пищеварения. Приложение Рус. мед. журн. 2005; 2: 96–100. [Pal'tsev A.I. Khronicheskii opistorkhoz s pozitsii sistemnogo podkhoda. Klinika, diagnostika, patomorfoz, lechenie. Bolezni organov pishchevareniya. Prilozhenie Rus. med. zhurn. 2005; 2: 96–100. (in Russian)]
19. Carneiro T.R., Pinheiro M.C., de Oliveira S.M., Hanemann A.L., Queiroz J.A., Bezerra F.S. Increased detection of schistosomiasis with Kato-Katz and SWAP-IgG-ELISA in a Northeastern Brazil low-intensity transmission area. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2012; 45(4): 510–13.
20. Gómez-Morales M.A., Ludovisi A., Amati M., Pozio E. Validation of an excretory/secretory antigen based-ELISA for the diagnosis of *Opisthorchis felineus* infection in humans from low trematode endemic areas. PLoS One. 2013; 8(5): e62267. DOI: 10.1371/journal.pone.0062267
21. Ayé Soukhathammavong P., Rajpho V., Phongluxa K., Vonghachack Y., Hattendorf J., Hongvanthong B. et al. Subtle to severe hepatobiliary morbidity in *Opisthorchis viverrini* endemic settings in southern Laos. Acta Trop. 2015; 141(pt B): 303–9. DOI: 10.1016/j.actatropica.2014.09.014
22. Qiao T., Ma R.H., Luo X.B., Zheng P.M., Luo Z.L., Yang L.Q. Microscopic examination of gallbladder stones improves rate of detection of *Clonorchis sinensis* infection. J. Clin. Microbiol. 2013; 51(8): 2551–5. DOI: 10.1128/JCM.00946-13



К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида

Г.Ю. Кнорринг

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть фармакокинетические аспекты, определяющие степень влияния нимесулида на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также проанализировать результаты исследований, оценивающих гастроэнтерологическую безопасность нестероидных противовоспалительных средств и нимесулида в частности.

Основные положения. К преимуществам нимесулида относятся высокая селективность в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), благоприятный фармакокинетический профиль, широкий спектр воздействий, не связанных с ингибированием ЦОГ-2, что в совокупности и определяет безопасность применения нимесулида в отношении ЖКТ.

Заключение. Перечисленные свойства позволяют считать нимесулид предпочтительным анальгетическим и противовоспалительным препаратом в широкой медицинской практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, циклооксигеназа, нимесулид.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58



Gastroenterological Safety of Nimesulide

G.Yu. Knorring

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation 127473

Objective: to discuss the pharmacokinetic aspects determining the rate of nimesulide effect on gastrointestinal tract (GIT), and to analyse the results of studies to assess gastroenterological safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and nimesulide in particular.

Key Points. The advantages of nimesulide include high cyclo-oxygenase-2 (COG-2) selectivity, favourable pharmacokinetic profile, wide spectrum of activities not associated with COG-2 inhibiting, these being determining factors for gastroenterological safety of nimesulide.

Conclusion. The above characteristics make nimesulide a preferable pain killer and antiinflammatory drug in general medicine.

Keywords: nonsteroidal antiinflammatory drugs, NAID-induced gastropathy, cyclo-oxygenase, nimesulide.

Conflict of interests: The author declares that he do not have any conflict of interests.

For citation: Knorring G.Yu. Gastroenterological Safety of Nimesulide. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 54–58. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58

Медицинская статистика свидетельствует, что более 90% заболеваний человека сопровождается болевым синдромом. Это объясняет, почему НПВП и ненаркотические анальгетики являются самыми востребованными лекарственными средствами. НПВП — универсальные анальгетики, которые с успехом используются во всех областях медицины для борьбы с острой или хронической болью.

НПВП оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, что в сочетании с удобством применения и эффективностью сделало их незаменимым инструментом и для ургентной анальгезии в стоматологии, хирургии, гинекологии и ряде других областей медицины, и для длительного контроля симптомов при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1, 2].

При этом проблемы гастроэнтерологической токсичности являются для НПВП краеугольными в силу наличия класс-специфического воздействия этой группы лекарственных препаратов на различные органы ЖКТ [3, 4].

Поэтому ЖКТ-безопасность относится к ключевым параметрам, определяющим соотношение риска и пользы у нестероидных противовоспалительных средств. Исследования подтверждают существенные различия в рисках развития побочных эффектов и осложнений со стороны ЖКТ для разных НПВП [5, 6].

Яркий представитель селективных ингибиторов ЦОГ-2 и относительно более безопасных для ЖКТ препаратов нимесулид применяется уже более 35 лет и является одним из наиболее широко используемых НПВП в целом более чем в 50 странах мира [7].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА НИМЕСУЛИДА

Фармакокинетические и фармакодинамические аспекты действия нимесулида имеют большое значение в обеспечении гастроэнтерологической безопасности. Селективное подавление ЦОГ-2 играет в этом, безусловно, главную роль, однако есть данные об уникальных характеристиках

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

нимесулида, отличающихся от подавления ЦОГ [2, 6, 8]. Немаловажными оказываются и технологические особенности приготовления лекарственной формы одного из препаратов нимесулида — Найза, которые вносят вклад в скорость реализации лечебных эффектов [2].

Одна из характеристик, объясняющая степень безопасности нимесулида, — кислотность. Если кислотность (т. е. рКа) препарата низкая (как, например, у НПВП с карбоксильной группой), то происходит его накопление в высокой концентрации внутри клеток слизистой и подслизистой оболочек желудка, где среда экстрацеллюлярного пространства и так отличается низкой рН, что вызывает сильное раздражение слизистой оболочки ЖКТ [6].

Нимесулид же, являясь единственным представителем производных сульфанилидов, обладает относительно высоким уровнем рКа — 6,5 (практически нейтральным) — и при хорошей абсорбции меньше ионизируется, благодаря чему он не удерживается в слизистой оболочке и не захватывается митохондриями, а это означает меньшую частоту развития НПВП-гастропатии при приеме нимесулида [2, 6, 9, 10].

Еще одним важным нюансом фармакикинетики нимесулида считается достаточно короткий период полувыведения (T_{1/2}). Он ассоциируется с кратким временем ингибирования ЦОГ-1 и обеспечивает более быстрый ресинтез именно этой формы ЦОГ, что способствует большей безопасности препаратов. Именно благодаря этому при использовании нимесулида, имеющего T_{1/2} в среднем около 2,5 ч, побочные эффекты выражены слабо [6].

Скорость анальгетического воздействия и, соответственно, эффективность и длительность влияния на ЦОГ связаны и с эффективностью высвобождения действующего вещества из таблетки. Этот параметр, в свою очередь, зависит от скорости дезинтеграции (распада) таблетки, когда происходит высвобождение активного вещества для растворения и/или всасывания. При разработке рецептур таблеток данный показатель оптимизируют, используя различные дезинтегранты и их комбинации [11].

Комбинирование различных дезинтегрантов дает еще более интересные эффекты, например комбинирование крахмала и супердезинтегранта натрия крахмала гликолята, реализованное в препарате Найз. Крахмал обеспечивает хороший капиллярный эффект и быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, а натрия крахмала гликолят усиливает их значительным набуханием и стремительным увеличением объема (при экспериментальных работах их объем увеличивался в 100 раз!) [12]. Быстро сорбируя большой объем жидкости, супердезинтегрант «взрывает» таблетку изнутри, способствуя ее трехмерному расширению во всех направлениях, так называемому 3D-эффекту [12, 13].

Важным преимуществом нимесулида как препарата для купирования острой боли является быстрое достижение пиковой концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта. После приема препарата в первой дозе уже в течение 30 мин достигается 55–80% его максимальной концентрации, через такое же время в среднем наступает анальгезия, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие — уже в течение 15–20 мин после приема [14, 15]. Обезболивающий эффект нимесулида развивается быстро, в том числе благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость [16].

ЦОГ-НЕЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НИМЕСУЛИДА

Приведенные факты подчеркивают, что в значительной степени скорость анальгезии связана с дополнительными воздействиями, отличными от ингибирования ЦОГ-2. Все НПВП уменьшают гипералгезию, однако эффект нимесулида превосходит таковой рофекоксиба при сравнительно одинаковой эффективности с диклофенаком и цефекоксибом, но только у нимесулида действие развивается в столь короткие сроки [15].

Самые ранние работы, доказывающие и объясняющие уменьшение гипералгезии, выявили, что, помимо быстрого подавления интрацеллюлярной выработки ЦОГ-2, ингибируется NO-синтаза, которая напрямую участвует в механизмах передачи болезненных импульсов. На экспериментальных животных показано, что нимесулид превосходит трамадол, парацетамол, а также их сочетание в подавлении выработки ФНО-α и простагландина E₂ в спинномозговой жидкости в условиях воспалительной гипералгезии (M. Bianchi и соавт., 2007) [17]. Быстрая анальгезия на фоне приема нимесулида (в течение первых 15 мин) зафиксирована и в эксперименте на здоровых добровольцах с изучением ноцицептивной трансмиссии [18].

Нимесулид снижает уровень аллогенной субстанции P [19], ослабляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 [17, 19], ФНО-α [20] и лейкотриена B₄ [6, 17], а за счет снижения активности фермента фосфодиэстеразы IV он уменьшает таковую макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции. Нимесулид ингибирует и продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена C₄, продуцируемого эозинофилами [8, 21, 22].

Нимесулид ингибирует иммунную и неиммунную секрецию гистамина тучными клетками (V. Sasolario и соавт., 1993; A. de Paulis, 1997), что также снижает выраженность болевого синдрома [22–24]. Этот уникальный эффект нимесулида имеет значение при оценке потенциальной гастротоксичности, так как спектр действия гистамина чрезвычайно широк и воздействие на его выработку в ряде ситуаций может давать дополнительный эффект.

В экспериментальных работах показано, что нимесулид ингибировал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [25], и, хотя эти данные не проясняют до конца, каким образом ингибируется секреция кислоты в желудке человека, тем не менее возможность реализации подобных воздействий у людей может объяснить хорошую переносимость нимесулида. Блокада выработки гистамина подтверждена еще в одном эксперименте, когда назначение нимесулида добровольцам, которым внутривенно вводился гистамин, уменьшало реактивную зону на 40% (G. Senna, 1993).

При поиске и оценке эффективности средств с гастропротективными свойствами (extract *Rumex patientia* L.) использование нимесулида даже в огромных дозах (300 мг/кг) не приводило к формированию НПВП-индуцированных язв в отличие от применения других НПВП [26].

Дальнейшие исследования (H. Suleyman и соавт., 2007) показали, что в эксперименте нимесулид усиливает противовоспалительное действие диклофенака, ибупрофена и мелоксикама, но при этом уменьшает язвеногенное действие диклофенака и мелоксикама, предотвращая возникновение язвенных дефектов [27].

Широкий спектр молекулярных механизмов действия нимесулида включает влияние и на ЦАМФ и экто-5'-нуклео-

тидаза/аденозиновый рецептор A2A, и на продукцию аденозина, что имеет значение в реализации его противовоспалительного действия [28, 29].

ИССЛЕДОВАНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Обоснованием широкого применения нимесулида в реальной клинической практике, помимо высокой эффективности обезболивания, является хорошая переносимость со стороны ЖКТ [30]. Невысокий риск осложнений со стороны органов ЖКТ на фоне приема нимесулида продемонстрирован в работе A. Conforti и соавт., проанализировавших сообщения о 10 608 случаях значимых побочных эффектов, так или иначе ассоциированных с использованием различных НПВП (1988–2000). Согласно этому анализу, нимесулид был причиной возникновения осложнений со стороны ЖКТ в среднем более чем в 2 раза реже других НПВП. Количество сообщений, связанных с нимесулидом, составило 10,4%. Доля же сообщений об осложнениях при применении кетопрофена — 21,7%, диклофенака — 21,2%, пироксикама — 18,6% [31].

Одной из значимых работ, определивших степень влияния нимесулида на ЖКТ, следует признать исследование F. Bradbury (2004). Он оценил частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании ибупрофена (n = 1470), диклофенака (n = 3553) и нимесулида (n = 3807) в условиях реальной клинической практики. Частота выявления патологии ЖКТ при приеме нимесулида была значимо ниже, чем на фоне приема диклофенака (12,1%), и была сравнима с таковой у пациентов, использовавших ибупрофен, — 8,1 и 8,6% соответственно [32].

В еще одном крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном J. Laporte и соавт. (2004), оценен риск развития ЖКТ-кровотечения при применении различных НПВП. Были проанализированы причины 2813 эпизодов кровотечений, в качестве контроля оценено состояние еще 7193 пациентов, принимавших НПВП. Согласно результатам этого исследования, нимесулид более безопасен, чем другие НПВП, вошедшие в анализ. Относительный риск (ОР) кровотечения для рофекоксиба составил 7,2, для мелоксикама — 5,7, для диклофенака — 3,7, а для нимесулида — 3,2 [33].

Наконец, в 2013 году были опубликованы результаты европейского популяционного исследования, доказавшего относительно высокую безопасность нимесулида в отношении возникновения язв и/или кровотечений из верхних отделов ЖКТ (J. Castellsague и соавт.). Исследователи оценивали риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ в Итальянской Республике с 2001 по 2008 г. Суммарно зарегистрированы 588 827 человек, принимавших НПВП, при этом выявлен 3031 эпизод значимых ЖКТ-осложнений (язвы и/или кровотечения).

Все НПВП статистически значимо увеличивали риск возникновения патологии ЖКТ: ОР составил 3,28 (95%-ный ДИ: 2,86–3,71). Однако индивидуальные значения этого риска существенно различались. Нимесулид демонстрировал наиболее низкий риск, вместе с селективными ингибиторами ЦОГ-2 целекоксибом и рофекоксибом он вошел в группу препаратов с риском менее 2; в группу среднего риска (ОР от 2 до 5) вошли напроксен, ибупрофен, диклофенак, мелоксикам, эторикоксиб; группу высокого риска (ОР > 5) составили кетопрофен, кеторолак, пироксикам [34].

Подобные наблюдения есть и в нашей стране, например ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, печени и сердечно-сосудистой системы по 322 историям болезни пациентов с ревматическими заболеваниями (клиника НИИР РАМН, 2007–2008 гг.), принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут [32]. Ни у одного больного прием нимесулида не осложнился развитием кровотечения ЖКТ или перфорации язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены у 13,3% пациентов, принимавших нимесулид, что приблизительно на 35% меньше, чем число язв на фоне использования неселективных НПВП (преимущественно диклофенака), — у 18,1% таких пациентов были выявлены язвы верхних отделов ЖКТ [35].

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных изучению безопасности нимесулида. В них отмечается низкий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [35–40].

РИСК ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НИМЕСУЛИДА

Одним из наиболее обсуждаемых является вопрос о гепатотоксичности нимесулида, однако серьезные исследования и заключения экспертных сообществ и ряда регуляторных органов практически прекратили споры по этому поводу. Еще в 2007 году Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMEA), ключевой орган Евросоюза, контролирующей оборот лекарственных средств в Европе, по итогам рассмотрения данного вопроса не нашел аргументов для приостановки использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.2007 г.) [41]. EMEA компромиссно рекомендовало ограничить длительность приема нимесулида 15 днями в дозе до 200 мг/сут. Позднее медицинское руководство Евросоюза подтвердило (пресс-релиз от 23 июня 2011 г.): «Достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование» [42].

Очень интересное исследование проведено M. Venegoni и соавт. (2010), оно направлено на изучение результатов введения ограничительных мер по потреблению нимесулида в Италии (2006 г. по сравнению с 2009 г.) [43]. Выяснилось, что число зарегистрированных эпизодов гепатотоксичности при более чем двукратном снижении потребления нимесулида статистически значимо не изменилось, тогда как в 2 раза увеличилось число госпитализаций, связанных с поражением верхних отделов ЖКТ. Риски подобных осложнений были сопоставимы для всех включенных в анализ НПВП [43].

В 2014 году в Вене в Международном консенсусе эксперты также подтвердили положения о том, что риск связанных с использованием нимесулида тяжелых печеночных реакций является низким и находится в тех же пределах, что и токсичность других НПВП, а польза его применения превышает риски (при использовании в дозе не выше 200 мг/день на протяжении не более 15 дней подряд) [44]. Детальный анализ случаев развития гепатотоксичности показал, что поражения печени развиваются в основном у пациентов, у которых факторы риска повреждения гепатоцитов отмечались и до начала терапии.

Наконец, в 2015 году положительное соотношение пользы и риска при использовании нимесулида было вновь подтверждено Европейским агентством по лекарственным средствам, частота предоставления отчетов о его безопасности была увеличена с 3 месяцев до 6 лет, как для большинства препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам анальгетика нимесулида относятся сильное и быстрое обезболивание, высокая биодоступность, мощное противовоспалительное действие, низкая частота побочных эффектов.

Высокая эффективность и невысокая токсичность при использовании нимесулида обусловлены уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, усиленными технологическими особенностями приготовления лекарственной формы — 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки.

Невысокий риск осложнений со стороны органов ЖКТ связан с ЦОГ-2-селективностью нимесулида и эффектами, не связанными с ингибированием ЦОГ.

Достоинства нимесулида при купировании острой боли доказано превышают его недостатки при условии соблюдения рекомендаций по дозированию (до 200 мг/сут) и продолжительности курса лечения (не более 15 дней).

Низкий риск развития тяжелых печеночных реакций, связанных с применением нимесулида, подтвержден исследованиями в реальной клинической практике и рядом международных согласительных документов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. *Большое практическое руководство для врачей*. М.: изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L., red. *Bol' Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. M.: izd-vo RAMN; 2012. 512 s. (in Russian)]
2. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? *Рус. мед. журн. Ревматология*. 2013; 22: 1260–8. [Karateev A.E. *Pochemu rossiiskie vrachi ispol'zuyut nimesulid?* *Rus. med. zhurn. Revmatologiya*. 2013; 22: 1260–8. (in Russian)]
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. М.; 2014. 17 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu erozivno-yazvennykh porazhenii zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki, vyzvannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami*. M.; 2014. 17 s. (in Russian)]
4. Клярцкая И.Л., Мошко Ю.А., Балабанцева А.П., Максимова Е.В., Вильцанюк И.А. Патология гастроудоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика. *Крымский терапевт. журн.* 2017; 1: 5–14. [Klyaritskaya I.L., Moshko Yu.A., Balabantseva A.P., Maksimova E.V., Vil'tsanyuk I.A. *Patologiya gastroduodenal'noi zony, indutsirovannaya NPVP i terapevticheskaya takтика*. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2017; 1: 5–14. (in Russian)]
5. Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7(3): R644–65. DOI: 10.1186/ar1704
6. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Consilium medicum Ukraina*. 2010; 8: 40–4. [Barskova V.G. *Znachenie dlya klinicheskoi praktiki svoystv nimesulida, ne svyazannykh s podavleniem tsiklooksigenazy-2*. *Consilium medicum Ukraina*. 2010; 8: 40–4. (in Russian)]
7. Franchi S., Heiman F., Visentin E., Sacerdote P. Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2015; 7: 51–5. DOI: 10.2147/DHPS.S76320
8. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14(3–4): 120–37. DOI: 10.1007/s10787-006-1505-9
9. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно). *Справочник поликлинического врача*. 2007; 12: 39–42. [Nasonov E.L., Karateev A.E. *Nimesulid v Rossii: kaznit' nel'zya pomilovat' (postavim zapuyatuyu pravil'no)*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007; 12: 39–42. (in Russian)]
10. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*. 2016; 18(2): 100–103. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. *Nimesulid: effektivnost' i bezopasnost' primeneniya*. *Consilium Medicum*. 2016; 18(2): 100–103. (in Russian)]
11. Хесс Т., Морозов А. Быстрая дезинтеграция — задача при разработке рецептур. *Фармацевтическая отрасль*. 2014; 1: 92–9. [Khes T., Morozov A. *Bystraya dezintegratsiya — zadacha pri razrabotke retseptur*. *Farmatsevticheskaya otrasl'*. 2014; 1: 92–9. (in Russian)]
12. Rojas J., Guisao S., Ruge V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2012; 13(4): 1054–62. DOI: 10.1208/s12249-012-9835-y
13. Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справиться с болью. *Фармацевт практик*. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. *3-D-effekt preparata Naiz: kak osobennosti farmakokinetiki pomagayut spravyat'sya s bol'yu*. *Farmatsevt praktik*. 2017; 3: 32–4. (in Russian)]
14. Каратеев А.Е. Нимесулид: мифы и реальность. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 7: 40–5. [Karateev A.E. *Nimesulid: mify i real'nost'*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013; 7: 40–5. (in Russian)]
15. Bianchi M., Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Intern. J. Clin. Pract. Suppl.* 2002; 128: 11–19.
16. Bianchi M., Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*. 2003; 63 (suppl.1): S37–46. DOI: 10.2165/00003495-200363001-00006
17. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased tumor necrosis factor- α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth. Analg.* 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
18. Sandrini G., Proietti Cecchini A., Alfonsi E., Nappi G. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today*. 2001; 37: 21–9.
19. Bianchi M., Broggin M., Balzarini P., Franchi S., Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61(8): 1270–7. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
20. Ferreira S.H. The role of interleukins and nitric oxid in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*. 1993; 46(suppl.1): S1–9. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00003
21. Tool A.T., Verhoeven A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. *Arzneimittelforschung*. 1995; 45(10): 1110–14.
22. de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I., de Crescenzo G., Marinò D., Marone G. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(3): 469–78. DOI: 10.1002/art.1780400313
23. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Vein J.R., Botting R.M., eds. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. London: William Harvey Press; 2011: 524–40.
24. Casolaro V., Meliotta S., Marino O., Patella V., de Paulis A., Guidi G. et al. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 267(3): 1375–85.

25. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.
26. Süleyman H., Demirezer L.O., Kuruüzüm-Uz. A., Akçay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002; 57(3): 204–5.
27. Süleyman H., Salamci E., Cadirci E., Halici Z. Beneficial interaction of nimesulide with NSAIDs. *Med. Chem. Res.* 2007; 16(2): 78–87. DOI: 10.1007/s00044-007-9009-8
28. Caiazzo E., Maione F., Morello S., Lapucci A., Paccosi S., Steckel B. et al. Adenosine signaling mediates the anti-inflammatory effects of the COX-2 inhibitor nimesulide. *Biochem. Pharmacol.* 2016; 112: 72–81. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.05.006
29. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *Eur. J. Pharmacology.* 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
30. Чичасова Н.В. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Соврем. ревматология.* 2016; 10(2): 83–8. [Chichasova N.V. Problema otsenki effektivnosti i bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Sovrem. revmatologiya.* 2016; 10(2): 83–8. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-83-88
31. Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001; 24(14): 1081–90. DOI: 10.2165/00002018-200124140-00006
32. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004; 58(144): 27–32. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.027_e.x
33. Laporte J., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004; 27(6): 411–20. DOI: 10.2165/00002018-200427060-00005
34. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V., Drigo D., Riera-Guardia N., Giangreco M. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22(4): 365–75. DOI: 10.1002/pds.3385
35. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Рус. мед. журн.* 2009; 17(21): 1466–72. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Otsenka chastoty razvitiya pobochnykh effektov pri dlitel'nom primenenii nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17(21): 1466–72. (in Russian)]
36. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25(12): 1579–85. DOI: 10.1097/00007632-200006150-00019
37. Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике. *Мед. совет.* 2016; 17: 110–12. [Eliseev M.S. Nimesulid v lechenii ostroi boli v revmatologicheskoi praktike. *Med. sovet.* 2016; 17: 110–12. (in Russian)]
38. Alotti N., Bodó E., Gombocz K., Gábor V., Rashed A. Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery. *Orv. Hetil.* 2003; 144(48): 2353–7.
39. Marini U., Spotti D., Magni E. et al. Double-blind endoscopic study comparing the effect of nimesulide and placebo on gastric mucosa, of dyspeptic subjects. *Drug Invest.* 1990; 2(3): 162–66.
40. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Bergha F., Castellsague J., Codreanu C. et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32(1): 23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986
41. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulid-containing medicinal products. *Doc. Ref. EMEA/432604/2007.* URL: <http://www.emea.europa.eu> (дата обращения — 30.10.2019).
42. Press release. 23/06/2011 European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema> (дата обращения — 30.10.2019).
43. Venegoni M., Da Cas R., Menniti-Ippolito F., Traversa G. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann. Ist. Super Sanita.* 2010; 46(2): 153–7. DOI: 10.4415/ANN_10_02_08
44. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp (дата обращения — 30.10.2019). ■



Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

8 октября 2019 года в рамках XXV Объединенной Российской гастроэнтерологической недели состоялся симпозиум «Повышенная проницаемость — новая цель в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта». Эксперты обсудили механизмы повреждения и возможности восстановления проницаемости слизистой оболочки ЖКТ.

Механизмы повреждения и репарации желудочно-кишечного тракта

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.



На одном из заседаний экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации уже в 2016 году констатировали, что защита слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника включает три уровня: предэпителиальный (слизистая и бикарбонатный барьер), эпителиальный (покровный эпителий, формирующий анатомический барьер) и субэпителиальный (тканевой комплекс клеток и матрикса, простагландины, оксид азота, цитокины).

Этот защитный барьер постоянно подвергается атакам различных агрессивных молекул, которые вызывают хроническое системное воспаление. А системное воспаление — фон для развития очень многих заболеваний.

Муцин, покрывающий желудок, тонкую и толстую кишку, состоит в основном из гексозы, гексозамина и фукозы. Остатки сахаров как бы прикрепляются к белковому стержню. Минорный элемент муцина включает белковую основу и 6 углеводных боковых цепей. Далее минорный комплекс объединяется в 4 субъединицы, и образуется мукопротеин Б, 18 единиц мукопротеина Б формируют мукопротеин А — уже определенно дефинитивную часть муцина, которая должна выполнять защитную функцию.

Плотные клеточные контакты выделяются различными белковыми молекулами, из них важны окклюдин, клаудин. Эти молекулы как бы сшивают соприкасающиеся друг с другом стенки клеток и делают их относительно непроницаемыми. Данные белки синтезируются непосредственно клеткой, следовательно, клетка должна обеспечивать плотность контактов и участие указанных белков в процессах защиты.

В клинической практике мы должны направлять свои усилия на сохранение или восстановление эпителиального барьера оболочки слизистой желудка для поддержания управляемого парацеллюлярного транспорта и предупреждения проникновения во внутреннюю среду организма различных патогенов, для поддержания в целом барьерной функции.

В желудке, как и в других зонах ЖКТ, стволовые клетки расположены в шеечной зоне. Оттуда клетки переходят

в верхние и нижние отделы крипт, и поскольку весь эпителиальный слой желудка и кишечника полностью обновляется в течение примерно 48 часов, легко понять, что стволовые клетки должны работать очень интенсивно. А для этого, конечно, необходимо интенсивное кровоснабжение. Поэтому кровоснабжение тоже входит в защитный барьер, и ишемия любой степени снижает активность клеток и скорость их пролиферации.

Важнейшими регуляторами сложнейших процессов поддержания целостности желудочно-кишечного барьера служат простагландины. Они стимулируют и задействуют функционирование почти всех механизмов защиты. Непрерывная генерация простагландинов в клетках слизистой оболочки желудка необходима для обеспечения структурной целостности. Простагландины ингибируют желудочную секрецию, увеличивают кровоток, усиливают слизисто-бикарбонатный, фосфолипидный барьеры и так далее. Основной стимулятор продукции простагландинов в ЖКТ — серотонин. Одной из молекул, которая обладает в определенной степени серотонинергическими функциями, является молекула ребамипида (Ребагит).

В многочисленных исследованиях ребамипида показано, что он значительно повышает защитный потенциал слизистой пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Ребамипид увеличивает продукцию муцина, восстанавливает способность эпителиальных клеток синтезировать и экспонировать на своей поверхности белки плотных контактов, зонулин и регуляцию клеток подслизистого слоя, в частности демпфирование, то есть уравнивание провоспалительных и противовоспалительных регуляторных воздействий.

Ребамипид включает активные предшественники муцина, главным образом углеводные остатки глюкозы, галактозы, сульфата, в аппарат Гольджи, где происходит синтез первичных молекул муцина.

Каким же образом ребамипид оказывает плейотропное действие? В основе его лежит повышение продукции

простагландина, который активирует β -катенин — очень важный цитоплазматический, внутриклеточный фактор. β -катенин является мастером-регулятором генетической экспрессии. Активированный β -катенин проникает из цитоплазмы в ядро клетки, связывается с определенной группой генов, и она начинает экспрессировать важные белки. Повышается активность клеточного цикла стволовых клеток, усиливаются пролиферация клеток и синтез белка, регенерация поврежденных тканей. Посредством увеличения продукции простагландинов ребамипид активирует β -катениновый путь регуляции синтеза полезных белков.

Еще один недавно выявленный факт — снижение под влиянием ребамипида адгезии бактерий к эпителиоцитам слизистой оболочки, например *Helicobacter pylori*.

В клинических рекомендациях Ассоциации врачей общей практики 2019 г. указано, что ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроэзофагеальных расстройствах становится повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ, и в основе лечения должно быть восстановление ее целостности на всем протяжении ЖКТ.

Безопасность ребамипида доказана в многочисленных исследованиях. ■

Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в развитии его функциональных и органических заболеваний



Полужкова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), вице-президент Межрегиональной общественной организации «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека».

В обзоре, который был подготовлен В.Т. Ивашкиным при нашем участии в 2016 г., показано, что в настоящее время при исследовании патогенеза функциональных заболеваний ЖКТ все больше внимания уделяется изучению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, которые развиваются вследствие нарушения барьерной функции кишки. Из-за подобных изменений формируется цитокиновый дисбаланс.

Для этого достаточно влияния какого-либо одного фактора, а таких факторов, к сожалению, много: психоэмоциональный стресс, западная диета, контакт с патогенными микроорганизмами, прием антибиотиков.

Нарушение проницаемости — это изменение иммунного ответа и проникновение метаболитов в подэпителиальный слой. Такое изменение опосредованно приводит к нарушению моторики чувствительности и к симптомам функциональных заболеваний ЖКТ. Надо сказать, что данная схема с определенным уточнением уместна при изучении патогенеза не только функциональных, но и органических заболеваний ЖКТ, в основе которых лежит измененный иммунный ответ.

Рассмотрим патогенез функциональной диспепсии. У пациентов с ней уменьшено количество энтероэндокринных клеток, что опосредованно ведет к повышению проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки за счет того, что слой слизи, который покрывает эпителиальные клетки, у данных больных снижен. Нарушение слоя слизи опосредованно приводит к изменению микробиоты: на поверхности кишечной стенки преимущество получают те бактериальные клетки, которые имеют факторы адгезии и инвазии и которым легче проникнуть через эпителиальный слой.

Проникновение компонентов бактериальных клеток через эпителиальный слой, так же, как и других метаболитов,

содержащихся в просвете кишки, способствует формированию воспалительных изменений кишечной стенки. Происходят миграция макрофагов, увеличение количества зоинофилов, дегрануляция энтероэндокринных клеток, которые несут в себе серотонин, гистамин.

При дегрануляции этих клеток вблизи нервного волокна происходит его сенситизация. И когда импульс от такого сенситизированного нервного волокна, который приходит в ЦНС, и ответный импульс избыточны, ЖКТ чрезмерно сокращается. Такое нарушение моторики проявляется симптомами функциональной диспепсии.

Действительно ли нарушена проницаемость барьера на протяжении ЖКТ у пациентов с функциональной диспепсией? Есть данные о том, что у этих больных слой слизи более тонкий, есть изменения на эпителиальном уровне, статистически значимо снижена экспрессия белков, которые формируют плотные контакты. А если кишечная проницаемость нарушена, то при воздействии психоэмоционального стресса это нарушение еще в большей степени усиливается. У таких больных наблюдаются изменения микробиоты и воспаление в подэпителиальном слое, увеличено количество в клеточном инфильтрате тучных клеток и зоинофилов.

Аналогичные изменения мы отмечаем у пациентов с диагностированным синдромом раздраженного кишечника. У пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника снижена экспрессия белков зонулина 1, зонулина 2 в сравнении с таковой у здоровых людей. Чем меньше экспрессия белков, тем больше тучных клеток в инфильтрате и тем более выражены клинические симптомы заболевания.

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, с язвенным колитом толщина слоя слизи утончается. Слой слизи тем тоньше, чем тяжелее текущая атака. Кроме того, отмечаются изменения на уровне плотных контактов.

Когда начинается просачивание флуоресцента, это предиктор грядущей атаки воспалительного заболевания кишечника.

Таким образом, нарушения проницаемости, изменение состава микробиоты — патогенетический механизм формирования как функциональных, так и органических заболеваний ЖКТ, поэтому при терапии, безусловно, нужно восстанавливать нарушенную проницаемость. Презепителиальную, эпителиальную, субэпителиальную защиту может восстанавливать ребамипид. Доказана его эффективность в снижении выраженности клинических проявлений функциональной диспепсии.

Появляются данные о том, что включение ребамипида в схему лечения пациентов, которые страдают воспалительными заболеваниями кишечника, способствует более быстрому достижению ремиссии. Например, в исследовании участвовали 12 больных, которые получали глюкокортикостероиды, но лечение не было успешным. А когда в схему терапии добавили ребамипид, через 10 дней удалось добиться полного заживления эрозии в прямой кишке.

Схема приема ребамипида: по 100 мг 3 раза в день, курс лечения должен составлять 8 недель. Доказана безопасность применения препарата на протяжении года. ■

Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).



Существуют презепителиальные, эпителиальные и пост-эпителиальные механизмы защиты пищевода. Одной из особенностей эпителия пищевода является то, что эпителиоциты включают в себя реакт-транспортёры, которые ответственны за поддержание рН посредством секреции гидрокарбонатов в самом эпителии. Клаудины (белки плотных контактов) соединяют клетки плоского эпителия и не дают протонам, молекулам желчных кислот проникать в глубину.

В настоящий момент можно считать установленной роль экспрессии воспалительных белков, воспалительных молекул ИЛ-8 в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), прежде всего в развитии повреждений слизистой оболочки пищевода.

Простагландины — это универсальный фактор защиты. Экспрессия эндогенного простагландина, едва опосредованная через ряд рецепторов, влияет на моторику ЖКТ и усиливает регионарный кровоток в место воздействия.

Продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ при остром повреждении образуются свободные радикалы кислорода, которые не только ответственны за повреждения слизистой оболочки, они участвуют в метапластических изменениях, угнетают двигательную функцию, в том числе нижнего пищеводного сфинктера, поэтому возможность влияния на это звено патогенеза чрезвычайно важна.

Ребамипид относится к препаратам, выполняющим защитную функцию, его основные эффекты — индукция эндогенного простагландина, повышение экспрессии рецепторов простагландина 4-го типа и за счет этого усиление секреции муцина (презепителиальный уровень защиты). Очень важно, что ребамипид ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов, что обуславливает лечебный эффект при любых вредных воздействиях на слизистую оболочку пищевода.

В результате применения ребамипида ингибируется миграция нейтрофилов, образование свободных радикалов кислорода и, соответственно, уменьшается повреждение слизистой оболочки пищевода.

Важную роль в модуляции эрозивного процесса слизистой оболочки пищевода играет ЦОГ, и одним из основных фармакологических механизмов ребамипида является индукция ЦОГ путем активации АМФ-протеинкиназы.

Экспериментально показано, что использование ребамипида снижает интенсивность процесса перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов кислорода.

При добавлении ребамипида к ингибиторам протонной помпы статистически значимо менялась толщина эпителия, уменьшалась инфильтрация лейкоцитов. Эти данные убеждают клиницистов в том, что комбинация ингибиторов протонной помпы и ребамипида эффективна и ее стоит применять. Комбинация ребамипида и лансопризола в стандартные сроки терапии значимо снижала выраженность симптомов заболевания по сравнению с таковой у больных, которым был назначен только ингибитор протонной помпы. Ребамипид увеличивает эффективность купирования ГЭРБ даже при рефрактерных симптомах.

Таким образом, ребамипид — это цитопротективное средство, которое может оказывать влияние на ряд ключевых патогенетических механизмов развития ГЭРБ. Комбинация ингибиторов протонной помпы и ребамипида способствует более выраженному регрессу клинических проявлений заболевания, помогает достичь более длительной ремиссии. Их применение полностью оправданно ввиду высокого в настоящее время процента пациентов некоторых групп с резистентностью к монотерапии ингибиторами протонной помпы. ■

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	СД	— сахарный диабет
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
АТФ	— аденозинтрифосфат	СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ФВД	— функция внешнего дыхания
ДИ	— доверительный интервал	ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИЛ	— интерлейкин	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЦОГ	— циклооксигеназа
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	ЧДД	— частота дыхательных движений
МНО	— международное нормализованное отношение	ЧСС	— частота сердечных сокращений
мРНК	— микрорибонуклеиновая кислота	СРБ	— С-реактивный белок
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	Ig	— иммуноглобулин