

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Авторы номера

Бакулин И. Г.
Ильченко Л. Ю.
Кирова М. В.
Китиашвили И. З.
Акопова А. О.
Оковитый С. В.
Андреева И. В.
Вялов С. С.
Райхельсон К. Л.
Сандлер Ю. Г.
Черноусова Е. А.
Цуканов В. В.
Погромов А. П.
Буторова Л. И.
Щербаков П. Л.
и другие

Игорь Вениаминович Маев

Интервью с членом-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России читайте на с. 5-6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 12 (113), 2015

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология
№ 12 (113) — 2015 год

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология

ЩЕРБАКОВ П. Л.,
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский
клинический научно-практический центр
Департамента здравоохранения города Москвы»

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология

БАКУЛИН И. Г.,
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский
клинический научно-практический центр
Департамента здравоохранения города Москвы»

БОРДИН Д. С.,
д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический
научно-практический центр Департамента
здравоохранения города Москвы»

ВЕСЕЛОВ В. В.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Государственный
научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих»
Минздрава России, г. Москва

КУЗЬМИН-КРУТЕЦКИЙ М. И.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный
государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург

НЕЧИПАЙ А. М.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия последипломного
образования» Минздрава России, г. Москва

ОСИПЕНКО М. Ф.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

РУСТАМОВ М. Н.,
к. м. н., доцент, УО «Белорусский
государственный медицинский университет»,
г. Минск

СТАРКОВ Ю. Г.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Институт хирургии
им. А. В. Вишневского» Минздрава России,
г. Москва

ЦУКАНОВ В. В.,
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт медицинских
проблем Севера», г. Красноярск

ШЕПТУЛИН А. А.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова» Минздрава
России

COSTAMAGNA GUIDO,
MD, Prof., Istituto di Clinica e Terapia Chirurgica,
Università Cattolica del S. Cuore, Rome, Italy

DEVIÈRE JACQUES,
MD, Prof, Department of Gastroenterology and
Hepato-Pancreatology, Université Libre des Brux-
elles, Brussels, Belgium

DITE PETR,
MD, Prof., President of Czech Gastroenterological
Society, Interni gastroenterologická klinika FNMU,
Brno, Czech Republic

MALFERTHEINER PETER,
MD, Prof., Professor of Medicine and chairman of
the Department of Gastroenterology, Hepatology
and Infectious Diseases, Otto-v.-Guericke-Universi-
ty, Magdeburg, BRD

MEGRAUD FRANCIS,
Prof., INSERM Laboratoire de bactériologie - C.H.U.
Pellegrin Bordeaux cedex - France

O MORAIN COLM,
MSc, MD, Prof., MRIA President, Trinity College
Dublin, Faculty of Health Sciences College Green,
Dublin 2, Ireland

SERGEY V. KANTSEVOY,
MD, Prof., PhD Direktor of Therapeutic Endosco-
py, professor of Medicine, University of Maryland
School of Medicine

TOHRU ITON,
MD, Prof. Kanazawa Medical University, Department
of Gastroenterological Endoscopy, Head of Endo-
scopical Center, Japan

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



Щербаков Петр Леонидович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделом эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научно-
практический центр Департамента здравоохранения города
Москвы»

Дорогие читатели!

После выхода первого выпуска журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология редакция получила огромное количество отзывов от вас, которые укрепили наше мнение о необходимости специализированного выпуска по гастроэнтерологии. Большое вам спасибо!

Наш второй номер открывают статьи, посвященные одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии — алкогольной болезни печени. Авторы разбирают различные аспекты диагностики, рационального лечения этого состояния и реабилитации больных. Тему заболеваний печени продолжают работы по стеатозу печени, митохондриальной дисфункции гепатоцитов, лекарственным гепатитам, нарушениям работы желчевыделительной системы и способам их коррекции.

Уделено внимание и кислотозависимым заболеваниям (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни, осложненной кровотечениями), распространенность которых в последнее время увеличивается.

Отдельные публикации содержат материалы по правильной нутритивной коррекции тяжелых больных панкреатитом, по проблемам коррекции дисбиоза и восстановлению организма при функциональных дисфункциях. Кроме того, в данном выпуске вы найдете описание интересных клинических случаев и литературные обзоры, посвященные актуальным вопросам гастроэнтерологии, которые, несомненно, расширят ваш кругозор и пригодятся в повседневной клинической практике.

Традиционное интервью в номер любезно согласился дать один из ведущих российских гастроэнтерологов и организаторов здравоохранения, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова Игорь Вениаминович Маев. В нем он изложил свое видение современной гастроэнтерологии и задач, которые стоят перед этой важной областью медицинской науки.

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология
№ 12 (113) — 2015 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

| | |
|---------------------------|--|
| Директор журнала | Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru |
| Научные редакторы | Бакулин И. Г., д. м. н. Кнорринг Г. Ю., к. м. н. Эрдес С. И., д. м. н. |
| Руководитель проекта | Елисова О. В., к. м. н., redaktor@rusmg.ru |
| Ответственный редактор | Гагальчий О. П. |
| Редакция | doctor.ru@rusmg.ru |
| Медицинский директор | Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru |
| Реклама | reklama@rusmg.ru |
| Отдел развития | Калинина А. О., obrazovanie@rusmg.ru |
| Офис-менеджер | reception@rusmg.ru |
| Макет и цветокоррекция | Белесева Е. А., design@rusmg.ru |
| Фото | на обложке и с. 1, 5 из архива «Доктор.Ру» |
| Адрес редакции | 107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а, а/я 52. Тел.: (495) 580-09-96 |

■ — на правах рекламы

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

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
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 цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 16 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

№ 12 (113) — 2015 ГОД
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 5–6 Профессор, член-корреспондент РАН И. В. Маев: «Система образования вообще и последилового образования врачей в частности переживает сейчас революционные изменения...»

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 7–13 **Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления.**
Бакулин И. Г., Шаликиани Н. В.
- 14–18 **Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени.**
Ильченко Л. Ю.
- 19–22 **Метастаз беспиговой меланомы кожи в тонкую кишку. Клинический случай.**
Кирова М. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Орлова Н. В., Титов К. С., Павлов М. В.
- 23–25 **Коррекция дефицита нутритивного статуса у пациентов с осложненными формами острого панкреатита.**
Китиашвили И. З., Киреев В. Ю.
- 26–30 **Значение капсульной эндоскопии в диагностике различных заболеваний тонкой кишки.**
Акопова А. О., Щербаков П. Л., Парфёнов А. И., Михеева О. М.
- 30–33 **Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени.**
Оковитый С. В., Радько С. В.
- 34–41 **Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта.**
Андреева И. В.
- 42–49 **Хронический запор: этиология и возможности терапии.**
Вялов С. С.
- 50–56 **Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения.**
Райхельсон К. Л., Прашнова М. К.
- 57–64 **Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность?**
Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Винницкая Е. В., Драпун С. В.
- 65–69 **Анализ эффективности затрат на антисекреторную терапию острых язвенных гастродуоденальных кровотечений.**
Черноусова Е. А., Хатьков И. Е., Белоусов Д. Ю., Чудных С. М., Домрачев С. А.
- 70–72 **Тактика ведения больных лекарственным гепатитом.**
Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Васютин А. В.
- 73–79 **Сравнительный анализ соматизированных симптомов и психоэмоциональных характеристик больных с синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника с СРК-подобными симптомами.**
Погромов А. П., Мнацаканян М. Г., Ташян О. В., Дюкова Г. М., Колосова К. Ю.
- 80–86 **Оптимизация терапевтической тактики при синдроме функциональной диспепсии.**
Буторова Л. И., Осадчук М. А., Осадчук М. М., Токмулина Г. М., Плавник Т. Э., Смирнова Н. А.
- 87–91 **Использование саморасправляющихся стентов при злокачественных стенозах пищевода.**
Щербаков П. Л., Мамметсахов Н. А., Щипков О. А.
- 91 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**
- 92 **НОВОСТИ**

ACADEMIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Doctor.Ru

No. 12 (113) — 2015
GASTROENTEROLOGY

INTERVIEW

- 5–6 I. V. Maev, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences: "The educational system in general and the postgraduate medical educational system in particular are now being dramatically modified..."

GASTROENTEROLOGY

- 7–13 **Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: Current Insights.**
I. G. Bakulin, N. V. Shalikiani
- 14–18 **Russian Ademetionine Preparation: Ten-Year Experience of Using It in Alcoholic Liver Disease.**
L. Yu. Ilchenko
- 19–22 **Small-Intestine Metastases of Amelanotic Melanoma: Clinical Case.**
M. V. Kirova, P. L. Shcherbakov, S. G. Khomeriki, N. V. Orlova, K. S. Titov, M. V. Pavlov
- 23–25 **Correcting Nutritional Deficiencies in Patients with Complicated Pancreatitis.**
I. Z. Kitiashvili, V. Yu. Kireev
- 26–30 **Role of Capsule Endoscopy in Diagnosing Various Disorders of Small Intestine.**
A. O. Akopova, P. L. Shcherbakov, A. I. Parfyonov, O. M. Mikheeva
- 30–33 **Mitochondrial Dysfunctions Role in Pathogenesis of Different Liver Disorders.**
S. V. Okovityi, S. V. Padko
- 34–41 **Effectiveness of Probiotics in Patients with Gastrointestinal Infections.**
I. V. Andreeva
- 42–49 **Chronic Constipation: Etiology and Treatment Options.**
S. S. Vyalov
- 50–56 **Ursodeoxycholic Acid: Current Guidelines and Potential Uses.**
K. L. Raikhelson, M. K. Prashnova
- 57–64 **Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis: Myth or Reality?**
I. G. Bakulin, Yu. G. Sandler, V. A. Keiyan, E. V. Vinnitskaya, S. V. Drapun
- 65–69 **Cost-Benefit Analysis of Antisecretory Treatment of Acute Bleeding From Gastric or Duodenal Ulcers.**
E. A. Chernousova, I. E. Hatkov, D. Yu. Belousov, S. M. Chudnykh, S. A. Domrachev
- 70–72 **Strategies for Managing Drug-Induced Hepatitis.**
V. V. Tsukanov, E. V. Kasparov, A. V. Vasyutin
- 73–79 **Irritable Bowel Syndrome and Intestinal Bowel Disease Associated with IBS-Like Symptoms: Comparative Analysis of Somatoform Symptoms and Patient Psychological and Emotional Characteristics.**
A. P. Pogromov, M. G. Mnatsakanyan, O. V. Tashchyan, G. M. Diukova, K. Yu. Kolosova
- 80–86 **Optimizing Treatment Strategies for Functional Dyspepsia.**
L. I. Butorova, M. A. Osadchuk, M. M. Osadchuk, G. M. Tokmulina, T. E. Plavnik, N. A. Smirnova
- 87–91 **Using Self-Expanding Stents to Treat Malignant Esophageal Stenosis.**
P. L. Shcherbakov, N. A. Mammetsakhadov, O. A. Shchipkov

91 LIST OF ABBREVIATIONS

92 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gastroenterology
No. 12 (113) — 2015

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

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Gastroenterology

P. L. SHCHERBAKOV

Editorial Board
Doctor.Ru, Gastroenterology

I. G. BAKULIN
D. S. BORDIN
V. V. VESELOV
M. I. KUZMIN-KRUTETSKY
A. M. NECHIPAI
M. F. OSIPENKO
M. N. RUSTAMOV
I. U. G. STARKOV
V. V. TSUKANOV
A. A. SHEPTULIN
COSTAMAGNA GUIDO
DEVIERE JACQUES
DITE PETR
MALFERTHEINER PETER
MEGRAUD FRANCIS
O'MORAIN COLM
SERGEY V. KANTSEVOY
TOHRU ITON

Journal Director
E. G. Antoniadis, antoniadis@rusmg.ru

Science Editors:
I. G. Bakulin
G. Yu. Knorring
S. I. Erdes

Project Manager
O. V. Elisova, redaktor@rusmg.ru

Associate Editor
O. P. Gagalchiy

Editorial Board
doctor.ru@rusmg.ru

Medical Director
G. Iu. Knorring, science@rusmg.ru

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

Office Manager
reception@rusmg.ru

Development Team
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

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

Journal Central Office:
23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

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

Printed by: 000 MORÉ Agency
Frequency: 16 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

«В первую очередь мы врачи, и любые исследования для нас имеют ценность с позиций практического применения»



Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) имени А. И. Евдокимова Минздрава России, проректор МГМСУ по учебной работе, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации. Автор (соавтор) 325 опубликованных научных работ, в том числе семи монографий, семи книг, шести руководств и двух учебников, а также девяти изобретений, руководитель более чем 70 диссертационных исследований. Лауреат премии Правительства РФ 2006 года в области науки и техники, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ. Основным направлением научной деятельности профессора И. В. Маева является оптимизация диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

— Игорь Вениаминович, мы находимся в стенах одного из самых известных и уважаемых медицинских вузов страны — Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова. Расскажите, пожалуйста, об основных этапах развития и направлениях научной деятельности кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, которой Вы руководите.

— У истоков кафедры стояли профессора Василий Михайлович Боголюбов и Леонид Павлович Воробьев. Л. П. Воробьев являлся учеником известного панкреатолога Алексея Алексеевича Шелагурова, поэтому, хотя основной научной проблемой медицины тогда были кардиологические заболевания — ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония, — вопросам совершенствования диагностики и лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта также уделялось большое внимание. Проблемы гастроэнтерологии всегда относились к числу значимых направлений работы подразделения. А после объединения кафедры пропедевтики внутренних болезней с кафедрой гастроэнтерологии и реорганизации ее в кафедру пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ начался особенно интенсивный рост научного интереса к вопросам гастроэнтерологии. Вектор исследований традиционно обозначается прежде всего проблематикой, связанной с оптимизацией диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

— Что, на Ваш взгляд, стало главным достижением Вашей кафедры?

— Наш самый большой успех — это сотрудники, мои верные соратники во всех делах и начинаниях. Подготовка кадров является основой работы любой кафедры, ученики продолжают дело учителей. Вот и у нас начавшееся в прошлом исследование неизведанных глубин желудочно-кишечного тракта теперь поддерживается интересом кафедральной молодежи. Мы придерживаемся классического, в чем-то консервативного, развития врача и ученого: студенческий научный кружок, научное общество, интернатура, ординатура, аспирантура. Большинство сотрудников кафедры прошли именно такой путь.

— Изучение проблем желудочно-кишечного тракта на кафедре носит чисто научный характер или в исследованиях преобладает прикладная направленность?

— В первую очередь мы врачи, и любые исследования для нас имеют ценность с позиций практического применения. В частности, наши работы в области диагностики и лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний были удостоены правительственной премии в области науки и техники с формулировкой «за разработки в целях улучшения здоровья населения Российской Федерации». Проблема хеликобактерной инфекции в настоящее время является весьма актуальной, надо подчеркнуть, что она связана не только с патологией желудка, но и с заболеваниями во всем организме.

Поэтому и наше внимание к ней вполне обоснованно.

В последние годы проведены крупные эпидемиологические исследования распространенности и особенностей течения инфекции *Helicobacter pylori* в России; изучены молекулярно-генетические механизмы развития воспалительных изменений при данной патологии. Внедрен комплекс организационных и лечебных мероприятий по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики хронического гастрита, язвенной болезни и других заболеваний, ассоциированных с хеликобактером.

— Но спектр гастроэнтерологических интересов Вашей кафедры не исчерпывается изучением хеликобактера. Серьезное внимание уделяется, например, заболеваниям верхних отделов желудочно-кишечного тракта — что делает эту тему актуальной на нынешнем этапе развития гастроэнтерологии?

— Я выделил бы четыре основных момента. Во-первых, именно патология верхних отделов ЖКТ преобладает в структуре гастроэнтерологической заболеваемости. Во-вторых, относительно многих заболеваний этой области достигнут огромный прогресс. Я имею в виду прежде всего гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, если говорить о пищеводе, и инфекцию *Helicobacter pylori* применительно к желудку. В этих двух направлениях в последние несколько десятков лет отмечены существенные, я бы даже

сказал — прорывные, научные достижения, которые позволили кардинально пересмотреть существующие подходы с позиций как диагностики, так и лечения. Третья ключевая особенность, свойственная всей гастроэнтерологии, — взаимосвязь самых распространенных заболеваний со злокачественными новообразованиями. Очень важны вопросы своевременной диагностики и лечения, разные аспекты профилактики онкопатологии, и с этой точки зрения некоторые заболевания пищевода и желудка, которые могут рассматриваться как вариант предраковой патологии, вызывают несомненный научный и практический интерес. Четвертая причина связана с тем, что расшифровка механизмов развития заболеваний верхних отделов ЖКТ привела к созданию новых лекарственных препаратов, эффективно используемых в лечении, это дает клиницистам новые инструменты и повышает удовлетворенность наших пациентов.

Помимо этого, мы активно занимаемся разнообразными функциональными нарушениями всей системы желудочно-кишечного тракта, вопросами питания, лекарственной безопасности и так далее. Изучаем и смежную патологию, в частности вопросы обмена веществ, проблемы эндокринных и метаболических нарушений, ожирения, полиморбидности и коморбидности.

— Вы являетесь проректором МГМСУ, возглавляли департамент медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России. Какие новации высшего медицинского образования представляются Вам сегодня наиболее важными?

— Смело могу сказать, что российская система образования вообще и последипломного образования врачей (или, как ее сейчас называют, непрерывного медицинского образования) в частности переживает сейчас революционные изменения. Принципы работы старой системы пересматриваются самым радикальным образом, повышается роль общественных медицинских организаций и самообразования врача. Новая модель предусматривает обучение работника в течение года путем проведения отдельных обучающих мероприятий в образовательных учреждениях и в профессиональных некоммерческих организациях с применением дистанционных и симуляционных образовательных технологий. При этом

расширяются объемы самостоятельного обучения, предоставляется возможность выбора учебных заведений и мероприятий.

Цель модели медицинского образования, которая сегодня разрабатывается, состоит в повышении квалификации медицинских работников, в конечном счете она направлена на улучшение качества медицинской помощи.

— Россия ориентируется на так называемую Болонскую систему последипломного образования?

— Болонская система значительно шире и распространяется на организацию высшего образования в целом. Ею предусматривается гармонизация системы высшего образования: получаемые квалификационные звания должны стать максимально сравнимыми, «прозрачными», необходимо добиваться взаимного признания академических квалификаций, создавать структуры обеспечения качества подготовки специалистов. Важным аспектом является непрерывное медицинское образование — модульная система повышения квалификации разными способами с накоплением образовательных кредитов (часов).

К сожалению, российская система медицинского образования сегодня отстает от европейской лет на десять, она не соответствует современному уровню развития здравоохранения ни по форме, ни по содержанию. Но бездумное копирование зарубежного опыта ни к чему хорошему не приведет — необходимо учитывать специфику нашей страны, не забывать все то, что было создано в советское время.

Активную роль в становлении новой системы последипломного образования играют общественные медицинские организации, например Общественная медицинская палата, создан Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Диалог между всеми участниками образовательного процесса очень важен.

— Какую роль в последипломном образовании современного врача играют специализированные издания, научные мероприятия?

— Скорость обновления медицинской информации за последние годы резко увеличилась: появляется множество неизвестных ранее данных, публикуется большое число систематических обзоров, выходят новые рекомендации,

руководства и так далее. Очень важно, что современные гайдлайны ориентируются на принципы доказательной медицины, базирующиеся на многих тысячах наблюдений, результатах десятков и сотен отдельных исследований.

В этих условиях медицинские журналы приобретают особую значимость для последипломного образования: врачи должны читать и проходить тестирование по пройденным материалам. Несомненно, что и медицинские мероприятия становятся все более неотъемлемой частью образовательного процесса. Это подчеркивает необходимость тщательной работы по аттестации конференций и подтверждению их соответствия образовательным стандартам системы непрерывного медицинского образования.

В современном образовании активно используются информационно-коммуникационные технологии. Так, проект интернет-сессий академика Владимира Трофимовича Ивашкина «Интернист» является сегодня популярнейшим форумом специалистов, который охватывает практически все врачебные специальности и служит инструментом озонирования широкой аудитории с последними достижениями медицинской науки и практики, площадкой для дискуссий специалистов, местом общения профессионалов самых разных областей. Медицина, и тем более медицинское образование, — мультидисциплинарное дело.

— Вы необыкновенно занятой человек, как Вам удается на всё находить силы и время?

— Сам порой удивляюсь, наверное, помогают отработанный годами распорядок дня, любовь к своему делу и, как я уже говорил, опора на коллектив единомышленников, соратников, кафедральную молодежь.

— Игорь Вениаминович, и в заключение нашей беседы, какое напутствие Вы дадите нашим читателям?

— Современный мир предоставляет нам множество возможностей узнавать новое. Но чтобы быть в курсе всех новаций, необходимо непрерывно пополнять свой теоретический багаж, используя для этого все каналы информации, в том числе, безусловно, и медицинские журналы научно-практического характера, такие как «Доктор.Ру».

Специально для *Доктор.Ру*
Кнорриг Г. Ю.

Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления

И. Г. Бакулин, Н. В. Шаликиани

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: представить современные знания о патогенезе алкогольной болезни печени (АБП).

Основные положения. Выделяют три клинико-морфологические формы (стадии) поражения печени: алкогольный стеатоз, стеатогепатит и цирроз. Алкогольный стеатоз — результат усиления липогенеза путем активации липогенных генов и подавления окисления жирных кислот, где алкоголь — триггерный фактор. Присоединение воспалительного процесса приводит к формированию алкогольного стеатогепатита, важную роль при этом играют продукты метаболизма этанола, эндотоксины, этанолиндукцированная гипоксия, аутофагия и т. д. В формировании фиброза при АБП можно выделить следующие факторы: активацию TLR4-рецепторов бактериальными липополисахаридами, активацию звездчатых клеток ацетальдегидом и «профибротические» эффекты этанола.

В статье обсуждаются также механизмы и условия трансформации алкогольного цирроза печени в гепатоцеллюлярную карциному.

Заключение. В формировании АБП, помимо этанола, играют роль генетические, иммунные и эпигенетические факторы. Влияние последних требует уточнения.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз, алкогольный цирроз печени, звездчатые клетки.

Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: Current Insights

I. G. Bakulin, N. V. Shalikiani

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To take a look at current insights into the pathogenesis of alcoholic liver disease (ALD).

Key Points: Based on the clinical and morphological features, the following three forms (stages) of liver damage can be identified: alcoholic steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. Alcoholic steatosis is triggered by alcohol and results from enhanced lipogenesis caused by the activation of lipogenic gene expression and the inhibition of fatty acid oxidation. When inflammation develops, it leads to alcoholic steatohepatitis; ethanol metabolic products, endotoxins, ethanol-induced hypoxia, autophagy and other factors are important contributors. Fibrosis related to ALD is mediated by the activation of TLR4 receptors that is induced by bacterial lipopolysaccharides, the activation of hepatic stellate cells caused by acetaldehyde and the "profibrotic" effects of ethanol.

The authors also discuss the mechanisms and conditions required for the transformation of alcoholic liver cirrhosis into hepatocellular carcinoma.

Conclusion: In addition to ethanol, there are a number of other factors that contribute to the development of ALD, such as genetic, immune and epigenetic factors. The role of epigenetic factors should be further clarified.

Keywords: alcoholic liver disease, hepatic steatosis, steatohepatitis, fibrosis, alcoholic liver cirrhosis, stellate cells.

Алкогольная болезнь печени (АБП) является наиболее распространенным видом поражения печени и известна с древних времен. Предполагают, что «ферментированные» напитки — предшественники алкогольных напитков в современном понимании — существовали еще 10 тыс. лет до н. э. Алкоголь до сегодняшнего дня остается одной из ведущих причин заболеваний печени во всем мире. По данным ВОЗ, он является этиологическим фактором 60 заболеваний и играет роль в патогенезе 200 заболеваний.

Выделяют три клинико-морфологические формы АБП — алкогольный стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени. Количество потребляемого этанола выступает решающим фактором развития АБП, но оно не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. У подавляющего большинства пациентов, злоупотребляющих алкоголем, развивается алкогольный стеатоз печени, у 10–35% — алкогольный стеатогепатит (АСГ), и только у 8–20% заболевание прогрессирует в цирроз печени. Считается, что 40–80 г этанола в день для мужчин и 20–40 г для женщин, принимаемые в течение 10–12 лет, являются пороговыми дозами, которые с высокой вероятностью приводят к АБП [10].

Патогенез алкогольного поражения печени продолжает изучаться, требуют уточнения разрешающие факторы его прогрессирования. Многие «игроки» патологического процесса сегодня хорошо известны: на развитие и прогресси-

вание заболевания, помимо этанола, могут влиять сопутствующие заболевания, пол, социальные и генетические факторы [10]. Однако не до конца ясно, почему у одних пациентов развиваются гепатит и цирроз печени, а у других заболевание остается на стадии стеатоза.

Разрабатываются диагностические и прогностические модели заболевания в зависимости от индивидуальных молекулярно-генетических и метаболических характеристик, а также возможные направления лечения на основе патогенетических подходов.

ОБЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Наиболее четкой генетической детерминантой развития АБП является женский пол. Точные причины повышенной чувствительности женской популяции к алкоголю неясны, но предполагается, что существенное значение могут иметь особенности фармакокинетики этанола. В частности, у женщин в связи со спецификой распределения жировой ткани, меньшей массой тела и концентрацией воды в организме происходит объемное перераспределение и при равных с мужчинами количествах потребляемого алкоголя концентрация этанола в крови выше. Важную роль играют эстрогены. К эстрогениндуцированным эффектам относятся повышение кишечной проницаемости, портальная эндотоксемия, рост чувствитель-

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Шаликиани Нино Важаевна — аспирант отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: nino_shalikiani@yahoo.com

ности клеток Купфера к эндотоксинам за счет увеличения экспрессии рецептора CD14, повышение экспрессии гена ФНО- α [5, 9]. У представительниц женского пола в печени выше экспрессия остеопонтина — матрикс-целлюлярного протеина, способствующего инфильтрации печени нейтрофилами и повышающего риск развития АБП [2].

Ожирение является важным фактором риска, который ускоряет прогрессирование фиброза и развитие цирроза печени при АБП. Синергические эффекты ожирения и длительного приема алкоголя заключаются в формировании ответной реакции эндоплазматического ретикулума на клеточный стресс, активации макрофагов 1-го типа и резистентности адипонектина [18].

Вирусный гепатит С ухудшает прогноз заболевания при АБП. Доказано, что алкоголь не только усиливает экспрессию вирусного генома на уровне матриксной РНК, но и активирует ядерный фактор (NF- κ B) и эндогенные опиоидные рецепторы, что может служить дополнительным фактором экспрессии HCV. Комбинация токсических эффектов HCV, алкоголя и активированных ими противовоспалительных цитокинов приводит к ускоренному некрозу гепатоцитов [23]. Данные о взаимодействии HBV и алкоголя противоречивы.

Дефицит питательных веществ играет роль как в развитии, так и в прогрессировании АБП. Мальнутриция у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, объясняется заменой «питательных» калорий пищевых продуктов «пустыми» калориями этанола. К мальнутриции приводят также нарушение пищеварения и липидного обмена, усиление катаболизма соматических и висцеральных белков. Белково-энергетическая недостаточность повышает окислительный стресс путем истощения антиоксидантной системы (глутатиона, витаминов А, Е и С). Кроме того, пациенты с АБП страдают дефицитом фолиевой кислоты, тиамина и пиридоксина, повышающим вероятность развития анемии. Таким образом, с одной стороны, мальнутриция является фактором риска быстрого прогрессирования АБП, а с другой стороны, алкоголь приводит к белковому истощению, ухудшая прогноз заболевания [11].

Следует отметить метионин, который является незаменимой аминокислотой и дефицит которого может приводить к развитию стеатоза печени, а в дальнейшем — к прогрессированию собственно АБП. В настоящее время известно, что метионин участвует в восстановлении запасов внутриклеточного антиоксиданта глутатиона, являясь его предшественником, это крайне важно при преобладании окислительных реакций в организме. В условиях окислительного стресса при АБП потребность в эндогенных антиоксидантах резко возрастает, что может быть обоснованием для мероприятий по компенсации дефицита метионина в организме при алкогольных поражениях печени.

Какова роль метионина в организме и какими могут быть пути его восполнения? Метильная группа в метионине химически активна, и более 50 метаболических реакций требуют ее переноса от S-аденозилметионина (адеметионина) на такие субстраты, как нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Метаболизм метионина происходит в основном в печени. Метионин при участии ферментов превращается в адеметионин, но последний в дальнейшем потребляется как субстрат в различных реакциях через последовательное образование S-аденозилгомоцистеина, гомоцистеина и вновь метионина — формируется так называемый цикл адеметионина.

Следует предположить, что при АБП метаболизм метионина нарушается: оказывается нарушенным весь цикл

адеметионина, снижаются активность и эффективность всех метаболических реакций в печени, протекающих с участием метильной группы. Поэтому уже на ранних стадиях АБП крайне важным является нутритивное обеспечение метаболизма метионина.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Гены, которые кодируют ферменты, метаболизирующие этанол и ацетальдегид, влияют на предрасположенность к алкогольной зависимости и развитию АБП. В частности, это гены алкогольдегидрогеназы (АДГ), альдегиддегидрогеназы и CYP2E1 (CYP — цитохром P450; 2 — семейство 2; E — подсемейство E; 1 — изоформа 1). Предполагается, что генотипы, программирующие функционально менее активные ферменты, приводят к уменьшению образования ацетальдегида, способствуют расщеплению этанола через CYP2E1 и другие неокислительные пути; это может увеличить риск развития АБП.

Полиморфизм гена АДГ повышает чувствительность к алкоголю в определенных популяциях, например в ряде азиатских этносов, у женщин. В этом случае АБП развивается при значительно более низких дозах алкоголя.

Полиморфизм гена CYP2E1 (аллеля C2) существенно различается между популяциями, в том числе у пациентов с АБП. Алкоголь активирует CYP2E1, и индивиды с аллелем C2 способны активнее метаболизировать алкоголь, вследствие этого увеличивается образование свободных радикалов, усиливается перекисное окисление липидов, что способствует развитию жирового гепатоза.

Доказана корреляция между уровнем эндотоксемии и степенью алкогольиндуцированного поражения печени [10]. Хроническое потребление алкоголя увеличивает экспрессию CD14 на клетках Купфера и повышает чувствительность этих клеток к эндотоксинам. У носителей T-аллеля CD14-рецептора увеличен риск развития цирроза печени.

Хронический прием алкоголя также приводит к образованию свободных радикалов, которые не только повреждают ДНК, но и нарушают ее репарацию (в норме эксцизионная репарация ДНК препятствует поражению гепатоцитов) [10].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭТАНОЛА

Эпигенетика изучает наследственные варианты фенотипа и экспрессии генов, обусловленные изменениями некодирующей части ДНК. Эпигенетические модификации, возникающие под влиянием этанола, включают:

- метилирование ДНК;
- модификацию гистонов;
- изменения на уровне РНК.

Исследования выявили, что этанол влияет на метаболизм метионина и тем самым на метилирование ДНК. Продолжительное метилирование ДНК увеличивает экспрессию генов, регулирующих стресс-ответ эндоплазматического ретикулума [8].

Этанол и его метаболит ацетат регулируют ацетилирование гистонов в макрофагах, способствуя выработке провоспалительных цитокинов, которые приводят к развитию АСГ. Клетки содержат множество некодирующих РНК, включая компоненты механизма генетической экспрессии. Они не кодируют белки и в большинстве случаев действуют как репрессоры трансляции. МикроРНК участвуют в росте клеток, их дифференциации и апоптозе. В последние годы активно изучается роль микроРНК в патогенезе заболеваний печени, особенно гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Доказано, что алкоголь усиливает экспрессию miR-34a, miR-103, miR-107 и miR-122, принимающих участие в регуляции липидного обмена.

MiR-217, экспрессия которой также меняется под действием алкоголя, способствует развитию стеатоза. Изменения на уровне микроРНК, инициированные этанолом, затрагивают не только гепатоциты, но и другие клетки печени и кишечника. Например, этанол меняет экспрессию miR-135, 199, 132, 155, 212 в синусоидальных эндотелиальных клетках, клетках Купфера, эпителиоцитах кишечника, а эти микроРНК, в свою очередь, способны влиять на экспрессию эндотелина, рецептора эндотелина, ФНО- α , белка *zonula occludens* 1. Указанные изменения нарушают проницаемость кишечной стенки, активируют иммунновоспалительные процессы и приводят к АБП [8].

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ

Стеатоз печени является ранним и наиболее распространенным видом поражения печени в ответ на хроническое потребление этанола и характеризуется накоплением жира (главным образом триглицеридов, фосфолипидов и сложных эфиров холестерина) в гепатоцитах. В настоящее время доказано, что алкогольиндуцированная жировая дистрофия, ранее считавшаяся относительно безвредной, повышает готовность печени к развитию более тяжелой патологии, такой как АСГ, фиброз, цирроз печени и ГЦК. Причины, по которым у части больных происходит прогрессирование от стеатоза к более продвинутой форме заболевания, до конца не ясны.

В патогенезе алкогольиндуцированного стеатоза можно выделить несколько факторов (рис. 1).

Во-первых, под влиянием этанола происходит **повышение синтеза триглицеридов и фосфолипидов**. Стимуляция липогенеза происходит за счет воздействия на факторы транскрипции, которые стимулируют липогенез и тормозят окисление жирных кислот. Одним из таких факторов является белок SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), активирующий липогенные гены. Продукт метаболизма алкоголя ацетальдегид способствует транскрипции гена *SREB-1c* либо непосредственно, либо опосредованно — через аденозин и каннабиноиды. В результате повышается уровень липогенных энзимов. Таким образом, этанол преобразует печень из «жиросжигающего» в «жиронакопляющий» орган.

Во-вторых, этанол **подавляет окисление жирных кислот** в гепатоцитах, главным образом путем инактивации рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR- α) и вовлеченных в регуляцию транспортировки и окисления жирных кислот. Следует отметить, что этанолиндуцированное подавление окисления жирных кислот —

обратимый процесс: в экспериментальных исследованиях, в которых крысам одновременно давали этанол и агонисты PPAR- α , индукция PPAR- α , ускорявшая окисление жирных кислот, одновременно предотвращала жировую инфильтрацию печени. Эти данные подчеркивают важность окисления жирных кислот в элиминации стеатоза и подчеркивают терапевтический потенциал агонистов PPAR- α .

Под влиянием этанола происходит также **подавление активности аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы** (англ. сокращение — AMPK). Этот фермент участвует в регуляции липидного обмена в печени: активирует АТФ-генерирующие катаболические пути, такие как окисление жирных кислот и гликолиз, и блокирует этанолиндуцированную активацию SREB-1c (активатора липогенных генов). Под влиянием этанола у мышей наблюдается снижение уровня AMPK в печени и повышается активность ацетил-КоА-карбоксилазы — фермента, участвующего в синтезе жирных кислот [4]. Эти данные открывают возможность использования метформина (активатора AMPK) в целях предотвращения и/или реверсии жировой дистрофии при АБП.

Еще одним важным «игроком» в алкогольиндуцированном стеатозе является **фактор транскрипции EGR-1** (early growth response 1). Он активируется под влиянием факторов роста. Некоторые гены, имеющие отношение к алкогольному поражению печени, имеют промоутерные регионы, которые связывают EGR-1. Среди этих генов имеются те, которые кодируют тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor — PDGF), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta — TGF- β), молекулы межклеточной адгезии 1 (intercellular adhesion molecule 1 — ICAM-1), ФНО- α . Особенно примечательно влияние на синтез ФНО- α , который является липогенным цитокином, вызывающим активацию SREBP-1c и повышающим биосинтез липидов. Возможно, одно из убедительных доказательств роли EGR-1 в развитии этанолиндуцированного стеатоза представлено М. R. McMullen и соавт., в чьих работах показано, что, в отличие от мышей дикого типа, у которых в ответ на хроническое введение этанола развивается жировая дистрофия печени, EGR-1-«нулевые» мыши не демонстрируют ни стеатоза печени, ни повышения уровня ФНО- α в ответ на этанол [4, 15].

Кроме того, алкоголь увеличивает отношение NADH/NAD (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный/окисленный), тем самым нарушая митохондриальное β -окисление жирных кислот и подавляя глюконеогенез, что также может приводить к стеатозу.

За счет аутофагии происходит устранение липидных капель в гепатоцитах. Долгосрочное потребление алкоголя снижает аутофагию (см. ниже). Тем не менее исследования показали, что кратковременное воздействие этанола может активизировать аутофагию путем создания активных форм кислорода, при этом острая этанолиндуцированная аутофагия может иметь компенсаторное значение, предотвращая развитие стеатоза на ранних стадиях АБП [3].

При АБП стеатоз, как правило, бывает макровезикулярным или смешанным микро- и макровезикулярным (рис. 2).

Накопление жира начинается в центролобулярной зоне 3 и прогрессирует к перипортальной зоне 1. Сначала жир накапливается в виде мелких капелек, потом они сливаются, образуя более крупные капли, вытесняющие ядра к периферии гепатоцита. Синусоиды при этом обычно расширены, в их просветах встречаются единичные нейтрофи-

Рис. 1. Этиопатогенетические факторы алкогольного стеатоза.

Примечание. AMPK — аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase); EGR-1 — фактор транскрипции (early growth response)



лы. Признаки воспалительной инфильтрации портальных трактов отсутствуют, а в дольках не удается выявить компактных скоплений воспалительных клеток. В ряде случаев может наблюдаться картина каналикулярного холестаза с образованием желчных тромбов в канальцах [1].

Таким образом, алкогольный стеатоз представляет собой результат нарушения липидного обмена. Основными событиями при этом являются усиление липогенеза путем активации липогенных генов и подавление окисления жирных кислот в печени, и алкоголь выступает в роли их триггерного фактора.

АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

АСГ развивается у 10–35% пациентов, злоупотребляющих алкоголем. В отношении этанолиндукцированной иммуновоспалительной реакции можно выделить несколько этиопатогенетических факторов (рис. 3).

Роль продуктов метаболизма этанола. Этанол метаболизируется в ацетальдегид при участии АДГ в цитозоле, цитохрома Р450 в микрохромосомах и каталазы в пероксисомах. В процессе метаболизма этанола генерируются активные формы кислорода, вызывающие перекисное окисление липидов, истощение митохондриального глутатиона и S-аденозилметиониндекарбоксилазы. Все эти процессы в совокупности приводят к повреждению печеночной ткани.

Рис. 2. Алкогольный стеатоз печени. Крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов во всех зонах ацинуса. Индекс стеатоза — 3. Портальный тракт без воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 120$ (препарат С. Г. Хомерики). Фото авторов

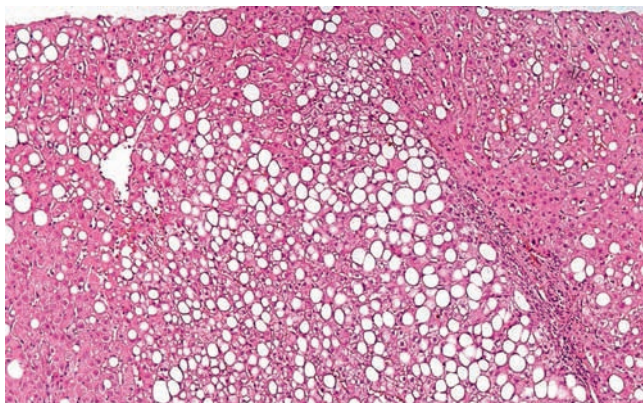
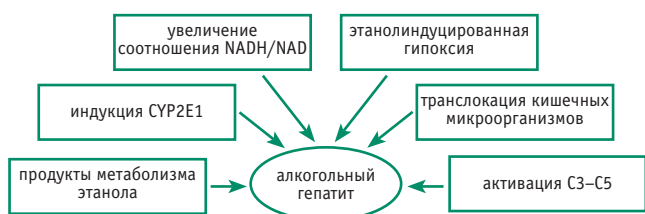


Рис. 3. Этиопатогенетические факторы алкогольного стеатогепатита.

Примечание. NADH/NAD — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный/окисленный



Ацетальдегид наряду с малондиальдегидом (продуктом метаболизма липидов) ковалентно связывается с белками на мембранах гепатоцитов, в результате образуются белковые комплексы, которые являются потенциальными иммуногенами (неоантигены). Эти неоантигены запускают иммунную реакцию с синтезом антител и/или активацией Т-клеток. Антитела к белковым комплексам находят в сыворотке мышей с алкогольным поражением печени и у «тяжело» пьющих пациентов [13]. Более того, сыворотка крови пациентов с АБП проявляет антителозависимую токсичность к гепатоцитам, подверженным воздействию этанола. Мононуклеарные Т-клетки периферической крови пациентов с АБП проявляют гораздо большую активность по отношению к комплексу альбумин/малондиальдегид по сравнению с Т-клетками «тяжело» пьющих пациентов, но без АБП.

Ацетальдегид быстро метаболизируется в ацетат с участием альдегиддегидрогеназы в митохондриях. Хотя ацетат не обладает прямой гепатотоксичностью, как полагают, он участвует в регуляции воспалительных реакций у пациентов с АСГ путем усиления экспрессии провоспалительных цитокинов в макрофагах [13].

Соотношение NADH/NAD. Увеличение соотношения NADH/NAD не только приводит к стеатозу, нарушая митохондриальное β -окисление жирных кислот, но и является предпосылкой образования свободных радикалов и формирования воспалительного процесса в печени.

В норме реакция $NAD \rightarrow NADH$ регулируется циклом Кребса. Смещение в сторону NADH, вызванное чрезмерным потреблением алкоголя, нарушает углеводный и липидный обмен, глюконеогенез и в результате активирует кетогенез и синтез жирных кислот. Встраивание NADH в митохондрии приводит к трансферу электронов к молекулам кислорода с образованием активных форм кислорода и окислительному стрессу [10].

Индукция CYP2E1. При чрезмерном потреблении алкоголя происходит ферментативная индукция CYP2E1 – альтернативного пути метаболизма алкоголя. В процессе взаимодействия CYP2E1 и цитохромредуктазы происходит «утечка» электронов респираторной цепи и генерируются свободные радикалы. Синтезируемые в этом каскаде метаболиты могут взаимодействовать с железом (реакция Фентона), образуя еще более мощные гидроксифенил- и перферилрадикалы, которые приводят к необратимым поражениям печени [21].

Этанолопосредованная гипоксия. Метаболизм этанола — «энергозатратный» процесс, требующий повышенной оксигенации печеночной ткани, особенно центрлобулярной части. Печеночный кровоток усиливается, но не настолько, чтобы компенсировать повышенную потребность в кислороде. В результате возникает центрлобулярная гипоксия, которая постепенно усиливается из-за этанолопосредованного нарушения печеночного кровоснабжения, в частности внутрипеченочной вазоконстрикции. Алкогольдуцированное нарушение перфузии печеночной ткани наглядно продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на крысах, где этанол приводил к дозозависимому увеличению давления в воротной вене как следствию внутрипеченочной вазоконстрикции [7].

Таким образом, гипоксия печеночной ткани является результатом повышения потребности в кислороде, с одной стороны, и уменьшения перфузии печеночной ткани — с другой. Это дозозависимый процесс: после снижения концентрации этанола в крови происходит реперфузия печени, что может стать дополнительным повреждающим фактором [7].

Роль эндотоксинов. Одним из наиболее важных алкогольдуцированных процессов, приводящих к активации

иммунных механизмов, является эндотоксемия. В роли эндотоксинов выступают липополисахариды (ЛПС) — части стенок грамотрицательных бактерий. В норме только небольшая часть их всасывается из кишечника и попадает в систему воротной вены. В условиях длительного приема алкоголя происходит более интенсивное высвобождение эндотоксинов.

Какие факторы обуславливают эндотоксемию? Исследования показывают, что этанол приводит к дисбиозу — нарушению гомеостаза кишечной микробиоты [20]. Помимо повышения уровня грамотрицательных бактерий — источника эндотоксинов, — происходит нарушение проницаемости кишечной стенки, что является неперенным фактором бактериальной транслокации. Ацетальдегид воздействует на белки плотного и адгезивного контакта, нарушение которого увеличивает проницаемость кишечной стенки и приводит к «утечке» бактериальных эндотоксинов. Эндотоксины и эндотоксининдуцированные макрофаги, в свою очередь, повышают проницаемость кишечной стенки, тем самым замыкая порочный круг [20].

Эндотоксемия приводит к активации печеночных и внепеченочных макрофагов. Эндотоксины активируют клетки Купфера за счет рецепторов двух типов: CD14 (рецептор без цитоплазматического домена) и TLR4 (трансмембранный протеин с цитоплазматическим доменом). CD14 связывается с ЛПС, и только после этого комплекс распознается TLR4. Взаимодействие TLR4 и ЛПС ведет к включению противовоспалительного каскада путем активации ядерного фактора NF-κB — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа. В результате этого происходит высвобождение провоспалительных цитокинов (ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1), хемокинов, активных форм кислорода, которые приводят к развитию воспаления в печени [20].

Активация системы комплемента C3–C5. Алкоголь воздействует на систему комплемента C3–C5, которая, связываясь с соответствующими рецепторами на клетках Купфера, активирует их. Активация системы комплемента приводит также к продукции ФНО-α. Интересно, что активация TLR4 и системы комплемента не только вызывает повреждение гепатоцитов, но и способствует выработке клетками Купфера гепатопротекторных цитокинов (таких как ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-10), тем самым уменьшая алкогольиндуцированное поражение печени [8].

Роль аутофагии

Аутофагия — катаболический процесс, в результате которого происходит освобождение клеток от «устаревших» белков и органелл. Аутофагия обычно активируется в ответ на дефицит нутриентов и другие виды стресса как ответная защитная реакция. Помимо поддержания клеточного гомеостаза, она играет роль защитного механизма против бактериальных инфекций. Исследования последних лет указывают на роль аутофагии в гибели гепатоцитов, в патогенезе стеатогепатита, вирусных гепатитов, ГЦК. Дефицит аутофагии (Atg7-нокаут) приводит к накоплению убиквитин-положительных белковых агрегатов, поврежденных митохондрий, стеатозу и воспалению печени (в норме меченные убиквитином белки направляются для протеолитической деградации в протеосомы).

Почему нарушение аутофагии и поврежденные митохондрии являются предпосылками гибели гепатоцитов и какую роль в этом процессе играет этанол? Аутофагия не только

обеспечивает питательными веществами клетки во время голодания, но и выборочно освобождает клетки от поврежденных митохондрий, которые играют центральную роль в регуляции апоптоза. Многие из апоптотических стимулов индуцируют и аутофагию, что свидетельствует о том, что судьба клетки определяется балансом между аутофагией и поврежденными митохондриями: если объем поврежденных митохондрий соответствует аутофагическому потенциалу клетки, гибели клетки можно избежать. Таким образом, фармакологическое ингибирование аутофагии значительно увеличивает гибель клеток (апоптоз).

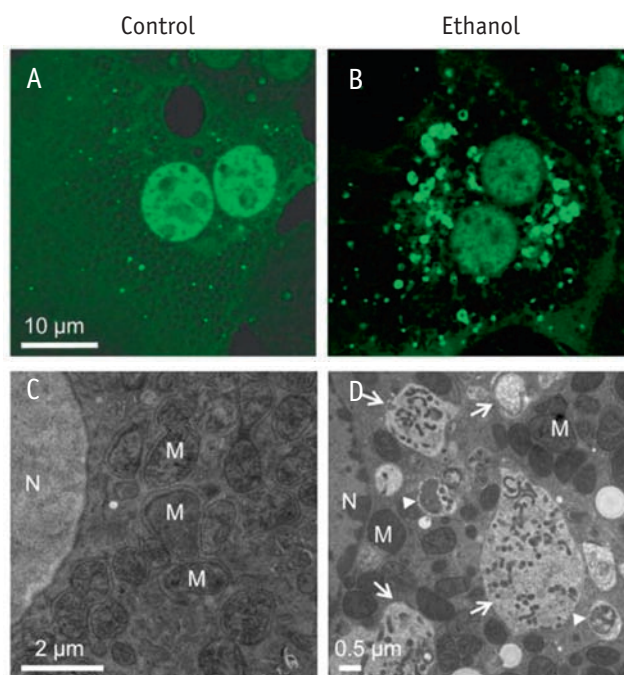
Промежуточные продукты метаболизма этанола и этанол-индуцированные активные формы кислорода индуцируют аутофагию. Это подтверждено экспериментальными исследованиями, согласно которым этанол вызывает аутофагию в культивируемых гепатоцитах и клетках гепатомы, экспрессирующих АДГ и CYP2E1 (рис. 4) [3].

Алкогольиндуцированная аутофагия подразумевает лизис, в первую очередь, митохондрий и липидных капель. Такая селективная митохондрио- и липидофагия предотвращает повреждение печени, вызванное алкоголем, так как нарушение функции митохондрий и накопление липидов являются ключевыми патогенетическими факторами АБП. Возможно, этой протективной ролью аутофагии можно объяснить тот факт, что только у $1/3$ лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается АСГ. Но существует некое пороговое состояние, когда интенсивность апоптотических сигналов настолько велика, что гибель клеток неизбежна даже при наличии аутофагии.

Экспериментальные исследования показывают, что искусственное усиление аутофагии можно использовать в лечении

Рис. 4. Гепатоциты мышей, инфицированные аденовирусом: А, С — не подверженные воздействию алкоголя; В, D — подверженные воздействию алкоголя [3].

Примечание. N — ядра; M — митохондрии; маленькие стрелки указывают на фагосомы, большие стрелки — на аутолизосомы



алкогольиндуцированного поражения печени, которое по сей день остается нерешенной проблемой. Например, индукция аутофагии рапамицином (иммунодепрессант) уменьшает этанолиндуцированный стеатоз и воспаление при остром алкогольном поражении печени [3].

Апоптоз гепатоцитов

Важным патологическим признаком алкогольного поражения печени является апоптоз гепатоцитов — запрограммированная гибель клеток. Апоптоз — результат опосредованной этанолом гепатотоксичности, окислительного стресса, ингибирования генов выживаемости (*c-Met*) и индукции проапоптотических сигнальных молекул (ФНО- α и Fas-лиганда).

В апоптозе гепатоцитов задействованы два основных механизма — дисфункция митохондрий под влиянием окислительного стресса и активация «рецепторов смерти». Повреждение митохондрий связано с активными формами кислорода, источниками которых под воздействием алкоголя становятся клетки Купфера и CYP2E1. Полиненасыщенные жирные кислоты, которые в большом количестве содержатся в мембранах митохондрий, особенно уязвимы к воздействию активных форм кислорода.

Пораженные митохондрии, в свою очередь, участвуют в индукции Fas-лиганда — трансмембранного белка, соединение которого с соответствующим рецептором приводит к апоптозу клеток. Окислительный стресс у пациентов с АСГ ассоциируется с повышенным уровнем Fas-лиганда, который, наряду с уровнем ФНО- α , является предиктором смерти при АБП. В ряде исследований продемонстрировано, что алкоголь приводит к повышенной экспрессии Fas-рецепторов на гепатоцитах [6].

Если поражение митохондрий тяжелое и распространяется на их большую часть, происходит энергетическое истощение клеток с онкотическим некрозом [6].

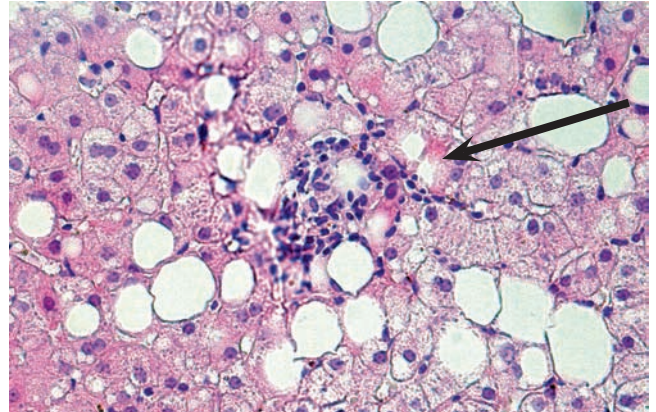
Нарушение регенерации

В норме печень может регенерировать за счет оставшихся зрелых гепатоцитов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток желчных протоков. Хотя исследования в человеческой популяции отсутствуют, можно предположить, что этанол приводит не только к потере гепатоцитов, но и к нарушению их компенсаторной пролиферации. В этом случае регенераторную функцию берут на себя клетки-предшественники (овальные клетки) печени. Увеличение количества овальных клеток, которое происходит при АБП, повышает риск развития ГЦК [17, 22]. С восстановлением регенераторной функции, возможно, связан положительный эффект введения аутологических стволовых клеток (CD34⁺) костного мозга взрослого человека при АБП.

Гистологическими признаками стеатогепатита являются воспаление и некроз, наиболее выраженные в центролобулярной части ацинуса. Липогранулемы и внутридольковые некрозы гепатоцитов являются первым признаком трансформации стеатоза печени в стеатогепатит (рис. 5). Нарастание количества и увеличение размера липогранулем в печени свидетельствуют об усилении активности воспаления и являются предикторами неблагоприятного развития патологического процесса [11].

Воспалительный инфильтрат, состоящий из полиморфноядерных и моноядерных клеток, расположен в синусоидах, в непосредственной близости от некротических гепатоцитов. Помимо воспаления и некроза, при АСГ можно наблюдать жировую инфильтрацию и тельца Мэллори (вну-

Рис. 5. Алкогольный стеатогепатит. Сформированная липогранулема. Стрелкой отмечен очаг смешанноклеточной инфильтрации вокруг некротизированных гепатоцитов с признаками жировой дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 500$ (препарат С. Г. Хомерики)



триклеточные перинуклеарные скопления промежуточных филаментов). Однако ни жировая инфильтрация, ни тельца Мэллори не являются специфичными для АСГ.

Таким образом, отличительная черта АСГ состоит в присоединении воспалительного процесса. Активные формы кислорода и окислительный стресс, активирующие кетогенез при стеатозе, впоследствии приводят к синтезу провоспалительных цитокинов, наиболее важным из которых является ФНО- α . Синтез медиаторов воспаления активируется также эндотоксинами, попадающими в кровоток вследствие нарушения проницаемости кишечной стенки. Повреждение печеночной ткани усиливается за счет этанолопосредованной центролобулярной гипоксии. Компенсаторный механизм аутофагии, активируемый в ответ на воспаление, играет защитную роль при АБП.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

В настоящее время хорошо известно, что фиброз — универсальная реакция на любой тип хронического поражения печени, характеризующаяся избыточным содержанием коллагена и других внеклеточных белков матрикса. Активированные звездчатые клетки — основной источник матриксных белков наряду с портальными фибробластами и миофибробластами. Звездчатые клетки активируются цитокинами, хемокинами, нейрогуморальными сигналами и факторами ангиогенеза, индуцированными этанолом.

В формировании фиброза при АБП можно выделить несколько основных факторов: активацию TLR4-рецепторов бактериальными ЛПС, активацию звездчатых клеток ацетальдегидом и «профибротические» эффекты этанола.

Бактериальные эндотоксины способствуют ангио- и фиброгенезу путем воздействия на TLR4-рецепторы клеток Купфера, на звездчатые клетки Ито и эндотелиальные клетки синусоидов [12, 19, 20].

Ацетальдегид, являясь промежуточным продуктом метаболизма этанола, способен не только активировать звездчатые клетки (повышая экспрессию коллагена 1-го типа), но и поддерживать их в активированном состоянии [16].

В норме NK-клетки напрямую либо посредством продуцируемого ими ИФН приводят к гибели звездчатых клеток, что, в конечном счете, препятствует развитию фиброза.

«Профибротический» эффект этанола заключается в подавлении эффектов НК-клеток [13].

Таким образом, развитие и прогрессирование фиброза при АБП являются результатом активации звездчатых клеток (доноров внеклеточных матриксных белков) под влиянием алкогольиндуцированной эндотоксемии, промежуточные продукты метаболизма этанола и его свойства подавлять «профибротические» эффекты НК-клеток.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

Циррозы любой этиологии, в том числе алкогольной, являются фактором риска развития ГЦК. В число известных механизмов, способствующих развитию ГЦК при циррозе печени, входят: укорочение теломер (приводит к нестабильности хромосом), изменения микро- и макросреды, при которых становятся возможными выживание и пролиферация опухолевых клеток, подавление пролиферации гепатоцитов, потеря контроля клеточного цикла и активация онкогенных сигнальных путей.

Есть некоторые уникальные факторы, присущие только алкогольным циррозам. К ним относятся образование ацетальдегида, который является канцерогеном с выраженными мутагенными свойствами, этанолстимулированная индукция CYP2E1, который метаболизирует канцерогенные соединения, содержащиеся в алкогольных напитках, а также иммунодепрессивное действие алкоголя. При наличии сопутствующей HCV-инфекции уровень бактериальных эндотоксинов повышается, что может способствовать канцерогенезу путем повышения экспрессии раковых стволовых клеток [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 1. С. 27–34.
2. Banerjee A., Apte U. M., Smith R., Ramaiah S. K. Higher neutrophil infiltration mediated by osteopontin is a likely contributing factor to the increased susceptibility of females to alcoholic liver disease // *J. Pathol.* 2006. Vol. 208. N 4. P. 473–485.
3. Ding W. X., Manley S., Ni H. M. The emerging role of autophagy in alcoholic liver disease // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2011. Vol. 236. N 5. P. 546–556.
4. Donohue T. M. Jr. Alcohol-induced steatosis in liver cells // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. N 37. P. 4974–4978.
5. Ely M., Hardy R., Longford N. T., Wadsworth M. E. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water // *Alcohol. Alcohol.* 1999. Vol. 34. N 6. P. 894–902.
6. Feldstein A. E., Gores G. J. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *Front. Biosci.* 2005. N 10. P. 3093–3099.
7. French S. W. The role of hypoxia in the pathogenesis of alcoholic liver disease // *Hepatology Res.* 2004. Vol. 29. N 2. P. 69–74.
8. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. N 5. P. 1572–1585.
9. Goist K. C. Jr., Sutker P. B. Acute alcohol intoxication and body composition in women and men // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985. Vol. 22. N 5. P. 811–814.
10. Gramenzi A., Caputo F., Biselli M., Kuria F. et al. Review article: alcoholic liver disease — pathophysiological aspects and risk factors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. N 8. P. 1151–1161.
11. Halsted C. H. Nutrition and alcoholic liver disease // *Semin. Liver Dis.* 2004. Vol. 24. N 3. P. 289–304.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от алкогольной болезни печени (АБП) остаются в настоящее время одной из серьезных проблем здравоохранения. Патогенез алкогольного поражения печени продолжает изучаться, требуют уточнения разрешающие факторы прогрессирования патологического процесса.

К сегодняшнему дню известно, что патогенез АБП — динамичный процесс, в основе которого лежит иммуновоспалительная реакция на промежуточные продукты метаболизма алкоголя. Синтез свободных радикалов и окислительный стресс, нарушения метаболизма метионина, «утечка» кишечных эндотоксинов, активация системы комплемента и, как результат, активация клеток Купфера, этанолопосредованная центрлобулярная гипоксия, этанолиндуцированная аутофагия, индукция цитохрома P450, нарушение регенерации и этанолопосредованная гепатотоксичность, приводящая к апоптозу гепатоцитов, — все это основные составляющие патогенеза АБП. Согласно результатам последних исследований, алкоголь способен индуцировать эпигенетические изменения, которые играют свою, пока до конца не изученную, роль в патогенезе алкогольных поражений.

Несмотря на серьезный прогресс в теоретическом изучении АБП, следует отметить, что современные представления о ее патогенезе еще далеки от полного понимания, а значит будут продолжены работы не только по поиску новых «участников» патологического процесса и уточнению их роли, но и, что не менее важно, по изучению эффективных и адресных фармакоагентов для воздействия на различные звенья и факторы патогенеза АБП.

12. Jagavelu K., Routray C., Shergill U., O Hara S. P. et al. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver // *Hepatology*. 2010. Vol. 52. N 2. P. 590–601.
13. Jeong W. I., Park O., Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. N 1. P. 248–258.
14. Machida K., Tsukamoto H., Mkrtychyan H., Duan L. et al. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. N 5. P. 1548–1553.
15. McMullen M. R., Pritchard M. T., Wang Q., Millward C. A. et al. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. N 7. P. 2066–2076.
16. Mello T., Ceni E., Surrenti C., Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde // *Mol. Aspects Med.* 2008. Vol. 29. N 1–2. P. 17–21.
17. Michalopoulos G. K. Liver regeneration // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213. N 2. P. 286–300.
18. Naveau S., Giraud V., Borotto E., Aubert A. et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. N 1. P. 108–111.
19. Purohit V., Brenner D. A. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium // *Hepatology*. 2006. Vol. 43. N 4. P. 872–878.
20. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. N 2. P. 638–644.
21. Rouault T. A. Hepatic iron overload in alcoholic liver disease: why does it occur and what is its role in pathogenesis? // *Alcohol*. 2003. Vol. 30. N 2. P. 103–106.
22. Saso K., Moehren G., Higashi K., Hoek J. B. Differential inhibition of epidermal growth factor signaling pathways in rat hepatocytes by long-term ethanol treatment // *Gastroenterology*. 1997. Vol. 112. N 6. P. 2073–2088.
23. Zhang T., Li Y., Lai J. P., Douglas S. D. et al. Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. N 1. P. 57–65. ■

Библиографическая ссылка:

Бакулин И. Г., Шаликиани Н. В. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015. № 12 (113). С. 7–13.

Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени

Л. Ю. Ильченко

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Цель статьи: анализ литературных данных об эффективности применения отечественного препарата адеметионина (Геитор) при алкогольной болезни печени (АБП).

Основные положения. В статье представлены основные эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты проблемы АБП, рассмотрены фармакологические эффекты адеметионина и продемонстрированы результаты применения препарата Геитор при АБП.

Заключение. По выраженности гепатопротекторного эффекта Геитор сопоставим с оригинальным препаратом адеметионина (Геитрал).
Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, S-адеметионин.

Russian Ademetionine Preparation: Ten-Year Experience of Using It in Alcoholic Liver Disease

L. Yu. Ilchenko

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Purpose of the Paper: To analyze literature data on the effectiveness of a Russian ademetionine preparation (Heptor) in patients with alcoholic liver disease (ALD).

Key Points: This paper outlines the main epidemiological, diagnostic and therapeutic issues related to ALD. The authors describe the pharmacological properties of ademetionine and the results of using Heptor in ALD.

Conclusion: Heptor's hepatoprotective effect is comparable to that of the original ademetionine medication (Heptral).

Keywords: alcoholic liver disease, alcoholic cirrhosis, S-ademetionine.

Алкоголь относят к лидирующим факторам риска плохого состояния здоровья и преждевременной смерти населения трудоспособного возраста (25–60 лет) от таких неинфекционных заболеваний, как злокачественные опухоли и болезни сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Прием в течение недели более 21 порции алкоголя (1 порция = 10 г этанола) у мужчин и более 14 порций — у женщин считается злоупотреблением алкоголем [23]. Являясь токсичным веществом, он оказывает прямое или косвенное отрицательное воздействие на многие органы и системы жизнеобеспечения человека и вызывает около 60 заболеваний. Проблемы, связанные с алкоголем, — это колоссальное социальное, медицинское и экономическое бремя для любой страны мира.

Высокие показатели заболеваемости и смертности от цирроза печени (ЦП), зарегистрированные в США и экономически развитых европейских странах, имеют прямую зависимость от уровня потребления алкоголя. Так, в США алкогольный ЦП занимает восьмое место среди всех причин преждевременной смерти и второе — в спектре причин летальных исходов в связи с заболеваниями органов пищеварения [21]. В европейских странах с высоким экономическим уровнем потребление алкоголя в больших дозах также приводит к развитию ЦП алкогольной этиологии, которому принадлежит девятое место в структуре факторов летальности [25].

В России в настоящее время (Росстат, 2013) насчитывается около 5 млн больных хроническим алкоголизмом, от употребления алкоголя сразу после его приема умирают 75 200 человек в год, а ежегодная летальность от причин, связанных с его употреблением, составляет около 500 тыс. случаев.

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) является прямой или косвенной причиной смерти 15% женщин и трети мужчин. Злоупотребление алкоголем сопровожда-

ется также повышенным риском несчастных случаев, травм, отравлений [4].

Несмотря на психическую и физическую зависимость от алкогольсодержащих напитков, поражение печени развивается в 12–20% случаев [10]. Течение соматической патологии, обусловленной ХАИ, усугубляется при наличии гепатотропной инфекции, вызванной HBV и HCV. Тяжелые поражения печени имеют преимущественно алкогольную этиологию. Значительно реже, по данным А. Н. Боброва и соавт. (2011), ЦП развивается в исходе хронической HBV-инфекции [4]. До 80% летальных исходов связаны с избыточным употреблением алкоголя и его токсичных суррогатов, приводящих к тяжелой соматической патологии (печеночная кома, острая сердечная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, инфекции и др.) [10].

По данным ВОЗ, в 2011 г. Россия была четвертой из 188 стран по потреблению алкоголя на душу населения (15,76 литра), уступив по этому показателю только Молдавии, Чехии и Венгрии. В Великобритании, Германии и Франции годовое потребление этанола на человека старше 15 лет составило 13,5 литра [27]. Каждый литр алкоголя, выпитого сверх «нормы» (согласно ВОЗ, допустимый объем абсолютного алкоголя, т. е. чистого этанола, равен 12 литрам в год против регламентированных ранее 8 литров), сокращает жизнь мужчин на 11 месяцев, женщин — на 4 месяца [13].

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее частых причин поражения печени и приводит к развитию алкогольной болезни печени (АБП). В клинической практике выделяют несколько нозологических форм АБП по МКБ-10: алкогольную жировую дистрофию печени (K70.0), алкогольный гепатит (острый или хронический) — АГ (K70.1), фиброз (K70.2) и алкогольный цирроз печени (K70.3). В отечественной литературе традиционно принято выделять острую

Ильченко Людмила Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

и хроническую форму АГ. Однако в последних рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, 2012) отмечена нецелесообразность применения термина «острый», поскольку АГ представляет собой обострение АБП, имеющей хроническое течение [24]. В настоящее время для определения лечебной тактики важным является выделение лишь двух форм АГ — тяжелой и нетяжелой.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Для выявления ХАИ при массовом обследовании используются хорошо известные в мире опросники GAGE и AUDIT. С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic, США) предложен индекс ANI — «алкоголь-не-алкоголь» [35]. В формулу для его расчета входят ИМТ, средний объем эритроцитов, соотношение активностей аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АСТ/АЛТ), пол. Калькулятор расчета ANI представлен на сайте клиники Мейо [35]. При положительном значении ANI с высокой вероятностью выставляется диагноз АБП.

Показатели, наиболее часто применяемые в клинической практике и научных лабораториях для выявления ХАИ, представлены в *таблице*.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Целью терапии АБП является предотвращение формирования фиброза и ЦП: ингибирование воспаления и фиброза в ткани печени, снижение активности процессов перекисного окисления липидов, выведение токсических метаболитов, уменьшение эндотоксемии, улучшение функционального состояния печени и регенерации гепатоцитов, подавление аутоиммунных и иммунопатологических реакций [6, 9, 10, 24].

Кроме того, решение этих задач направлено на обеспечение выживаемости в случаях тяжелой формы АГ и на повышение качества и продолжительности жизни при развитии стеатогепатита и ЦП алкогольной этиологии. Существенное

значение приобретает также лечение ассоциированных с АБП состояний: хронического холецистита, панкреатита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др.

Основу лечения при АБП составляет полное прекращение приема алкоголя, которое эффективно на любой стадии заболелания. Именно этот фактор прежде всего определяет длительный позитивный прогноз у пациентов, переживших эпизод тяжелой формы АГ [12, 17, 24].

В многолетних исследованиях профессора А. И. Хазанова убедительно продемонстрирована взаимосвязь приема алкоголя, ЦП и исходов АБП. Было установлено трехкратное снижение летальности, связанной с ЦП, в период ограничения свободной продажи алкоголя в 1985–1989 гг. [19]. Эти данные позволили сделать вывод о том, что безопасных доз алкоголя не существует, а устранение причин и условий ХАИ — основа первичной профилактики ЦП, и особенно ЦП алкогольной этиологии [3, 16].

При АБП целесообразно назначение диеты, богатой белками (не менее 1,0–1,5 г/кг массы тела), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000 ккал/сут, 35–40 ккал/кг/сут), с достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислот), восполняющей дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов — магния, селена, цинка. Для восстановления нутритивного статуса предпочтителен энтеральный путь введения лекарственных средств и питательных смесей, поскольку он более экономичен, позволяет стабилизировать целостность слизистой оболочки ЖКТ, снизить риски бактериальной транслокации и инфекционных осложнений.

У больных с тяжелыми формами АГ при использовании кортикостероидов и пентоксифиллина достигается 50%-я выживаемость [24]. Однако на сегодня существует острая необходимость в разработке новых, более эффективных, медикаментозных средств лечения АБП, направленных на восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника, активацию неспецифического иммунитета в печени, ингибиторов апоптоза, некроза и дистрофии гепатоцитов [28, 30, 33].

В связи с ограниченностью специфических средств и их недостаточной эффективностью особое значение приобретает вторичная профилактика АБП, направленная на прекращение прогрессирования хронического поражения печени, развития цирроза и его осложнений [3, 16]. В российской клинической практике ведения АБП нашли применение различные метаболитические препараты, относенные к группе гепатопротекторов, с которыми связывают возможность уменьшать образование высокоактивных повреждающих соединений и воспаление, подавлять фиброгенез, стимулировать регенерацию гепатоцитов и др. Их список уже превышает 40 наименований. Однако большая часть этих средств не имеет подтверждения эффективности и безопасности результатами рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. В то же время многие из них представляют собой биологически активные добавки или средства растительного происхождения. Для разрешения их применения не требуется тщательно спланированных клинических исследований, в связи с чем их эффективность и безопасность изучались в основном в экспериментальных условиях.

Среди гепатопротекторов с доказанной эффективностью при АБП одно из первых мест занимает адеметионин. В настоящее время получены сведения о повышении выживаемости больных компенсированным и субкомпенсированным ЦП при его применении [20].

Таблица

Лабораторные маркеры хронического злоупотребления алкоголем

| Показатели | Встречаемость, % |
|---|------------------|
| Макроцитарная анемия | 50–60 |
| Нейтрофильный лейкоцитоз | 40–60 |
| Рост активности гамма-глутамил-транспептидазы | 70–80 |
| АСТ/АЛТ 1,5–2 | 60–70 |
| Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови | 30–40 |
| Выявление безуглеводистого трансферрина (десиалотрансферрина) | 70–90 |
| Выявление ацетальдегидмодифицированного гемоглобина | 70–80 |
| Увеличение содержания иммуноглобулина А | 60–70 |
| Выявление этилглюкуронида в биологических субстратах | более 90 |

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) образуется в печени из метионина и аденозина при помощи фермента метионаденозилтрансферазы. Адеметионин обнаруживается во всех живых клетках и играет центральную роль в клеточных реакциях. Химическая структура адеметионина впервые была описана в 1952 г. В странах Европы в качестве коммерческого препарата он доступен с 1975 г. и сначала использовался для терапии артритов и депрессии.

Адеметионин имеет ключевое значение в обмене по трем метаболическим направлениям [11, 34]. Это *трансметилирование* — биосинтез фосфолипидов, определяющих состояние клеточной мембраны; *транссульфуривание* — синтез глутатиона, таурина, сульфатов, играющих основную роль в выполнении антиоксидантной функции, и *аминопропилирование*, необходимое для образования путресцина, спермина, которые важны для формирования рибосом, осуществления регенерации гепатоцитов.

Адеметионин является предшественником глутатиона, участвующего во всех механизмах клеточной защиты, и основным донатором метильной группы. Низкие уровни глутатиона, в свою очередь, ведут к снижению защиты от окислительного стресса, увеличивающего синтез провоспалительных цитокинов и, таким образом, усугубляющего поражение печени. Наряду с этим при хронических заболеваниях печени также угнетается синтез адеметионина, что может усилить повреждение гепатоцитов.

В экспериментальных работах на животных адеметионин продемонстрировал способность модулировать баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, ингибировать апоптоз в нормальных гепатоцитах и индуцировать его в линиях раковых клеток. На этом основании было предложено применять адеметионин в качестве терапевтического средства при различной патологии печени с целью снижения накопления и ослабления отрицательного воздействия токсических метаболитов на печень, стабилизации вязкости клеточных мембран, повышения активности связанных с ними ферментов, предотвращения внутрипеченочного канцерогенеза. Эффективность адеметионина показана не только *in vitro* или в экспериментальных моделях на лабораторных животных [26, 29], но и в ходе клинических исследований у пациентов с поражениями печени [20, 32].

Адеметионин занимает особое место в комплексном лечении пациентов с АБП. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида как продукта метаболизма этанола тесно связан с метаболизмом адеметионина. Препарат восполняет дефицит эндогенного адеметионина, стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени (месте образования) и мозге (основном месте потребления) — главных органах-мишенях, которые поражаются при АБП.

Так, J. M. Mato и соавт. в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с алкогольным ЦП, принимавших в течение 2 лет адеметионин (1200 мг/сут), получили статистически значимое снижение смертности от причин, связанных с поражением печени, в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо (29% vs 12%; $p = 0,025$). При этом число пациентов, прекративших и продолживших употреблять алкоголь, в обеих группах было сопоставимым [31].

Нарушения процесса адеметионинзависимого метилирования могут вызвать метаболические и структурные

изменения, способные иметь серьезные функциональные последствия для ЦНС. Кроме того, в результате аминопропилирования, в котором участвует адеметионин, синтезируются полиамины, представляющие собой важные метаболиты для регенерации нервов. Адеметионин обладает антинейротоксическими свойствами и, проникая через гематоэнцефалический барьер, способствует улучшению функции рецепторного аппарата нейронов, а также стабилизации миелиновой оболочки и росту активности фосфалинергических и серотонинергических систем. Сочетание гепатопротективных и антидепрессантных свойств позволяет эффективно применять его при депрессивных расстройствах [22].

Глутатион, синтезируемый из цистеина, источником которого является адеметионин, в качестве одной из ферментных систем печени участвует в метаболизме лекарственных веществ, обмене тиосульфида, хранении и переносе цистеина, конъюгации и нейтрализации реактивных электрофильных метаболитов при биотрансформации ксенобиотиков. Напротив, нарушение транссульфуривания приводит к дефициту глутатиона, что снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ. В связи с этим целесообразным является использование адеметионина при лекарственно индуцированных поражениях печени, связанных с токсическим действием метаболитов, а также при дефиците глутатиона, возникающем в случаях токсического поражения печени [20, 32].

Для получения быстрого «гепатотропного» эффекта первоначально рекомендуется парентеральное введение препарата в насыщающей дозе (не менее 800 мг/сут в течение 10–14 дней), в последующем — длительный прием *per os* (1600 мг/сут). Поступление в организм избыточного количества метионина с пищей не оказывает терапевтического воздействия, но обладает токсическим влиянием у пациентов с ЦП.

ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АДЕМЕТИОНИНА (ГЕПТОР) ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами АБП применяется отечественный препарат адеметионина Гептор (ЗАО «Верофарм»).

В ЦНИИ гастроэнтерологии (г. Москва) было проведено первое открытое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Гептор (второй этап терапии: 1600 мг/сут *per os* 18 дней) у пациентов с АБП. На первом этапе терапии пациенты получали оригинальное лекарственное средство — Гептрал внутривенно капельно (800 мг/сут 10 дней). После завершения курса терапии, составившего 4 недели, получены уменьшение клинических проявлений и снижение показателей биохимической активности, значения которых практически приблизились к нормальным. Гептор и Гептрал имели сходный профиль безопасности. Нежелательные явления (НЯ) — единичные случаи головной боли и невыраженной тошноты после приема Гептора — не требовали снижения дозы или отмены препарата. Частота НЯ, зарегистрированных при использовании Гептора, не отличалась от таковой при терапии Гептралом. Хорошая переносимость позволяла рекомендовать его повторные курсы [6, 11].

В 2012 г. на базе трех клинических центров проводилось открытое сравнительное рандомизированное исследование

(IV фаза) эффективности и безопасности препарата Гептор (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия) и препарата Гептрал (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; Abbott/Hospira S.p.A., Италия) у больных АБП. В исследовании приняли участие 84 пациента с АБП на стадии алкогольного стеатогепатита и ЦП (класс А–В по Чайлду — Пью; дискриминантная функция Маддрейменее32), которые были рандомизированы в две группы. В течение 14 дней первая группа больных получала Гептор (800 мг/сут внутривенно капельно), а вторая группа — Гептрал (800 мг/сут внутривенно капельно).

В качестве критериев эффективности лечения изучали динамику выраженности клинических проявлений, а также депрессии по шкале Бека; проводили мониторинг функционального состояния печени по изменению основных биохимических показателей: активности АЛТ, АСТ, ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержания билирубина и протромбинового индекса (ПИ). В процессе исследования оценивали профиль безопасности и фиксировали все НЯ.

После завершения курса терапии АБП в группе больных, получавших Гептор, и в группе больных, лечившихся Гептралом, выявлено статистически значимое снижение выраженности и частоты патологических клинических симптомов. В обеих группах достоверно улучшилось общее состояние пациентов, снизилась интенсивность желтушности кожи и склер, а также уменьшились или исчезли диспепсические проявления (чувство тяжести в правом подреберье, боли в верхней половине живота, метеоризм, анорексия, тошнота).

У пациентов обеих групп отмечено статистически значимое снижение уровней лабораторных показателей в динамике (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина) и повышение изначально сниженного ПИ. Причем более чем в 40% случаев зарегистрировано уменьшение активности ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) (рис. 1).

Кроме того, в результате проведенного лечения АБП у пациентов обеих групп зарегистрировано достоверное снижение выраженности депрессии. При анализе шкалы Бека статистически значимое уменьшение показателей отмечено по всей выборке по пунктам 1, 4, 5, 8, 10–13, 15–18, 21, а также по общей сумме баллов (рис. 2). В течение 14-дневного курса внутривенных инфузий Гептора и Гептрала в дозе 800 мг/сут не было зарегистрировано ни одного случая НЯ, у обоих препаратов отмечен хороший профиль безопасности.

Таким образом, результаты статистического анализа показали наличие выраженных гепатопротективного и антидепрессивного механизмов у отечественного препарата гептор, сопоставимых по эффективности с аналогичными механизмами Гептрала. Проведенное исследование продемонстрировало эквивалентность отечественного адеметионина (Гептор) оригинальному препарату адеметионина (Гептрал).

В ряде исследований проводился анализ качества жизни больных АБП. Так, Е. И. Ткаченко и соавт. (2008) оценивали качество жизни у пациентов с алкогольным стеатогепатитом, получавших лечение препаратом Гептор, с помощью анкеты SF-36 [18]. Анализ выявил улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: рост уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома. Повысился уровень ролевого функцио-

Рис. 1. Динамика биохимических показателей крови.

* $P < 0,02$.
** $P < 0,001$.

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза

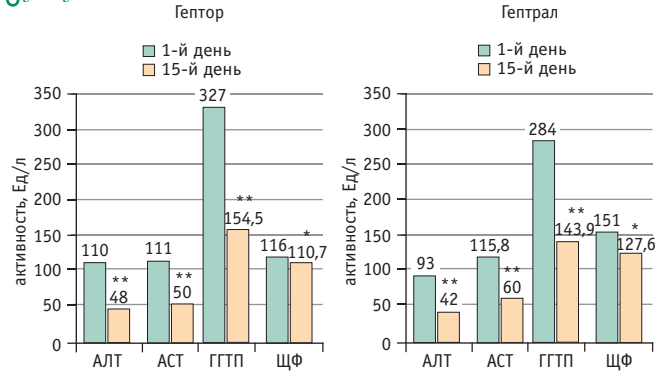
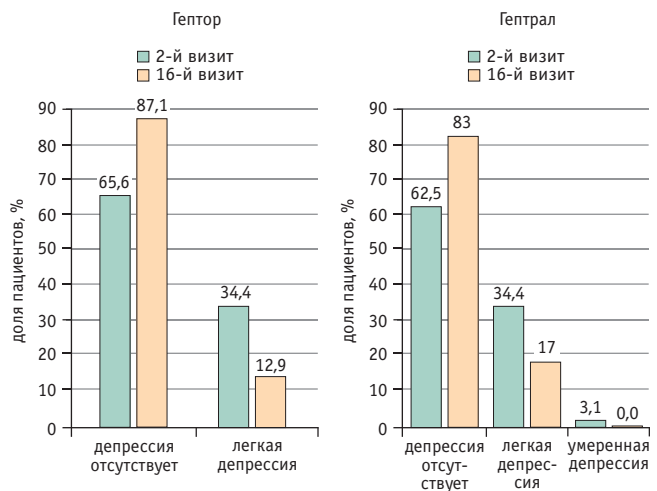


Рис. 2. Динамика уровня депрессии по шкале Бека.

Примечание. Сравнение эффективности лечения в группах исследования проведено при помощи критерия χ^2 . Для второго визита $p = 0,058$, для 16-го визита $p = 0,195$



нирования, обусловленного физическим состоянием, и, соответственно, улучшилось общее состояние здоровья. Кроме того, была получена положительная динамика по шкалам, характеризующим психологический компонент здоровья: возросли показатели жизненной активности, социального и ролевого функционирования, психического здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гептор обладает уникальными поливалентными свойствами: гепатотропностью с антиоксидантным эффектом в сочетании с антидепрессивной активностью, антиоксидантным воздействием (благодаря повышению содержания глутатиона в гепатоцитах), — а также хорошим профилем безопасности, что позволяет широко применять препарат в обеих его формах (пероральной и парентеральной) в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени [5, 7, 8, 14, 15, 18], лекарственными [1] и токсическими поражениями печени [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д. Т., Моисеев С. В. Лекарственные поражения печени // *Фарматека*. 2011. № 17. С. 67–73.
2. Бабанина Н. В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение // *Лечащий врач*. 2013. № 2. С. 62–64.
3. Белякин С. А., Плюснин С. В., Бобров А. Н. Первичная и вторичная профилактика алкогольного цирроза печени // *Воен.-мед. журн.* 2013. № 3. С. 15–19.
4. Бобров А. Н., Белякин С. А., Плюснин С. В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2011. № 1. С. 76–81.
5. Брезгин А. Г., Бакулин И. Г. Тяжелый алкогольный гепатит у больных алкогольным циррозом печени // *Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2014. Т. 43. № 3. С. 8–15.
6. Винницкая Е. В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // *Фарматека*. 2007. № 13. С. 53–58.
7. Винницкая Е. В., Киселева А. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // *Эффектив. фармакотерапия. Спецвыпуск*. 2014. Т. 7. № 1. С. 18–24.
8. Голованова Е. В. Опыт применения отечественного гепатопротектора Гептор (адеметионин) у больных алкогольной болезнью печени // *Фарматека*. 2010. № 12. С. 94–99.
9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра, 2007. 160 с.
10. Ильченко Л. Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // *Лечащ. врач*. 2007. № 6. С. 14–19.
11. Ильченко Л. Ю., Винницкая Е. В. Пути метаболизма и применение Гептрала при хронических заболеваниях печени // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2002. Т. 2. № 2. С. 62–64.
12. Ильченко Л. Ю., Пожарицкая Е. И., Федоров И. Г., Косюра С. Д. и др. Влияние абстиненции на течение алкогольной болезни печени // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. № 5. Прил. 36. С. 77.
13. Немцов А. В. Алкогольная ситуация в России: Доклад по политике в области общественного здоровья № 2 // *Серия «Здоровье для всех — все для здоровья в России» / Под ред. А. К. Демина. Рос. ассоциация обществен. здоровья, Фонд «Здоровье и окружающая среда»*. М., 1995. 126 с.
14. Павлов А. И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре // *Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2013. Т. 41. № 4. С. 30–37.
15. Павлов А. И., Белякин С. А. Алкогольная болезнь печени: возможности диагностики, лечения и реабилитации в многопрофильном стационаре // *Воен.-мед. журн.* 2014. Т. 335. № 3. С. 39–46.
16. Плюснин С. В., Ивашкин В. Т., Бобров А. Н., Белякин С. А. и др. Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 3. С. 42–48.
17. Сторожаков Г. И., Пожарицкая Е. И., Федоров И. Г., Косюра С. Д. и др. Влияние абстиненции на течение и исход алкогольного гепатита тяжелого течения // *Лечеб. дело*. 2011. № 1. С. 105–114.
18. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Скворцова Т. Э. Клинические возможности препарата адеметионина Гептор в лечении больных с алкогольной болезнью печени // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 106–112.
19. Хазанов А. И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 1998. Т. 8. № 2. С. 50–60.
20. Anstee Q. M., Day C. P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. N 5. P. 1097–1109.
21. Asrani S. K., Kamath P. S., Pedersen R., St. Sauver J. et al. Liver related mortality in the US is underestimated // *Hepatol.* 2010. Vol. 52. P. 408A.
22. Bressa G. M. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1994. N 154. P. 7–14.
23. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatology*. 2012. Vol. 55. N 6. P. 2005–2023.
24. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. N 2. P. 399–420.
25. European Detailed Mortality Database. URL: <http://date.euro.who.int/dmdb> (дата обращения — 09.07.2015).
26. Garcia-Ruiz C., Morales A., Ballesta A., Rodés J. et al. Effect of chronic ethanol feeding on glutathione and functional integrity of mitochondria in periportal and perivenous rat hepatocytes // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. N 1. P. 193–201.
27. Global Status Report on Alcohol and Health 2014. URL: <http://www.who.int> (дата обращения — 09.07.2015).
28. Hartmann P., Seebauer C. T., Schnabl B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015. Vol. 39. N 5. P. 763–775.
29. Lieber C. S. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings // *Alcohol*. 2002. Vol. 27. N 3. P. 173–177.
30. Louvet A., Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12. N 4. P. 231–242.
31. Mato J. M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. N 6. P. 1081–1089.
32. Mato J. M., Martínez-Chantar M. L., Lu S. C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease // *Ann. Hepatol.* 2013. Vol. 12. N 2. P. 183–189.
33. Singal A. K., Kamath P. S., Gores G. J., Shah V. H. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 4. P. 555–564.
34. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 83. Suppl. 5A. P. S35–42.
35. URL: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/may-omodel10.html> (дата обращения — 04.07.2015). ■

Библиографическая ссылка:

Ильченко Л. Ю. Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015. № 12 (113). С. 14–18.

Метастаз беспигментной меланомы кожи в тонкую кишку. Клинический случай

М. В. Кирова, П. Л. Щербаков, С. Г. Хомерики, Н. В. Орлова, К. С. Титов, М. В. Павлов

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель статьи: представить случай множественных метастазов беспигментной меланомы в желудочно-кишечный тракт и обратить внимание на трудности диагностики беспигментной меланомы.

Основные положения. В статье представлено клиническое наблюдение 44-летней женщины, страдающей метастатической меланомой кожи спины с поражением тонкой кишки. Показаны трудности диагностики беспигментной метастатической меланомы или меланомы, содержащей мало пигмента, когда постановка правильного диагноза зависит от тщательного гистологического исследования и использования иммуногистохимических методик.

Ключевые слова: беспигментная меланома, метастазы, тонкая кишка.

Small-Intestine Metastases of Amelanotic Melanoma: Clinical Case

M. V. Kirova, P. L. Shcherbakov, S. G. Khomeriki, N. V. Orlova, K. S. Titov, M. V. Pavlov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Purpose of the Paper: To describe a case of multiple gastrointestinal metastases from amelanotic melanoma and to focus on the challenges in diagnosing amelanotic melanoma.

Key Points: This paper includes a clinical follow-up report on a 44-year-old woman who has metastatic melanoma of the back, with small-intestine involvement. The authors take a look at the challenges in diagnosing amelanotic metastatic melanoma and melanoma that produces little pigment. In such cases, accurate diagnosis requires a detailed histological analysis and immunohistochemistry.

Keywords: amelanotic melanoma, metastases, small intestine.

Меланома — одна из самых агрессивных форм злокачественных опухолей у человека, отличающаяся быстрым ростом и высоким потенциалом метастазирования. В большинстве случаев (90%) первичной локализацией меланомы является кожа. Второе место по частоте ее возникновения занимают органы зрения. Реже меланома поражает слизистые оболочки и мягкие мозговые оболочки головного и спинного мозга.

В структуре опухолевых заболеваний кожи частота меланомы составляет 3–5%, однако именно она является главной причиной смерти до 80% онкологических больных данной категории [2, 3]. Это связано с характерным для меланомы ранним и обширным метастазированием, что ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, при выявлении метастазов пятилетняя выживаемость составляет всего лишь 5% [14], летальность — около 95% [4]. Отдаленные метастазы выявляют в любые сроки после обнаружения первичной опухоли и проведенного лечения. Иногда разрыв между выявлением первичного очага и генерализацией процесса достигает 10–20 лет [2]. Отдаленные метастазы в первые 5 лет после операции обнаруживают у 88% больных [7]. При гематогенной диссеминации метастазы меланомы локализуются преимущественно в легких, печени, головном мозге, реже в сердце, органах ЖКТ, надпочечниках и селезенке.

Метастазы меланомы кожи в кишечную трубку — довольно редкая эндоскопическая находка, преимущественно локализуемая в прямой или тонкой кишке. В прямой кишке

меланома чаще располагается в ампулярной части и имеет форму полипа на ножке с мягкой консистенцией и легко изъязвляющейся поверхностью.

В тонкой кишке опухоль может быть как единичной, так и множественной — в виде диффузной инфильтрации стенки кишки, внутрипросветных опухолей или интрамурального поражения. Окраска опухоли широко варьирует: при эктопической локализации меланома не имеет характерной макроскопической картины и может содержать совсем мало пигмента или не содержать его вовсе (беспигментная, или ахроматическая, меланома).

Метастазирование меланомы в тонкую кишку прижизненно удается выявить лишь у 1–4% пациентов, тогда как по данным аутопсий частота обнаружения метастазов в тонкой кишке составляет до 60% [5, 11, 15]. Трудности диагностики не ограничиваются сложностями выявления метастатических поражений кишечника. У 30% больных с диагностированной меланомой тонкой кишки не удается обнаружить первичную опухоль кожи или органа зрения. В литературе имеются описания случаев диагностики первичной меланомы тонкой кишки [8, 10, 12], однако большинство ученых склонны считать такие случаи спорными и связанными с метастазированием меланомы кожи без выявленного первичного очага. Так, в наблюдении V. Sciasca и соавт. описывается случай выявления первичного очага кожной меланомы спустя 15 лет после обнаружения метастатической меланомы тонкой кишки [13]. Необнаружение первичной опухоли

Кирова Марина Владимировна — к. м. н., научный сотрудник отдела эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Орлова Наталья Викторовна — к. м. н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: yu.orlova@mknc.ru

Павлов Михаил Владимирович — врач-рентгенолог ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Титов Константин Сергеевич — д. м. н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Хомерики Сергей Германович — д. м. н., заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Щербаков Петр Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: p.sherbakov@mknc.ru

у части больных объясняется тем, что при появлении первых метастазов она не только перестает расти, но и подвергается иногда под влиянием иммунной системы обратному развитию вплоть до полной регрессии. Кроме того, первичная меланома кожи может быть удалена многими годами ранее.

Клиническая симптоматика меланомы тонкой кишки неспецифична. Больных могут беспокоить тошнота, рвота, абдоминальные боли, анемия и потеря веса [11]. Течение заболевания нередко осложняют кишечные кровотечения, перфорация, механическая кишечная непроходимость и инвагинация [1]. В структуре причин тонкокишечной непроходимости метастазы меланомы составляют не более 0,02% [9]. Основным методом лечения метастазов меланомы в тонкую кишку является хирургический, однако он, как и лекарственная терапия, зачастую оказывается лишь паллиативным.

С учетом редкости клинически выявленного метастатического поражения тонкой кишки, а также трудностей диагностики и лечения данного состояния представляет интерес не только проблема в целом, но и каждый клинический случай в отдельности.

Цель статьи: представить случай множественных метастазов беспигментной меланомы в ЖКТ и обратить внимание на трудности диагностики беспигментной меланомы.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная В., 44 лет, поступила в Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) 10.09.2014 с жалобами на периодические распирающие боли в животе, повышенное газообразование, жидкий стул без патологических примесей до 5 раз в сутки, снижение массы тела на 12 кг за последние 1,5 года.

Из анамнеза известно, что в 2008 г. диагностирована и удалена меланома кожи спины. В 2012 г. впервые отмечено появление схваткообразных болей в животе, купировавшихся самостоятельно. При обследовании выявлено снижение гемоглобина до 60 г/л. С этого времени больную периодически по 1–2 недели беспокоили распирающие и схваткообразные боли в животе, иногда сопровождавшиеся рвотой и жидким стулом. Периоды ухудшения состояния сменялись периодами нормализации самочувствия. При обследовании в 2013 г. по данным КТ органов брюшной полости заподозрена лимфома двенадцатиперстной кишки, а также нисходящего отдела ободочной кишки с переходом на сигмовидную кишку; в корне брыжейки тонкой кишки визуализированы множественные увеличенные лимфатические узлы; в 7-м сегменте печени определялось образование пониженной плотности 16 мм в диаметре, расцененное как гемангиома либо участок жировой дистрофии. В июле 2013 г. больная находилась на стационарном лечении в Центральной клинической больнице Управления делами Президента РФ с диагнозом: метастазы меланомы кожи спины в лимфатические узлы брюшной полости и малого таза. Была рекомендована и в последующем проведена иммунотерапия ИФН- α -2а (Роферон) в течение года. В сентябре 2014 г. больная поступила в МКНЦ для динамического обследования и лечения.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Пациентка нормостенического телосложения, пониженного питания. Рост — 171 см, вес — 57 кг, ИМТ — 19. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, эластичные, безболезненные. При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность в околопупочной области и в эпигастрии. АД — 120/70 мм рт. ст., ЧСС — 98 уд/мин.

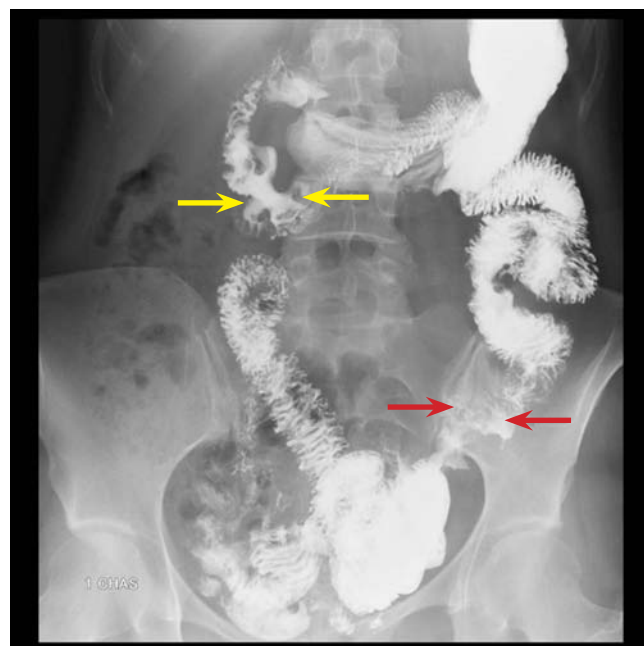
В общеклиническом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 85 г/л. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня сывороточного железа до 1,6 мкмоль/л, общего белка до 49,1 г/л, альбумина до 27,6 г/л. Анализ кала на скрытую кровь — положительный.

При проведении рентгенологического исследования пищевода, желудка и тонкой кишки были выявлены следующие изменения (рис. 1): в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки с незначительным переходом на нижний горизонтальный отдел определялось стойкое неравномерное сужение просвета до 8 мм протяженностью до 45 мм без рельефа; на этом фоне визуализировались два округлых дефекта наполнения с четкими ровными контурами размерами 13 × 7 мм и 7 × 5 мм. На расстоянии 180 мм от связки Трейца — участок стойкого сужения по типу «яблочного огрызка» протяженностью 45 мм с уменьшением просвета до 3 мм, проксимальнее данного участка на протяжении 40 мм контуры кишки неровные, с множественными дефектами наполнения неправильной формы, перистальтика на данном участке не прослеживалась. В остальных отделах тонкой кишки ширина просвета обычная, складки слизистой не утолщены. Рентгенологическая картина была расценена как более соответствующая лимфоме тонкой кишки.

При проведении ЭГДС в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки по всем стенкам визуализированы опухолевидные разрастания с бугристой поверхностью бледно-розового цвета, местами с глубокими изъязвлениями, покрытыми фибрином. Просвет кишки в области опухоли сужен, деформирован, однако свободно проходим для аппарата. При инструментальной пальпации опухоль мягкой консистенции, контактная кровоточивость не определялась. Взята множественная биопсия. Заключение эндоскопического исследования: опухоль нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки.

Рис. 1. Рентгенограмма тонкой кишки больной В., 44 лет. Фото авторов.

Примечание. Желтыми стрелками отмечен пораженный участок двенадцатиперстной кишки, красными стрелками — пораженный участок тощей кишки



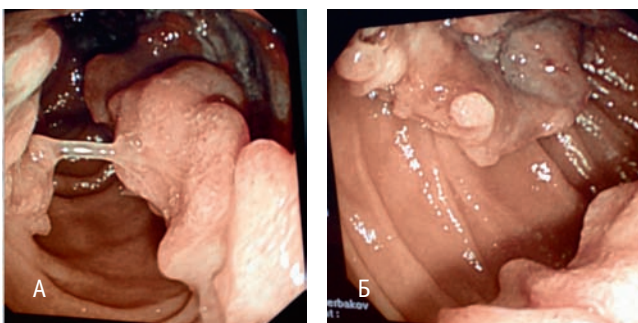
цатиперстной кишки, предположительно метастаз меланомы (рис. 2).

Гистологическое исследование материалов прицельной биопсии выявило фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с участками разрастания злокачественной веретеноклеточной и эпителиоидноклеточной опухоли с полиморфными ядрами и участками изъязвлений. На части срезов визуализированы опухолевые клетки с бурым пигментом в цитоплазме (рис. 3). Для верификации гистогенеза опухоли рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования. Результаты этого исследования доказали, что иммунофенотип опухоли соответствует меланоме: в опухолевых клетках определялась экспрессия виментина, S100-протеина, HMB-45, мелана А, тирозиназы, CD117, ядерная экспрессия Mitf. В опухолевых клетках не определялась экспрессия панцитокератина и общего лейкоцитарного антигена.

При проведении колоноскопии органической патологии со стороны толстой кишки выявлено не было. Больной была проведена мультиспиральная КТ органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 4). В 7-м сегменте печени подкапсульно визуализирован очаг пониженной плотности 9 мм в диаметре, накапливавший контрастное вещество в позднюю и отсроченную фазу, подозрительный на очаг вторичной природы. При введении контрастного вещества *per os* определялись утолщенные до 22 мм за счет подслизистого слоя стенки двенадцатиперстной кишки в нисходящем и нижнегоризонтальном отделах, где контурировались множественные округлые и полигональные образования пониженной плотности размерами до 20 мм. Просвет двенадцатиперстной кишки сужен, деформирован. Аналогичные изменения отмечались в стенке тощей кишки (на расстоянии 60 мм от связки Трейца) протяженностью 125 мм. Ранее определявшиеся аналогичные изменения в стенке нисходящей и сигмовидной кишки не выражены. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства увеличены: мезентериальные, парааортальные и паракавальные — множественные до 10 × 16 мм. Брыжейка тонкой кишки повышенной плотности, неоднородной структуры.

Больная была выписана с диагнозом: Меланомы кожи спины. Состояние после хирургического лечения (иссечение опухоли) в 2008 г. Прогрессирование в 2013 г.: метастазы во внутрибрюшинные и забрюшинные лимфоузлы. Иммунотерапия Рофероном с июля 2013 по июль 2014 г. Прогрессирование: метастазы в тонкую кишку, печень, внутрибрюшные и забрюшинные лимфоузлы.

Рис. 2. Эндоскопическая картина беспиgmentной метастатической меланомы двенадцатиперстной кишки больной В., 44 лет. Фото авторов



Рекомендованы проведение химиотерапии дакарбазином с оценкой эффекта после трех курсов с помощью КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением и наблюдение онколога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопический диагноз меланомы тонкой и толстой кишки не вызывает сложностей при выявлении опухоли, содержащей пигмент меланин. Особенностью представленного клинического случая является беспиgmentный характер

Рис. 3. Слизистая оболочка тонкой кишки с участками разрастания опухоли (А). Бурый пигмент в цитоплазме части опухолевых клеток (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Фото авторов

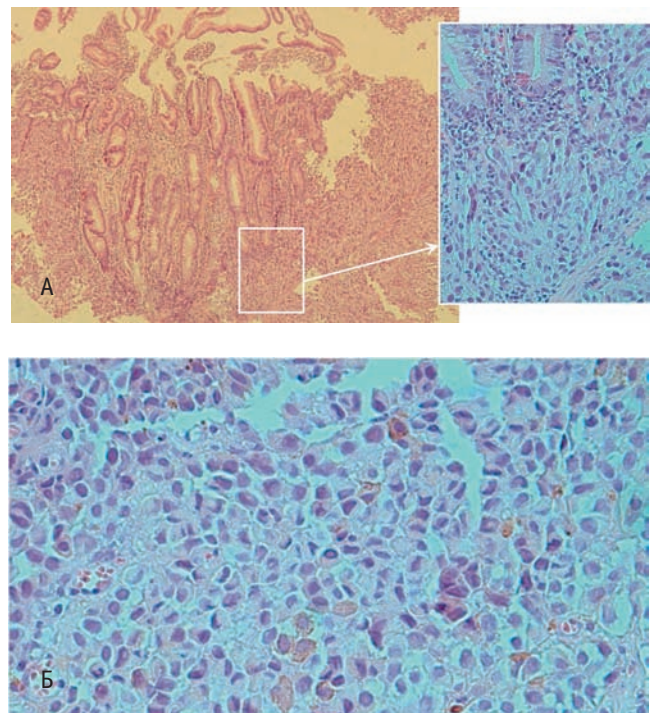
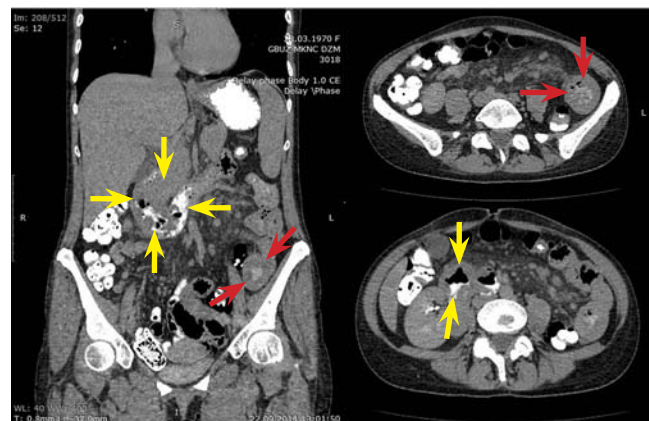


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов брюшной полости больной В., 44 лет. Фото авторов.

Примечание. Желтыми стрелками отмечены патологические изменения двенадцатиперстной кишки, красными стрелками — патологические изменения тощей кишки



опухоли двенадцатиперстной кишки. В наблюдении Н. Li и соавт. аналогичная опухоль была первоначально расценена как лимфома тонкой кишки [12]. Таким образом, выявление беспигментной опухоли приводит к возникновению дифференциально-диагностического ряда, состоящего из лимфомы, аденокарциномы, нейроэндокринных опухолей, лейомиосаркомы и гастроинтестинальных стромальных опухолей [6].


Иммуногистохимическое исследование позволяет обнаружить специфические маркеры меланомы, такие как HMB-45, мелан А, S100-протеин. У нашей пациентки была выявлена экспрессия всех перечисленных маркеров. HMB-45 — маркер меланосом (меланинсодержащих гранул), важный в диагностике меланом, в том числе беспигментных. Мелан А — меланоцитарный маркер, экспрессирующийся во всех нормальных меланоцитах. Частота его экспрессии при злокачественных меланомах (как первичных кожных, так и меланомах другой локализации) достигает 100%. S100-протеин является маркером клеток нейроэктодермального происхождения, в том числе меланом. В представленном клиническом случае иммуногистохимическое исследование

выявило экспрессию и других маркеров меланомы: виментина (белок, являющийся маркером мезодермальных тканей), тирозиназы (фермент, катализирующий синтез меланина), CD117 (маркер гастроинтестинальных стромальных опухолей). В опухолевых клетках не определялась экспрессия панцитокератина и общего лейкоцитарного антигена, что позволяло исключить диагнозы лимфомы и аденокарциномы. Таким образом, иммуногистохимическое исследование является решающим в постановке диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример показывает сложность прижизненной диагностики метастазов меланомы кожи. Для своевременной постановки правильного диагноза необходимо использовать весь арсенал диагностических методик и методы объективного обследования и начинать с общего осмотра больного на предмет наличия первичной меланомы. Раннее подозрение на метастазы меланомы, своевременная и правильная диагностика позволяют более эффективно проводить хирургическое лечение, повышая тем самым качество жизни больных и сроки их выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов Е. Е., Пугаев А. В., Мельников П. В., Алекперов С. Ф. и др. Инвагинационная тонкокишечная непроходимость, обусловленная метастазами меланомы в тонкую кишку // *Хирургия*. 2013. № 1. С. 83–87.
2. Сдвижков А. М., Васильева И. Д., Ядыков О. А. Заболеваемость, смертность и наблюдаемая выживаемость больных меланомой кожи в Москве // *Тезисы докладов VII Московской ассамблеи «Здоровье столицы»*. М., 2008. С. 240.
3. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. *Дерматология по Тому Фицпатрику. Атлас-справочник*. М.: Практика, 2007. 1248 с.
4. Atkins M. B., Lotze M. T., Dutcher J. P., Fisher R. I. et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. N 7. P. 2105–2116.
5. Blecker D., Abraham S., Furth E. E., Kochman M. L. Melanoma in the gastrointestinal tract // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. N 12. P. 3427–3433.
6. Gabali A. M., Priebe P., Ganesan S. Primary melanoma of small intestine masquerading as gastrointestinal stromal tumor: a case report and literature review // *Am. Surg.* 2008. Vol. 74. N 4. P. 318–321.
7. Guraya S. Y., Naami M., Al Tuwajri T., Arafah M. M. Malignant melanoma of the small bowel with unknown primary: a case report // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2007. Vol. 19. N 1. P. 63–65.
8. Houissa F., Bouzaidi S., Mouelhi L., Ben Rejeb M. et al. Diffuse primary malignant melanoma of the upper gastrointestinal tract // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2010. Vol. 34. N 1. P. 85–87.
9. Huang W. S., Changchien C. S., Lu S. N. Adult intussusception: a 12-year experience, with emphasis on etiology and analysis of risk factors // *Chang Gung Med. J.* 2000. Vol. 23. N 5. P. 284–290.
10. Korkolis D. P., Apostolaki K., Gontikakis E., Plataniotis G. D. et al. Primary malignant melanoma of the duodenum: aggressive management and long-term survival of an unusual oncologic entity // *South Med. J.* 2008. Vol. 101. N 8. P. 836–839.
11. Krüger S., Noack F., Blöchle C., Feller A. C. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature // *Tumori*. 2005. Vol. 91. N 1. P. 73–76.
12. Li H., Fan Q., Wang Z., Xu H. et al. Primary malignant melanoma of the duodenum without visible melanin pigment: a mimicker of lymphoma or carcinoma // *Diagn. Pathol.* 2012. N 7. P. 74.
13. Sciacca V., Ciorra A. A., Di Fonzo C., Rossi R. et al. Long-term survival of metastatic melanoma to the ileum with evidence of primary cutaneous disease after 15 years of follow-up: a case report // *Tumori*. 2010. Vol. 96. N 4. P. 640–643.
14. Tsao H., Atkins M. B., Sober A. J. Management of cutaneous melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. N 10. P. 998–1012.
15. Wysocki W. M., Komorowski A. L., Darasz Z. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma: report of a case // *Surg. Today*. 2004. Vol. 34. N 6. P. 542–546. 

Библиографическая ссылка:

Кирова М. В., Щербатов П. Л., Хомерики С. Г., Орлова Н. В. и др. Метастаз беспигментной меланомы кожи в тонкую кишку. Клинический случай // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015. № 12 (113). С. 19–22.

Коррекция дефицита нутритивного статуса у пациентов с осложненными формами острого панкреатита

И. З. Китиашвили^{1, 2}, В. Ю. Киреев²

¹ Астраханский государственный медицинский университет

² Медико-санитарная часть, г. Астрахань

Цель исследования: оптимизация тактики проведения нутриционной поддержки в комплексной терапии острого панкреатита.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 67 больных острым панкреатитом, рандомизированных на две группы: I группа — 33 пациента, которым проводилась нутриционная поддержка через 48 часов после оперативного вмешательства; II группа — 34 пациента, которым введение нутрицевтиков осуществлялось интраоперационно. Изучалась динамика соматометрических и лабораторных показателей (клинического, биохимического и электролитного состава сыворотки крови).

Результаты. У больных, которые, помимо основной комплексной терапии, получали интраоперационную нутриционную поддержку, снижение соматометрических, гематологических, биохимических и электролитных показателей было менее значительным, чем у пациентов, получавших нутриционную поддержку через 48 часов после оперативного вмешательства.

Заключение. Осуществление интраоперационной энтеральной нутриционной поддержки в комплексе лечения позволяет значительно быстрее нормализовать основные соматометрические, гематологические, биохимические и электролитные показатели у пациентов с острым панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, ранняя нутриционная поддержка, клиничко-лабораторный мониторинг.

Correcting Nutritional Deficiencies in Patients with Complicated Pancreatitis

I. Z. Kitiashvili^{1, 2}, V. Yu. Kireev²

¹ Astrakhan State Medical University

² Medical Unit, Astrakhan

Study Objective: To optimize an approach to providing nutritional support as part of a combination treatment for acute pancreatitis.

Materials and Methods: The study involved 67 patients with acute pancreatitis who were randomized into two groups. Group I included 33 patients who received nutritional support 48 hours post-surgery. Group II consisted of 34 patients who received nutraceutical medications during surgery. We studied the changes in somatometric and laboratory parameters (complete blood count, blood chemistry and serum electrolytes).

Results: In patients who received intraoperative nutritional support as an add-on to their combination background therapy, the reduction in electrolyte levels and somatometric, hematology, and blood-chemistry parameters was less significant than in patients who received nutritional support 48 hours post-surgery.

Conclusion: As part of a combination treatment, intraoperative enteral nutritional support leads to a significantly quicker normalization of electrolyte levels and the main somatometric, hematology, and blood-chemistry parameters and electrolyte levels in patients with acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, early nutritional support, clinical and laboratory monitoring.

Комплексная интенсивная терапия острого панкреатита остается одной из сложнейших задач современной медицины из-за высоких показателей летальности [1, 3]. Основные принципы интенсивной терапии включают подавление секреторной активности поджелудочной железы, антибактериальную терапию, нутриционную поддержку, адекватное хирургическое лечение с целью предотвращения развития гнойных осложнений [1–5].

Цель исследования: оптимизация тактики проведения нутриционной поддержки в комплексной терапии острого панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 67 пациентов с диагнозом «острый панкреатит», поступивших в хирургическое отделение клинической больницы НУЗ «Медико-санитарная часть» (г. Астрахань) в 2014–2015 гг. У всех больных имелись строгие показания к хирургическому лечению: неэффектив-

ность консервативной терапии, ферментативный перитонит, выявленный при проведении УЗИ и КТ брюшной полости, нарастание симптомов системного воспалительного ответа. Возраст пациентов составил от 48 до 72 лет (в среднем $59,3 \pm 2,9$ года). В экстренном порядке им выполняли лапароскопическую санацию и дренирование сальниковой сумки, холецистостомию.

В зависимости от варианта лечебной тактики больные были рандомизированы на две группы: I группа — 33 пациента, которые получали патогенетическое лечение с включением нутриционной поддержки в послеоперационном периоде, через 2 суток (48 часов) после оперативного вмешательства; II группа — 34 пациента, которым на фоне основной патогенетической и симптоматической терапии проводилось раннее (интраоперационное) введение нутрицевтиков. На этапе дренирования сальниковой сумки и перед выполнением холецистостомии для энтерального питания в желудок пациента под контролем ФГДС интраназально вводили тонкий

Киреев Вячеслав Юрьевич — врач анестезиолог-реаниматолог НУЗ МСЧ. 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 5. E-mail: 01sk@mail.ru

Китиашвили Ираклий Зурабович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО АстГМУ Минздрава России; заведующий службой экстренной медицинской помощи НУЗ МСЧ. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. E-mail: kitishvili@mail.ru

зонд. Интраоперационное питание осуществляли введением жидкого стерильного клинического питания «Нутризон Эдванст Диазон» по следующей схеме:

- в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода со скоростью 30 мл/ч в количестве 450–500 мл/сут;
- на 3-и сутки — 45–60 мл/ч в количестве 700–750 мл;
- на 4-е и 5-е сутки — 80–90 мл/ч в количестве 950–1000 мл/сут;
- на 6–9-е сутки — 125–150 мл/ч в количестве 1500–2000 мл/сут.

На 10-й день после операции удаляли зонд энтерального питания и переходили на сипинговый тип питания, в процессе которого пациенты принимали «Суппортан напиток» либо «Нутридринк» по 200 мл 3–4 раза в сутки до полного восстановления трофологического статуса. Соматометрические показатели и результаты лабораторных исследований (основные показатели клинического, биохимического и электролитного состава сыворотки крови) изучали при поступлении, на 5-е и 9-е сутки после оперативного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов I группы на фоне острого панкреатита постепенно развивались трофологические нарушения с изменением соматометрических показателей и результатов лабораторного анализа. Соматометрические нарушения заключались в уменьшении окружности мышц плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом и были более выраженными у пациентов I группы (табл. 1).

На 9-е сутки послеоперационного периода у всех пациентов определяли процент потери массы тела. Этот показатель у пациентов I и II групп существенно различался: потеря массы тела в диапазоне 5–10% в I группе отмечена у 25 (75,8%) человек, а в II-й группе — у 16 (47%).

Динамика лабораторных показателей. На 9-е сутки после операции у пациентов I группы наблюдалась отрицательная динамика гематологических показателей: количество эритроцитов уменьшилось на 7,04%, уровень гемоглобина — на 17,9%, показатель гематокрита снизился на 19,1% ($p < 0,05$ во всех случаях). Во II группе на 9-е сутки имело место увеличение количества эритроцитов на 4,7%, содержания гемоглобина на 6,2%, показатель гематокрита снизился на 10,5% ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 2).

Таблица 1

Динамика нутритивной недостаточности по основным соматометрическим показателям

| Показатели | I группа | | II группа | |
|--|-----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| | при поступлении | на 9-е сутки после операции | при поступлении | на 9-е сутки после операции |
| Окружность плеча, см (норма — 26–29) | 26,17 ± 0,35 | 22,70 ± 0,64 | 26,84 ± 0,28 | 26,02 ± 0,13 |
| Толщина кожно-жировой складки над трицепсом, мм (норма — 1,15–9,5) | 1,10 ± 0,03 | 1,05 ± 0,06 | 1,12 ± 0,05 | 1,14 ± 0,07 |

Динамика гематологических, биохимических и электролитных показателей сыворотки крови у обследованных больных

| Показатели | До операции | | 5-е сутки после операции | | 9-е сутки после операции | |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------|--------------------------|----------------|
| | I группа | II группа | I группа | II группа | I группа | II группа |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,26 ± 0,11 | 4,22 ± 0,07 | 4,05 ± 0,07 | 4,08 ± 0,06 | 3,96 ± 0,09* | 4,42 ± 0,07* |
| Гемоглобин, г/л | 150,24 ± 2,56 | 128,71 ± 2,15 | 124,70 ± 1,94 | 124,37 ± 1,83 | 123,38 ± 2,01* | 136,65 ± 2,32* |
| Гематокрит, % | 49,70 ± 0,82 | 48,23 ± 0,61 | 44,10 ± 0,80 | 40,64 ± 0,59 | 40,20 ± 0,81* | 43,18 ± 0,64* |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 21,72 ± 0,83 | 21,15 ± 1,07 | 18,80 ± 0,98 | 13,47 ± 0,76 | 12,22 ± 0,54* | 11,05 ± 0,76* |
| Общий белок, г/л | 72,34 ± 2,68 | 58,04 ± 3,16 | 51,12 ± 2,07* | 62,39 ± 2,05 | 57,41 ± 3,12* | 64,95 ± 4,07* |
| Альбумин, г/л | 37,93 ± 0,99 | 29,91 ± 0,85 | 29,08 ± 0,95* | 34,21 ± 0,67 | 32,31 ± 0,98* | 37,95 ± 1,10* |
| Мочевина, ммоль/л | 13,56 ± 0,29 | 11,48 ± 0,30 | 12,73 ± 0,33 | 9,12 ± 0,27 | 11,74 ± 0,24* | 8,18 ± 0,26* |
| Креатинин, мкмоль/л | 231,02 ± 0,07 | 201,07 ± 0,09 | 164,07 ± 0,02 | 121,14 ± 0,08 | 121,77 ± 0,03* | 98,79 ± 0,09* |
| Амилаза, Ед/л | 2134,00 ± 5,17 | 2014,00 ± 6,32 | 700,00 ± 5,31* | 500,00 ± 7,12 | 312,00 ± 3,87* | 215,00 ± 5,13 |
| Аспартатамино-трансфераза, Ед/л | 92,64 ± 8,60 | 98,31 ± 8,70 | 82,74 ± 10,20 | 80,49 ± 10,50 | 53,52 ± 2,10* | 46,17 ± 3,20* |
| Аланинамино-трансфераза, Ед/л | 98,36 ± 4,17 | 101,58 ± 7,26 | 81,78 ± 5,61 | 84,31 ± 8,19 | 54,15 ± 2,10* | 56,12 ± 3,10* |
| Na ⁺ , ммоль/л | 151,80 ± 3,07 | 149,76 ± 3,63 | 136,21 ± 2,93 | 136,92 ± 2,58 | 139,34 ± 2,98 | 140,15 ± 3,71 |
| K ⁺ , ммоль/л | 4,06 ± 0,37 | 4,85 ± 0,14 | 3,84 ± 0,28 | 3,78 ± 0,11 | 3,92 ± 0,24 | 3,67 ± 0,16 |
| Ca ²⁺ , ммоль/л | 1,12 ± 0,01 | 1,09 ± 0,01 | 0,98 ± 0,05* | 1,93 ± 0,05 | 1,02 ± 0,03* | 1,15 ± 0,02 |

* Отличие от исходного показателя статистически значимо (p < 0,05).

Количество лейкоцитов крови в исследуемых группах статистически значимо снизилось на 9-е сутки после операции: у пациентов II группы на 47,8%, а в I группе — на 43,7% (p < 0,05 для обеих групп).

В I группе на 5-е сутки уровень общего белка снизился на 29,3% (p < 0,05), на 9-е сутки он был на 20,6% меньше исходного показателя (p < 0,05), но увеличился на 12,3% по сравнению со таковым на 5-е сутки. Количество общего белка плазмы крови у пациентов II группы на 5-е сутки увеличилось на 7,5% (p > 0,05), к 9-м суткам — на 11,9% по сравнению с исходным уровнем (p < 0,05).

Уровень альбумина плазмы крови в I группе на 5-е сутки был на 23,3% ниже исходного значения, к 9-м суткам его снижение по сравнению с исходным значением составляло 14,8% (в обоих случаях p < 0,05). Во II группе к 5-м суткам уровень альбумина в плазме крови увеличился на 14,4% по сравнению с исходным значением (p > 0,05), к 9-м суткам — на 26,9% (p < 0,05).

Для выявления повреждающего действия эндотоксикоза у пациентов определяли активность АСТ и АЛТ. У больных II группы уровень АСТ на 5-е сутки был на 18,13% (p > 0,05), а к 9-м суткам на 53,03% ниже исходного (p < 0,05). У пациентов I группы к 5-м суткам происходило статистически незначимое снижение показателя на 10,7%, к 9-м суткам он снизился уже на 42,2% по сравнению с исходным (p < 0,05), но не достиг пределов физиологической нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Классификация, диагностика, антимикробная терапия. Российские национальные рекомендации / Под ред. В. С. Савельева, Б. П. Гельфанда. М.: Литтерра, 2011. 99 с.
2. Луфт В. М., Луфт А. В. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 5. С. 8–14.

Аналогичные результаты были получены при исследовании АЛТ: во II группе к 5-м суткам показатель снизился на 17,0% (p > 0,05), к 9-м суткам — на 44,7% (p < 0,05). У пациентов I группы к 5-м суткам показатель АЛТ уменьшился на 16,9% (p > 0,05), к 9-м суткам — на 44,9% (p < 0,05) (см. табл. 2).

Снижение уровня калия сыворотки крови было более выражено при паралитическом парезе кишечника. У пациентов I группы содержание K⁺ на 5-е сутки снизилось на 5,4%, на 9-е отмечен его прирост на 2,1% (p > 0,05). У 9% пациентов I группы изменения концентрации калия сыворотки крови приводили к нарушениям сердечной деятельности, часто проявлявшимся на ЭКГ снижением сегмента ST и зубца T. На фоне коррекции гипокалиемии у больных отмечена положительная клиническая динамика.

Таким образом, выявлена закономерная динамика соматометрических, гематологических, биохимических показателей, а также электролитного баланса сыворотки крови, убедительно свидетельствующая об эффективности интраоперационной нутриционной поддержки больных острым панкреатитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществление интраоперационной энтеральной нутриционной поддержки в комплексе лечения позволяет значительно быстрее нормализовать основные соматометрические, гематологические, биохимические и электролитные показатели у пациентов с острым панкреатитом.

3. Haney J. C., Pappas T. N. Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management // Surg. Clin. North Am. 2007. Vol. 87. N 6. P. 1431–1446.
4. Ioannidis O., Lavrentieva A., Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis // JOP J. Pancreas (online). 2008. Vol. 9. N 4. P. 375–390.
5. Levy P., Hammel P., Ruszniewski P. Autoimmune pancreatitis // Presse Med. 2007. Vol 36. N 12. P. 1925–1934. ■

Библиографическая ссылка:

Китиашвили И. З., Киреев В. Ю. Коррекция дефицита нутритивного статуса у пациентов с осложненными формами острого панкреатита // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 23–25.

Значение капсульной эндоскопии в диагностике различных заболеваний тонкой кишки

А. О. Аكوпова, П. Л. Щербакoв, А. И. Парфёнов, О. М. Михеева

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: определение диагностической ценности видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) при различных заболеваниях тонкой кишки.

Материалы и методы. Обследованы 134 пациента, из них 72 (53,7%) женщины и 62 (46,3%) мужчины. Средний возраст больных составил $41,48 \pm 9,33$ года. В зависимости от клинической картины все больные были разделены на пять групп: с анемией неясного генеза; с анемией и диареей; с анемией, диареей и болями в животе; с болями в животе и диареей; с болями в животе и/или метеоризмом.

Результаты. У 42,9% пациентов 1-й группы выявлена артериовенозная мальформация с кровотечением; дивертикулы, гельминтозы и полипы составили по 9,5%. У 33,3% обследованных 2-й группы обнаружены эндоскопические признаки целиакии, у 12,5% — болезни Крона. У 50% больных 3-й группы установлена болезнь Крона. В 4-й группе 10,3% пациентов имели эндоскопические признаки болезни Крона, по 6,9% — иерсиниозного энтерита и дивертикулярной болезни тонкой кишки. В 5-й группе у 6,3% пациентов выявлен паразитарный энтерит, а артериовенозные мальформации, иерсиниозный энтерит и полипы тонкой кишки составили по 3,1%.

Заключение. ВКЭ у больных с анемией имеет доказанную диагностическую ценность ($p < 0,05$) в определении источника кровотечений. Причинами анемии могут быть артериовенозные мальформации, эрозии и язвы (при болезни Крона, иерсиниозном энтерите), дивертикулы, образования (полипы) в тонкой кишке, гельминтозы. Проведение ВКЭ позволяет оценить протяженность поражения тонкой кишки при болезни Крона, целиакии, а также выявить на раннем этапе осложнения этих заболеваний.

Ключевые слова: капсульная эндоскопия, болезнь Крона, кишечное кровотечение, целиакия, энтеропатия.

Role of Capsule Endoscopy in Diagnosing Various Disorders of Small Intestine

A. O. Akopova, P. L. Shcherbakov, A. I. Parfyonov, O. M. Mikheeva

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To determine the diagnostic value of video capsule endoscopy (VCE) in various disorders of the small intestine.

Materials and Methods: Overall, 134 patients were examined in the study, including 72 women (53.7%) and 62 men (46.3%). The average age was 41.48 ± 9.33 years. Patients were divided into 5 groups, according to their clinical manifestations: anemia of unknown origin; anemia and diarrhea; anemia, diarrhea and abdominal pain; abdominal pain and diarrhea; and abdominal pain and/or flatulence.

Study Results: In Group 1, arteriovenous malformation with hemorrhage was detected in 42.9% of patients. Diverticula (9.5%), helminthiasis (9.5%), and polyps (9.5%) were also detected in patients. In Group 2, endoscopy showed celiac disease in 33.3% of patients, and Crohn's disease in 12.5% of patients. In Group 3, Crohn's disease was diagnosed in 50% of patients. In Group 4, endoscopy showed Crohn's disease, *Yersinia enterocolitica* enteritis, and diverticular disease of the small intestine in 10.3%, 6.9% and 6.9% of patients, respectively. In Group 5, 6.3% of patients were diagnosed with parasitic enteritis; and arteriovenous malformations, *Yersinia enterocolitica* enteritis and polyps in the small intestine were each identified in 3.1% of patients.

Conclusion: In patients with anemia, VCE has a proven diagnostic value ($p < 0.05$) in detecting the source of bleeding. This anemia can be caused by arteriovenous malformations, erosion and ulcers (in Crohn's disease and *Yersinia enterocolitica* enteritis), diverticula, lesions (polyps) in the small intestine, and helminthiasis. VCE allows us to evaluate the length of the lesion in the small intestine in Crohn's disease and celiac disease and to identify any complications in their early stages.

Keywords: capsule endoscopy, Crohn's disease, intestinal hemorrhage, celiac disease, enteropathy.

Диагностика различных заболеваний тонкой кишки считается одной из наиболее сложных в клинике внутренних болезней. Внедрение новых эндоскопических методов исследования, таких как одно- и двухбаллонная энтероскопия, видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ), сделало доступными визуализации все отделы кишечника [2], но не разрешило многих диагностических проблем из-за сходства патологической картины при различных нозологических формах энтеропатий [1].

ВКЭ дает возможность визуализировать все отделы тонкой кишки, что позволяет оценить протяженность поражения слизистой оболочки при различных заболеваниях. С помощью ВКЭ можно выявить:

- источники желудочно-кишечных кровотечений;
- болезнь Крона;
- осложненные формы целиакии;
- опухоли тонкой кишки;
- полипы тонкой кишки;
- различные виды энтеропатий [11].

Цель исследования: определение диагностической ценности ВКЭ при различных заболеваниях тонкой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, выполнявшееся в Московском клиническом научно-практическом центре с 2008 г. по январь 2015 г., были включены 134 пациента, из них 72 (53,7%) женщины

Акопова Анна Олеговна — младший научный сотрудник отделения диагностики, реабилитации и апитерапии ГБУЗ МНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: anna.akopova@mail.ru

Михеева Ольга Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением диагностики, реабилитации и апитерапии ГБУЗ МНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: anna.akopova@mail.ru

Парфёнов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: a.parfenov@mknc.ru

Щербакoв Петр Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ МНЦ ДЗМ. 117628, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: p.sherbakov@mknc.ru

и 62 (46,3%) мужчины. Средний возраст больных составил $41,48 \pm 9,33$ года. Все пациенты дали согласие на проведение ВКЭ.

ВКЭ выполняли после 8-часового голодания без приема слабительных препаратов. При проведении ВКЭ использовали видеокапсулы PillCam SB производства Given Imaging (Yokneam, Израиль). После окончания эндоскопии полученные данные анализировали со скоростью 8–10 кадров в секунду с применением программного обеспечения Rapid (версии 5.0). Перед ВКЭ всем больным проводили ЭГДС с биопсией из постбульбарных отделов и колоноскопию с осмотром подвздошной кишки, а при подозрении на стеноз — рентгенологическое исследование тонкой кишки. Кроме того, у всех больных исследовали кровь на наличие возбудителей кишечных инфекций (иерсинии, шигеллы и сальмонеллы).

В зависимости от клинической картины участники исследования были разделены на пять групп. В 1-ю группу был включен 21 (15,7%) больной с анемией неясного генеза (легкой и средней степени тяжести). Во 2-ю группу вошли 24 (17,9%) пациента с анемией и диареей (жидкий стул 3–6 раз в день), в третью — 28 (20,9%) больных с анемией, диареей и болями в животе, в четвертую — 29 (21,6%) больных с болями в животе и диареей. В 5-ю группу были включены 32 (23,9%) пациента с болями в животе и/или метеоризмом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем больным, вошедшим в исследование, независимо от клинической картины после ЭГДС и колоноскопии для уточнения причин анемии, диареи и болей в животе проводилась

ВКЭ. Как видно из *таблицы 1*, выявлены различные патологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки.

В 1-й группе у 42,9% пациентов обнаружены артериовенозные мальформации (с кровотечениями), что могло послужить причиной железодефицитной анемии средней степени тяжести. Двое (9,5%) больных принимали в течение 2 лет НПВП: у одного из них выявлены эрозии, у второго — эрозии и язвы тонкой кишки. У 1 (4,8%) больного с эрозивно-язвенным поражением тонкой кишки установлена болезнь Крона, которая была подтверждена совокупностью клинической, эндоскопической и рентгенологической картин (*табл. 2*). По 2 (9,5%) случая хронической постгеморрагической анемии были обусловлены полипозом тонкой кишки (синдром Пейтца — Егерса) и дивертикулами тонкой кишки с признаками воспаления и кровотечения. Еще у 9,5% пациентов при проведении исследования выявлены гельминты. Только 2 (9,5%) пациента имели нормальную эндоскопическую картину слизистой оболочки тонкой кишки, причиной анемии у одного больного была гигантская грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у второй пациентки — миелодиспластический синдром.

Полученные в 1-й группе результаты подтверждаются данными литературы, согласно которым наиболее распространенными причинами тонкокишечных кровотечений являются ангиодисплазии (50%), язвы (26,8%) и опухолевые поражения (8,8%) тонкой кишки [11, 13]. Проведенное нами исследование указывает еще на две возможные причины анемии — гельминтозы и дивертикулы тонкой кишки, частота которых составляла по 9,5%.

Во 2-й группе 8 (33,3%) больных, в клинической картине у которых присутствовали анемия и диарея, имели эндо-

скопические признаки атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, из них у 3 (12,5%) пациентов выявлено еще эрозивно-язвенное поражение (см. табл. 1). Данные биопсии слизистой оболочки постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки подтвердили целиакию (см. табл. 2).

Золотым стандартом в диагностике целиакии является наличие атрофии ворсинок по данным биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [1]. ВКЭ при целиакии позволяет определить протяженность и характер поражения тонкой кишки, а также наличие осложнений [3, 14]. Видеокапсула снабжена оптической системой, благодаря которой можно рассматривать изображения под увеличением.

У больных целиакией выявлены характерные эндоскопические маркеры: гребешковость, мозаичность, микромультилярность и сокращение складок, пальцеподобные ворсинки. Мозаичность представляет собой неравномерное поражение слизистой оболочки, которое может быть причиной отрицательного результата при гистологическом исследовании на целиакию биоптата двенадцатиперстной кишки [3, 6, 14].

По данным некоторых авторов, при проведении ВКЭ у 66,6% больных целиакией обнаруживают патологические изменения слизистой оболочки далее проксимального отдела тощей кишки, а у 11,1% — повреждения всей тонкой кишки. Существует взаимосвязь между тяжестью симптомов целиакии и степенью вовлечения тонкой кишки в патологический процесс [3, 5, 6, 15].

Целиакия может осложняться эрозивно-язвенным поражением тонкой кишки, аденокарциномой, лимфомой. Так, в исследовании, в которое вошли 47 пациентов с целиакией и сохраняющейся симптоматикой (диарея, боли в животе, потеря веса, кровь в стуле, железодефицитная анемия) при соблюдении аглутеновой диеты, осложнения были обнаружены примерно в 50% случаев [5, 6, 15]. Эти данные подтверждают значение ВКЭ у пациентов с осложненной целиакией.

У 6 (25%) обследованных 2-й группы были обнаружены эрозии и язвы в тонкой кишке (см. табл. 1). Причиной таких изменений послужили НПВП-ассоциированная энтеропатия (4,2%), болезнь Крона (12,5%) и иерсиниозный энтерит (4,2%). Кроме того, одна пациентка более 20 лет

страдала сахарным диабетом 1 типа, в последние 6 месяцев у нее появились жалобы на жидкий стул до 6 раз в день и признаки железодефицитной анемии легкой степени. Были исключены инфекционные заболевания, болезнь Крона и целиакия, а выявленные эрозивные изменения в тонкой кишке расценены как проявления диабетической энтеропатии (см. табл. 2).

В 3-й группе преобладали больные с эрозивными и эрозивно-язвенными поражениями тонкой кишки (см. табл. 1). На основании эндоскопической и клинической картин у 14 (50%) больных установлена болезнь Крона, 1 (3,6%) пациент имел НПВП-ассоциированную энтеропатию (в анамнезе отмечен длительный прием НПВП), 2 (7,1%) больных — иерсиниозный энтерит (подтвержденный высоким титром антител к иерсиниям). У 1 (3,6%) больного с длительным течением декомпенсированного сахарного диабета 1 типа были исключены болезнь Крона, целиакия, кишечные инфекции, а состояние расценено как диабетическая энтеропатия (см. табл. 2).

ВКЭ может играть существенную роль в диагностике воспалительных заболеваний кишечника, например болезни Крона. Она может быть также использована для ранней диагностики осложнений и контроля за течением заболевания [4, 7, 9, 12, 13]. При проведении ВКЭ у пациентов с болезнью Крона часто выявляются язвы, эритема, отек слизистой оболочки, потеря ворсинок, стриктуры, трещины слизистой оболочки, в редких случаях — свищи.

Следует иметь в виду, что при приеме НПВП могут возникать поражения слизистой оболочки тонкой кишки, схожие с таковыми при болезни Крона. По данным некоторых авторов, такие поражения встречаются в 70% случаев при постоянном приеме НПВП и могут выявляться даже после 2 недель применения НПВП. Поэтому желательна отмена препаратов не менее чем за месяц до исследования [13].

Диагностические критерии болезни Крона при проведении ВКЭ отсутствуют. Наиболее часто используется шкала Льюиса [9, 12, 13], которая включена в программное обеспечение, используемое для декодирования, чтения и интерпретации изображений, полученных с помощью капсулы PillCam SB (Given Imaging):

Таблица 1

Состояние слизистой оболочки тонкой кишки по результатам видеокапсульной эндоскопии, абс. (%)

| Состояние слизистой оболочки тонкой кишки | Группы больных | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я | 5-я |
| Нормальная эндоскопическая картина | 2 (9,5) | 4 (16,7) | 2 (7,1) | 20 (69,0) | 24 (75,0) |
| Патологические изменения | | | | | |
| Отек, гиперемия | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (10,7) | 2 (6,9) | 1 (3,1) |
| Эрозии | 1 (4,8) | 4 (16,7) | 5 (17,9) | 3 (10,3) | 1 (3,1) |
| Эрозии и язвы без признаков атрофии | 2 (9,5) | 2 (8,3) | 10 (35,7) | 1 (3,4) | 0 (0,0) |
| Эрозии и язвы на фоне признаков атрофии | 0 (0,0) | 3 (12,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Признаки атрофии без эрозивно-язвенного поражения | 1 (4,8) | 5 (20,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Артериовенозные мальформации | 9 (42,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (3,1) |
| Дивертикулы | 2 (9,5) | 2 (8,3) | 3 (10,7) | 2 (6,9) | 0 (0,0) |
| Полипы | 2 (9,5) | 2 (8,3) | 1 (3,6) | 0 (0,0) | 1 (3,1) |
| Гельминты | 2 (9,5) | 1 (4,2) | 4 (14,3) | 1 (3,4) | 2 (6,3) |
| Лимфангиэктазии | 0 (0,0) | 1 (4,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (6,3) |
| Всего | 21 (100,0) | 24 (100,0) | 28 (100,0) | 29 (100,0) | 32 (100,0) |

Диагностические заключения по результатам видеокапсульной эндоскопии, абс. (%)

| Диагностические заключения | Группы больных | | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я | 5-я |
| Патологии не выявлено | 2 (9,5) | 4 (16,7) | 2 (7,1) | 4 (13,8) | 10 (31,3) |
| Заболевания | | | | | |
| Болезнь Крона | 1 (4,8) | 3 (12,5) | 14 (50,0) | 3 (10,3) | 0 (0,0) |
| Целиакия | 1 (4,8) | 8 (33,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| НПВП-ассоциированная энтеропатия | 2 (9,5) | 1 (4,2) | 1 (3,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Артериовенозные мальформации | 9 (42,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (3,1) |
| Полипы тонкой кишки | 2 (9,5) | 2 (8,3) | 1 (3,6) | 0 (0,0) | 1 (3,1) |
| Дивертикулярная болезнь тонкой кишки | 2 (9,5) | 2 (8,3) | 3 (10,7) | 2 (6,9) | 0 (0,0) |
| Паразитарный энтерит | 2 (9,5) | 1 (4,2) | 4 (14,3) | 1 (3,4) | 2 (6,3) |
| Диабетическая энтеропатия | 0 (0,0) | 1 (4,2) | 1 (3,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Иерсиниозный энтерит | 0 (0,0) | 1 (4,2) | 2 (7,1) | 2 (6,9) | 1 (3,1) |
| Гиполактазия тяжелой степени | 0 (0,0) | 1 (4,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Синдром раздраженного кишечника | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 17 (58,6) | 17 (53,1) |
| Всего | 21 (100,0) | 24 (100,0) | 28 (100,0) | 29 (100,0) | 32 (100,0) |

- до 135 баллов — нормальная слизистая оболочка или клинически незначительные воспалительные изменения;
- 135–790 баллов — воспаление легкой степени;
- более 790 баллов — умеренное и тяжелое воспаление.

При проведении ВКЭ используется также индекс активности болезни Крона (англ. Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index — CECDAI, или Niv score) [8, 10, 12]. Этот индекс включает в себя три основные характеристики: выраженность воспаления, степень поражения и наличие стриктур в проксимальном и дистальном отделах тонкой кишки. Следует отметить, что хотя на основании этих показателей можно дать количественную оценку поражения кишечника, они не являются патогномоничными.

В 4-й группе 20 (69,0%) больных имели нормальную эндоскопическую картину. У 3 (10,3%) пациентов с эрозивным и эрозивно-язвенным поражением тонкой кишки установлена (на основании эндоскопической и рентгенологической картин) болезнь Крона, у 1 (3,4%) — иерсиниозный энтерит (выявлен высокий титр антител к иерсиниям). У 2 (6,9%) пациентов клиническая картина была обусловлена дивертикулами тонкой кишки, у 1 (3,4%) больного обнаружен паразитарный энтерит. У большинства (75,0%) больных 5-й группы патологии тонкой кишки также не было выявлено (см. табл. 1, 2).

Таким образом, на основании клинических, эндоскопических (включая ВКЭ) и лабораторных данных у больных

выявлены различные заболевания тонкой кишки, представленные в таблице 2.

Выводы

Проведенное нами исследование показало, что ВКЭ с использованием капсулы PillCam SB является высокочувствительным и специфичным методом визуальной диагностики состояния слизистой оболочки тонкой кишки. Диагностическая чувствительность составила 88%, диагностическая специфичность — 98%.

ВКЭ позволяет не только оценить характер изменений слизистой оболочки тонкой кишки, но и выявить сам источник кровотечения (локальный, диапедезный). У больных с анемией она имеет доказанную диагностическую ценность в определении источника кровотечений ($p < 0,05$). ВКЭ может являться методом выбора в диагностике тонкокишечных кровотечений при отсутствии источника кровотечений по данным ЭГДС и колоноскопии.

Причинами анемии могут быть артериовенозные мальформации, эрозии и язвы (при болезни Крона, иерсиниозном энтерите), дивертикулы, образования (полипы) в тонкой кишке, гельминтозы. ВКЭ позволяет оценить протяженность поражения тонкой кишки при болезни Крона и целиакии, выявить на раннем этапе осложнения этих заболеваний. У пациентов с функциональными расстройствами кишечника проведение капсульной эндоскопии дает возможность подтвердить диагноз в случае отсутствия патологии в тонкой кишке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А. И. Современные подходы к диагностике и лечению энтеропатий // *Терапевт. арх.* 2014. Т. 86. № 2. С. 4–12.
2. Щербаков П. Л. Успехи эндоскопии в диагностике и лечении болезней тонкой кишки // *Терапевт. арх.* 2013. Т. 85. № 2. С. 93–95.
3. Bouchard S., Ibrahim M., Van Gossum A. Video capsule endoscopy: perspectives of a revolutionary technique // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. N 46. P. 17330–17344.
4. Bourreille A., Ignjatovic A., Aabakken L., Loftus E. V. et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus // *Endoscopy.* 2009. Vol. 41. N 7. P. 618–637.

5. Chang M. S., Rubin M., Lewis S. K., Green P. H. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series // *BMC Gastroenterol.* 2012. N 12. P. 90.
6. Ciaccio E. J., Tennyson C. A., Bhagat G., Lewis S. K. et al. Quantitative estimates of motility from videocapsule endoscopy are useful to discern celiac patients from controls // *Dig. Dis. Sci.* 2012. Vol. 57. N 11. P. 2936–2943.
7. Dionisio P. M., Gurudu S. R., Leighton J. A., Leontiadis G. I. et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. N 6. P. 1240–1248.
8. Dussault C., Gower-Rousseau C., Salleron J., Vernier-Massouille G. et al. Small bowel capsule endoscopy for management of Crohn's

- disease: a retrospective tertiary care centre experience // *Dig. Liver Dis.* 2013. Vol. 45. N 7. P. 558–561.
9. Galnek I. M., Defranchis R., Seidman E., Leighton J. A. et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. N 2. P. 146–154.
 10. Hommes D., Colombel J. F., Emery P., Greco M. et al. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life // *J. Crohns. Colitis.* 2012. Suppl. 2. P. S224–234.
 11. Kopylov U., Seidman E. G. Clinical applications of small bowel capsule endoscopy // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2013. N 6. P. 129–137.
 12. Kopylov U., Seidman E. G. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. N 5. P. 1155–1164.
 13. Liu K., Kaffes A. J. Review article: the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. N 4. P. 416–423.
 14. Rokkas T., Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 24. N 3. P. 303–308.
 15. Spada C., Riccioni M. E., Urgesi R., Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. N 26. P. 4146–4151. ■

Библиографическая ссылка:

Акопова А. О., Щербаков П. Л., Парфёнов А. И., Михеева О. М. Значение капсульной эндоскопии в диагностике различных заболеваний тонкой кишки // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. № 12 (113). С. 26–30.

Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени

С. В. Оковитый, С. В. Радько

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Цель обзора: проанализировать роль митохондриальной дисфункции в формировании поражений печени различной этиологии.

Основные положения. Ожирение и сопутствующая ему инсулинорезистентность (ИР) способствуют развитию неалкогольной жировой болезни печени. ИР приводит к усиленной продукции свободных жирных кислот, значительная часть которых попадает в печень. Чтобы сдерживать накопление жира в печени, увеличивается митохондриальное окисление жирных кислот, что без сопутствующей регуляции дыхательной цепи способствует образованию избытка активных форм кислорода и приводит к развитию митохондриальной дисфункции, играющей важную роль в инициации окислительного стресса и последующего прогрессирования стеатоза печени.

Заключение. Раскрытие механизмов формирования митохондриальной дисфункции при патологии печени может служить основой для разработки рациональной диагностической и терапевтической стратегии.

Ключевые слова: печень, стеатоз печени, митохондриальная дисфункция.

Mitochondrial Dysfunctions Role in Pathogenesis of Different Liver Disorders

S. V. Okovityi, S. V. Radko

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

Objective of the Review: To analyze mitochondrial dysfunctions role in the development of liver disorders of various etiology.

Key Points: Obesity and related insulin resistance (IR) contribute to the development of nonalcoholic fatty-liver disease. Insulin resistance enhances the production of free bile acids, most of which are transported to the liver. Mitochondrial oxidation of fatty acids is activated in order to reduce fat accumulation in the liver. If regulation of the respiratory chain does not accompany these processes, an excessive formation of reactive oxygen species will occur, resulting in mitochondrial dysfunction. The latter is a key trigger of oxidative stress and the subsequent progression of hepatic steatosis.

Conclusion: Understanding the mechanisms leading to mitochondrial dysfunction in liver disorders can be a basic component in the development of optimal diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: liver, hepatic steatosis, mitochondrial dysfunction.

В последние годы особый интерес отечественных и зарубежных исследователей вызывает проблема профилактики и лечения жировой болезни печени. В контексте

этого митохондриальная дисфункция, формирующаяся при данном заболевании, рассматривается как один из ведущих патогенетических факторов, поскольку является промежу-

Оковитый Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

Радько Степан Владимирович — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. E-mail: stepan.radko@pharminnotech.com

точным звеном между избыточным поступлением свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоциты и развитием окислительного стресса.

РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ В ПЕЧЕНИ

Митохондрии являются наиболее многочисленными органеллами гепатоцитов, занимающими примерно 20% объема клеток. Важнейшая роль митохондрий в клеточной энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования обусловлена чрезвычайно высокими потребностями гепатоцитов в АТФ, которые определяются такими энергозависимыми процессами, как секреция желчных кислот, глюконеогенез, протеинсинтез, образование мочевины, сохранение ионного гомеостаза, обмен холестерина и многие другие. Именно поэтому повреждение митохондрий и нарушение их функций приводят к самым тяжелым последствиям для гепатоцитов, вплоть до их гибели [2, 3].

При адекватном кровоснабжении большая часть ацетил-КоА образуется за счет окисления СЖК, а остальное количество — за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты, одна часть которой образуется в процессе гликолиза, а другая — из лактата, поступающего в клетку из крови. Гепатоциты получают АТФ благодаря расщеплению ацетил-КоА в цикле Кребса, при этом основными источниками энергии выступают глюкоза и СЖК. По сравнению с гликолизом катаболизм СЖК требует большего количества кислорода для синтеза эквивалентного количества АТФ. Митохондрии ответственны за окисление как коротко-, так и средне- и длинноцепочечных жирных кислот (ЖК), в то время как β -окислению в пероксисомах подвергаются только длинноцепочечные ЖК [2].

Метаболизм СЖК зависит от различных факторов: уровня малонил-КоА, соотношения ацетил-КоА/КоА и доступности субстратов. Долгосрочное регулирование этого процесса опосредуется влиянием на ядерные транскрипционные факторы, такие как рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs). Ингибирование митохондриального β -окисления ЖК в результате действия различных факторов (генетический дефект, лекарственное воздействие, нарушение метаболизма, разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях) в конечном счете приводит к внутриклеточному накоплению СЖК и повреждению клеточных структур (рис.) [3, 7, 8].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

С. Day и соавт. в 1998 г. выдвинули оригинальную гипотезу формирования стеатоза печени при неалкогольной жировой болезни печени. Согласно ей первым толчком в патогенезе заболевания является избыточное поступление в гепатоциты СЖК, на фоне которого развивается оксидативный стресс (второй толчок). Утрата клеточного контроля над процессами свободнорадикального окисления приводит к повреждению клеточных мембран и ферментов, истощению фонда эндогенных антиоксидантов, увеличению секреции провоспалительных цитокинов с инициацией апоптоза или некроза гепатоцитов, формированием воспаления, а в дальнейшем фиброза печени и увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

В процессе развития стеатоза печени происходит метаболическая адаптация, направленная на ограничение

скорости и выраженности этого процесса. Главный механизм — стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления СЖК, которое призвано утилизировать избыток субстрата с увеличением производства АТФ, расходующегося в первую очередь для липогенеза и глюконеогенеза. Так, увеличение митохондриального окисления СЖК было обнаружено у пациентов с жировым гепатозом и у тучных пациентов с признаками метаболического синдрома. У грызунов аналогичный процесс индуцировался перекармливанием или введением L-глутамата натрия [3].

В ходе митохондриального окисления СЖК образуется ацетил-КоА, который окисляется в цикле Кребса с образованием восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), сукцината и гуанозинтрифосфата. Далее сукцинат и НАДН поступают в дыхательную цепь с образованием АТФ. Большинство электронов в дыхательной цепи мигрируют вдоль нее, чтобы, достигнув цитохром С-оксидазы (дыхательный комплекс IV) при участии протонов, восстановить кислород, образуя воду. Однако частичная утечка электронов из дыхательных комплексов I и III приводит к образованию активных форм и соединений кислорода (АФСК), например гидроксильного радикала. В норме он инактивируется супероксиддисмутазой до перекиси водорода, которая в дальнейшем разрушается глутатионпероксидазой. Таким образом, большинство митохондриальных АФСК обычно нейтрализуются, а оставшиеся выполняют роль сигнальных молекул. Однако любое значительное усиление деятельности митохондриальной дыхательной цепи может вызвать перепроизводство АФСК, спровоцировав окислительный стресс. Повышенный приток СЖК в митохондрии может поставить под угрозу функции митохондрий, вызвав разобщение процессов окисления и фосфорилирования и гиперпродукцию АФСК [4, 8]. Таким образом, митохондриальная дисфункция, результатом которой является несоответствие энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки, выступает фактором, предшествующим развитию оксидативного стресса при стеатозе печени (см. рис.).

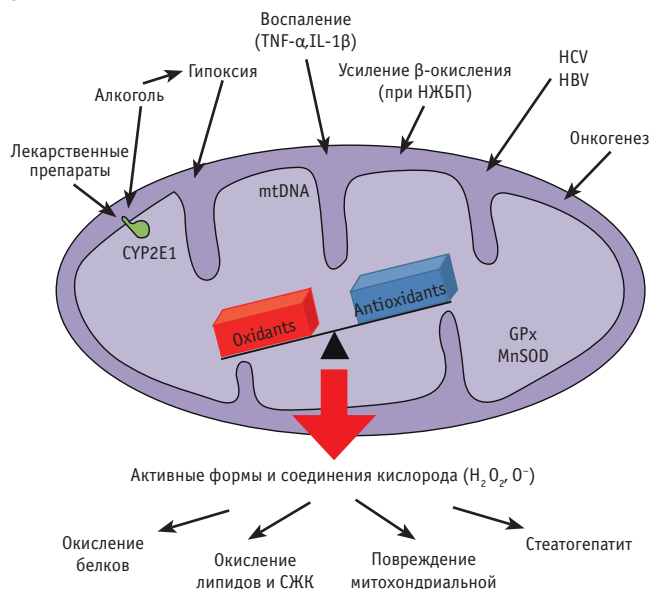
Утечка электронов из дыхательной цепи приводит к митохондриальной недостаточности и накоплению СЖК в цитозоли. В этом случае ряд авторов обнаружили прогрессивное снижение активности II комплекса дыхательной цепи (сукцинатоксидазы) при относительно неизменной или несколько сниженной активности I дыхательного комплекса [3].

Активность II комплекса, а соответственно и энергопродукцию, можно определенное время поддерживать при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты). Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса при гипоксии угнетается позже, чем НАД-зависимые оксидазы (ФАД — флавинадениндинуклеотид, НАД — окисленная форма никотинадениндинуклеотида) [1].

Накопление СЖК в цитозоли активирует альтернативные пути пероксисомального и микросомального окисления СЖК, в результате чего образуется еще большее количество АФСК. В начальной стадии пероксисомального окисления образование перекиси водорода происходит в результате действия ацетил-КоА-оксидазы, которая отдает электроны непосредственно молекулярному кислороду. Микросомальное окисление СЖК (ω -окисление), катализируемое ферментами цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A10, CYP4A14), формирует АФСК путем флавопротеиноопосредованной передачи электронов на молекулярный кислород. Кроме того, дикарбоновые кислоты — еще один продукт микросомального окисле-

Рис. Роль повреждающих факторов в развитии гиперпродукции активных форм и соединений кислорода при митохондриальной дисфункции [7].

Примечание. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; СЖК — свободные жирные кислоты; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; И — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли



ния СЖК — могут ухудшать функцию митохондрий, разобщая окислительное фосфорилирование [4, 11].

Нарушение электронного потока в дыхательной цепи также уменьшает повторное окисление НАДН в НАД⁺. Одним из следствий падения уровня НАД⁺ является снижение окисления пирувата пируватдегидрогеназным комплексом. В результате пируват недостаточно утилизируется и из-за высокого соотношения НАДН/НАД⁺ превращается в лактат, накопление которого может вызвать молочный ацидоз. Другим следствием относительного недостатка НАД⁺ и ФАД является уменьшение β -окисления ЖК, которые могут эстерифицироваться с образованием триглицеридов, откладывающихся затем в гепатоцитах в жировых вакуолях или включающихся в липопротеиды очень низкой плотности [11]. Острое, выраженное нарушение митохондриального окисления ЖК, как правило, вызывает микровезикулярный стеатоз. Когда нарушение имеет затяжной характер, возникают смешанные формы стеатоза.

Неинвазивный функциональный тест с кетоизокапроновой кислотой, использующийся для оценки функций митохондрий у пациентов с жировой болезнью печени, показал, что по мере прогрессирования стеатоза в стеатогепатит митохондриальное декарбоксилирование кетоизокапроновой кислоты прогрессивно снижается, это свидетельствует о падении интенсивности клеточного дыхания [3].

Хроническое употребление алкоголя является независимым фактором развития и прогрессирования митохондриальной дисфункции. При этом происходят изменения в структуре (набухание, изменение размера и формы) и функциях митохондрий. Кроме того, алкоголь может влиять на состав фосфолипидов, изменяя проницаемость мембран, хотя достоверно не известно, влияет ли это на функции

митохондрий. Показано, что митохондрии из печени животных, подвергавшихся воздействию алкоголя, содержат пониженное количество компонентов дыхательной цепи и ферментного комплекса, который опосредует производство АТФ. В результате скорость синтеза АТФ в митохондриях печени снижается. Наконец, алкоголь может изменять содержание белка в митохондриях, что влияет на их способность синтезировать АТФ [5].

Алкоголь вызывает относительный недостаток кислорода в печени за счет расходования его в процессе детоксикации. При работе алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназы происходит быстрое истощение пула НАД⁺ [9]. Кроме того, употребление алкоголя обуславливает увеличение проницаемости стенок кишечника, что, в свою очередь, приводит к росту поступления бактериальных эндотоксинов в кровь, провоцируя иммунный ответ, повышая активность клеток печени и потребление ими кислорода. Развивающаяся при этом гипоксия значительно снижает способность митохондрий к производству АТФ [5].

Инфицирование гепатотропными вирусами также может приводить к развитию митохондриальной дисфункции. Установлено, что одним из мест локализации core-протеина HCV является митохондриальная мембрана. Это облегчает

вход Ca²⁺ в митохондрии и индуцирует увеличение проницаемости их мембран. Происходит стимуляция электронного транспорта, что влечет за собой повышение продукции АФСК, которое обуславливает рост активности NO-синтазы, участвующей в процессах воспаления, повреждения ДНК и гибели клеток. Истощение пула восстановленного глутатиона и потеря митохондриями цитохрома С нарушают функции митохондрий и приводят к еще большему производству АФСК в гепатоцитах. Дополнительно происходит снижение плотности рецепторов к адипонектину, что способствует развитию системной резистентности к инсулину и другим метаболическим аномалиям [10, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка роли митохондриальной дисфункции обеспечивает более глубокое понимание патогенеза заболеваний печени и может служить основой для разработки рациональной диагностической и терапевтической стратегии. Разработка препаратов, способных корригировать митохондриальное окислительное фосфорилирование и восстанавливать активность дыхательной цепи, позволит повысить эффективность фармакотерапии у больных с различными заболеваниями печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений // *Мат-лы Всерос. науч. конф. СПб., 2004. С. 36–39.*
2. Оковитый С. В. Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме // *Эффектив. фармакотерапия. 2015. № 16. С. 46–48.*
3. Begrich K., Massart J., Robin M. A., Bonnet F. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology. 2013. Vol. 58. N 4. P. 1497–1507.*
4. Browning J. D., Horton J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114. N 2. P. 147–152.*
5. Cunningham C. C., Van Horn C. G. Energy availability and alcohol-related liver pathology // *Alcohol Res. Health. 2003. Vol. 27. N 4. P. 291–299.*
6. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? // *Gastroenterology. 1998. Vol. 114. N 4. P. 842–845.*
7. Degli Esposti D., Hamelin J., Bosselut N., Saffroy R. et al. Mitochondrial roles and cytoprotection in chronic liver injury // *Biochem. Res. Int. 2012. ID: 387626.*
8. Grattagliano I., de Bari O., Bernardo T. C., Oliveira P. J. et al. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease — from origin to propagation // *Clin. Biochem. 2012. Vol. 45. N 9. P. 610–618.*
9. Leung T. M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol. 2013. Vol. 58. N 2. P. 395–398.*
10. Nath B., Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases // *Hepatology. 2012. Vol. 55. N 2. P. 622–633.*
11. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M. A. et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury // *Drug Metab. Rev. 2012. Vol. 44. N 1. P. 34–87.*
12. Sheikh M. Y., Choi J., Qadri I., Friedman J. E. et al. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome // *Hepatology. 2008. Vol. 47. N 6. P. 2127–2133. ■*

Библиографическая ссылка:

Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 30–33.*

Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта

И. В. Андреева

Смоленский государственный медицинский университет

Цель обзора: обобщить опубликованные на сегодняшний день доказательные данные по эффективности использования пробиотиков для лечения и профилактики инфекций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей и взрослых.

Основные положения. Добавление пробиотиков к регидратационной терапии при острой диарее у детей приводит к сокращению сроков заболевания на 1–3 дня и уменьшает выраженность его симптомов. Наряду с этим установлено, что использование пробиотиков позволяет уменьшить вероятность развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД) на 50%. В серии метаанализов показано, что совместное назначение пробиотиков с антибиотиками при лечении ААД и заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, улучшает переносимость терапии и повышает ее эффективность.

Заключение. Результаты многочисленных клинических исследований и метаанализов подтверждают высокую эффективность пробиотиков в профилактике и лечении инфекционных заболеваний ЖКТ как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: пробиотики, лактобактерии, бифидобактерии, профилактика, лечение.

Effectiveness of Probiotics in Patients with Gastrointestinal Infections

I. V. Andreeva

Smolensk State Medical University

Objective of the Review: To summarize published evidence-based data about the effectiveness of probiotics in treating and preventing gastrointestinal (GI) infections in children and adults.

Key Points: In children with acute diarrhea, adding probiotics to fluid resuscitation shortens the disease's duration by 1 to 3 days and improves the symptoms. In addition, probiotics have been shown to reduce the risk of antibiotic-associated diarrhea (AAD) by 50%. A series of meta-analyses showed that the concomitant use of probiotics and antibiotics in treating antibiotic-associated diarrhea and diseases associated with *Helicobacter pylori* improves the tolerability and effectiveness of treatment.

Conclusion: Multiple clinical studies and meta-analyses have proven that probiotics are highly effective in preventing and treating GI infections both in adults and children.

Keywords: probiotics, *Lactobacillus*, bifidobacteria, prevention, treatment.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье [26]. Под пробиотиками понимают лекарственные препараты или биологически активные добавки (БАД) к пище, которые содержат штаммы бактерий, являющихся представителями нормальной микрофлоры человека, и способны оказывать положительное влияние на макроорганизм.

Помимо пробиотиков, широко применяются пребиотики, представляющие собой неперевариваемые компоненты пищи, улучшающие здоровье человека путем стимуляции роста или метаболической активности бактерий, населяющих толстый кишечник. Пребиотик не должен перевариваться пищеварительными ферментами человека и абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта. При этом он должен быть субстратом для роста определенной группы бактерий, живущих в толстом кишечнике [10]. Основными пребиотиками являются инулин, олигосахариды, лактулоза и т. д. [28, 35]. Необходимо отметить, что пребиотики содержатся во многих продуктах питания, таких как крупы, хлеб, фасоль, бананы и др.

Не так давно в России стали доступны синбиотики, которые объединяют в своем составе пробиотик и пребиотик. За счет наличия в составе синбиотика среды для жизнедеятельности бактерий (пребиотика) улучшается приживаемость микроорганизмов, являющихся пробиотиками [14].

Большинство пробиотиков — это бактерии, представляющие нормальную микрофлору человека и продуциру-

ющие молочную кислоту (бифидобактерии и лактобактерии) [15]. Лактобактерии являются факультативными анаэробами (т. е. могут переносить небольшое количество кислорода во внешней среде, но лучше растут без кислорода), бифидобактерии — облигатными анаэробами (т. е. вообще не переносят кислород). Из других микроорганизмов нужно отметить дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*, которые используются в производстве пива и вина [15]. Основные микроорганизмы-пробиотики представлены в таблице 1 [26].

Положительные эффекты пробиотиков реализуются тремя основными путями: усилением барьерной функции организма за счет взаимодействия пробиотиков с эпителиальными клетками и клетками иммунной системы, находящимися в ЖКТ; влиянием на микробиоту кишечника; модуляцией иммунного ответа [27].

Рынок пробиотиков является одним из наиболее активно растущих. Ежегодный объем продаж пробиотиков в мире к 2016 г. достигнет 42 млрд. долларов США [24], что подтверждает их высокую востребованность.

Сегодня пробиотики широко применяются пациентами самостоятельно и назначаются врачами в клинической практике. Необходимо отметить, что пробиотики могут содержаться в пищевых продуктах (таких, как, например, йогурты или кисломолочные продукты), иметь статус БАД (например, Максилак) или лекарственного препарата (например, Энтерол, Линекс и др.). В США, в Великобритании и ряде других стран Европы пробиотики относят к продуктам пита-

Основные микроорганизмы-пробиотики [26]

| Штаммы <i>Lactobacillus</i> | Штаммы <i>Bifidobacterium</i> | Различные другие микроорганизмы |
|--|--|--|
| <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. delbrueckii</i> , подтип <i>bulgaricus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. lactis</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i> | <i>B. adolescentis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> | <i>Bacillus cereus</i> * <i>Bacillus subtilis</i> * <i>Enterococcus faecium</i> ** <i>Escherichia coli</i> Nissle <i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> |

* Пробиотическая активность точно не установлена.

** Остается открытым вопрос о безопасности из-за потенциальной патогенности *E. faecium* и резистентности энтерококков к ванкомицину [9].

ния и БАД, а не к лекарственным средствам. В связи с этим в отношении пробиотиков не существует установленных регуляторных требований, касающихся качества доступных коммерческих препаратов. В России, по данным DSM Group (2014), наиболее продаваемыми пробиотиками являются Линекс, Бифиформ, Хилак форте, Аципол, Нормобакт, Максилак и РиоФлора Иммуно Нео (табл. 2) [1].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Острая диарея

С учетом общемировой тенденции к росту антибиотико-резистентности возбудителей инфекций самой различной локализации особый интерес проявляется к методам лечения и профилактики инфекционных заболеваний без применения антибиотиков.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении инфекций ЖКТ является использование пробиотиков, которые колонизируют стенку кишечника и ограничивают избыточный рост патогенных бактерий, а также конкурируют за рецепторы слизистой, уменьшая тем самым адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропагенных вирусов.

В клинических исследованиях доказана эффективность *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei* и *B. lactis* при лечении острой ротавирусной диареи [15]. Положительные эффекты лактобактерий и бифидобактерий обусловлены их способностью (1) секретировать вещества, обладающие антибактериальными свойствами, (2) снижать кислотность кишечного содержимого, позволяя полезным бактериям размножаться на поверхности слизистой, и (3) проявлять иммуномодулирующий эффект, уменьшая выраженность воспаления в стенке кишечника [27].

Применение пробиотиков при лечении острой диареи наиболее подробно изучено в клинических исследованиях с участием детей. На сегодняшний день опубликованы результаты более 40 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и целого ряда метаанализов, посвященных использованию пробиотиков для профилактики и лечения острой диареи у детей [12, 25, 29].

В частности, Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) проведено крупномасштабное исследование по применению *L. rhamnosus* GG в лечении средне-тяжелой и тяжелой острой диареи у больных детского возраста [12]. В исследовании приняли участие 287 детей из 10 стран в возрасте от 1 до 36 месяцев. Пациенты, получавшие стандартное лечение — регидратационную терапию, были рандомизированы в две группы: дети из первой группы получали *L. rhamnosus* GG, а из второй — плацебо. Прием лактобактерий способствовал сокращению длительности диареи в среднем на 14 часов, а у детей с ротавирусной этиологией — на 20 часов; кроме того, в группе применения *L. rhamnosus* GG уменьшались сроки пребывания в стационаре и снижалась вероятность длительной персистенции диареи [12].

В исследовании с похожим дизайном, выполненном отечественными учеными, установлено, что использование *L. rhamnosus* GG сокращает продолжительность ротавирусной диареи на одни сутки (различия с плацебо статистически значимы) [29]. Еще в одном РКИ применение *L. rhamnosus* GG у пациентов с водянистой диареей сокращало вероятность ее персистирования на вторые сутки (31% в группе пробиотика и 75% в группе плацебо, $p < 0,01$) и уменьшало количество эпизодов рвоты [25].

Высокую эффективность пробиотиков в лечении острой диареи подтверждают результаты метаанализов. Так, в 2002 г. опубликован метаанализ 18 РКИ, в которых изучалась эффективность стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками в лечении острой диареи у детей [16]. В числе пробиотиков в исследованиях применялись *L. rhamnosus* GG, *B. infantis*, *B. subtilis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii*, *L. reuteri*, *S. boulardii* и *S. thermophilus*. В большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности диареи на 0,6–1,0 дня, в трех исследованиях — на 1,5–3,0 дня (табл. 3). Следует отметить, что при применении лактобактерий продолжительность диареи сокращалась наиболее значительно — на 1,1 дня [16].

В другом метаанализе при использовании лактобактерий в сравнении с плацебо выявлены уменьшение количества

дефекаций ко второму дню лечения на 1,6 в сутки (различия статистически значимы) и сокращение продолжительности диареи у детей в среднем на 0,7 дня [36].

В рамках Кокрановского сотрудничества выполнен мета-анализ, в ходе которого оценивалась эффективность пробиотиков (*L. casei* GG, *S. boulardii*, *Enterococcus* spp.) при доказанной или предполагаемой острой инфекционной диарее у детей и взрослых [2]. Установлено, что пробиотики уменьшают продолжительность диареи, однако выраженность эффекта в разных исследованиях в значительной степени варьировала. Применение пробиотиков статистически значимо влияло на длительность диареи (среднее различие — 24,76 часа; $n = 4555$; 35 исследований), риск сохранения диареи в течение 4 дней и более (отношение рисков — 0,41; $n = 2853$; 29 исследований) и частоту стула на вторые сутки (среднее различие — 0,8; $n = 2751$; 20 исследований). В исследованиях не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием пробиотиков. Данный анализ продемонстрировал, что использование пробиотиков

(*L. casei* GG, *S. boulardii*, *Enterococcus* spp.) наряду со стандартной регидратационной терапией безопасно и обладает явным полезным эффектом, сокращая длительность острой инфекционной диареи и снижая частоту стула [2].

В метаанализе, выполненном в 2007 г. и обновленном в 2013 г., оценивалась эффективность *L. rhamnosus* GG при терапии острого гастроэнтерита у детей [32]. Были изучены результаты 15 РКИ. Комбинированные данные из 11 исследований ($n = 2444$) показали, что *L. rhamnosus* GG статистически значимо уменьшает длительность диареи по сравнению с плацебо и отсутствием лечения (среднее различие — 1,05 дня). Кроме того, было установлено, что количество лактобактерий в пробиотике влияет на эффективность лечения: лактобактерии оказались более эффективны, когда использовались в суточной дозе $\geq 10^{10}$ КОЕ (среднее различие — 1,11 дня; $n = 1488$; 8 РКИ), по сравнению с суточной дозой $< 10^{10}$ КОЕ (среднее различие — 0,9 дня; $n = 956$; 3 РКИ) [32].

Таким образом, положительные эффекты применения пробиотиков в лечении острой диареи на сегодняшний

Таблица 2

Характеристика наиболее продаваемых в России пробиотиков (данные DSM Group, 2014) [1]

| Пробиотики | Параметры | | | | | |
|---------------------|--|---------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|---|
| | состав | количество микроорганизмов, КОЕ | наличие пребиотика | хранение вне холодильника | кратность приема, раз в сутки | возможность применения у пациентов с лактазной недостаточностью |
| Максилак | <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> | $4,5 \times 10^9$ | да | да | 1 | да |
| Линекс | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> | $1,2 \times 10^7$ | нет | да | 3 | нет |
| Бифиформ | <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Enterococcus faecium</i> | 1×10^6 | нет | да | 2–3 | да |
| Аципол | <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 1×10^7 | да | нет | 3–4 | да |
| РиоФлора Иммуно Нео | <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> | 5×10^8 | нет | да | 4 | да |
| Нормобакт | <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Bifidobacterium</i> BB-12Y | 4×10^9 | да | да | 2 | да |

день подтверждены множеством клинических исследований и метаанализов.

Профилактика и лечение антибиотикоассоциированной диареи

Антибиотикотерапия часто сопровождается изменением качественного и количественного состава кишечной микробиоты, что может проявляться развитием диареи, которая получила название антибиотикоассоциированной диареи (ААД).

Частота ААД может варьировать в значительных пределах — от 3% до 29% [3]. Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД является вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния.

Механизм действия пробиотиков при лечении и профилактике диареи имеет несколько аспектов: для *S. boulardii* — это продукция протеолитических ферментов, которые препятствуют связыванию токсинов А и В, выра-

батываемых *Clostridium difficile*, с рецепторами [4]; для *Lactobacillus* spp. — стимуляция местного иммунитета слизистой кишечника (синтез IgA и IgG, высвобождение ИФН), выработка соединений, обладающих антимикробной активностью, и препятствие адгезии энтеропатогенов к эпителиоцитам [8].

Эффективность пробиотиков в профилактике и лечении ААД продемонстрирована в серии клинических исследований и метаанализов (табл. 4).

В первый метаанализ были включены РКИ по изучению эффективности пробиотиков в сравнении с плацебо для профилактики ААД. Критериям включения в метаанализ (применение *Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces* spp.) соответствовали 22 исследования, однако только семь из них с общим числом пациентов 881 были гомогенны. По результатам этого метаанализа отмечалась выраженная польза от назначения пробиотиков (обобщенный ОР = 0,396) [6].

Таблица 3

Метаанализы применения пробиотиков при острой диарее

| Авторы, год | Пробиотики | Основные результаты | Ссылка |
|-------------------------------|---|---|--------|
| Huang J. S. и соавт., 2002 | <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>B. infantis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>S. thermophilus</i> | уменьшение длительности диареи на 0,6–1,1 дня | [16] |
| Van Niel C. W. и соавт., 2002 | <i>Lactobacillus</i> spp. | уменьшение количества дефекаций на 1,6 в сутки ко второму дню лечения; сокращение продолжительности диареи на 0,7 дня | [36] |
| Szajewska H. и соавт., 2007 | <i>S. boulardii</i> | уменьшение длительности диареи на 1,1 дня; снижение риска продолжительности диареи более 7 дней | [31] |
| Allen S. J. и соавт., 2010 | <i>L. casei</i> GG, <i>S. boulardii</i> , <i>Enterococcus</i> spp. (продуцирующие молочную кислоту) | сокращение длительности диареи на 24,76 часа; снижение риска сохранения диареи в течение 4 дней и более; уменьшение частоты стула на вторые сутки | [2] |
| Szajewska H. и соавт., 2013 | <i>L. rhamnosus</i> GG | уменьшение длительности диареи на 1,05 дня | [32] |
| Szajewska H. и соавт., 2014 | <i>L. reuteri</i> ATCC 55730 | уменьшение длительности диареи в среднем на 32 часа; повышение вероятности разрешения диареи к третьему дню | [33] |

Таблица 4

Метаанализы применения пробиотиков для профилактики антибиотикоассоциированной диареи

| Авторы, год | Пробиотики | Основные результаты | Ссылка |
|------------------------------|---|---|--------|
| Cremonini F. и соавт., 2002 | <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp. | уменьшение вероятности возникновения диареи на 61% (ОР = 0,396) | [6] |
| D Souza A. L. и соавт., 2002 | <i>S. boulardii</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>E. faecium</i> | снижение частоты возникновения ААД на 63% | [8] |
| Hempel S. и соавт., 2012 | <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>B. coagulans</i> | уменьшение вероятности ААД (ОР = 0,58) | [13] |
| McFarland L. V., 2015 | 16 типов пробиотиков: лактобактерии, сахаромидеты и т. д. | уменьшение риска ААД на 47% (ОР = 0,43) и ААД, ассоциированной с <i>C. difficile</i> , у детей на 66% (ОР = 0,34) | [21] |

Примечание. ААД — антибиотикоассоциированная диарея, ОР — относительный риск.

Результаты второго метаанализа показали, что пробиотики, в частности дрожжевые грибки и лактобактерии, помогают предотвратить ААД. Из девяти обнаруженных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период с 1966 по 2000 г., в двух изучалось применение пробиотиков у детей. В четырех исследованиях использовались дрожжевые грибки (обычно *S. boulardii*), еще в четырех — лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*), и в одном применялись штаммы энтерококков, продуцирующие молочную кислоту (*E. faecium*). Во всех девяти случаях пробиотики назначались вместе с антибиотиками, в то время как контрольные группы получали антибиотики и плацебо. При анализе данных были выявлены преимущества терапии пробиотиками. Количество случаев диареи, вызванной антибиотиками, при применении пробиотиков было на 63% ниже, чем в контроле, причем прием дрожжевых грибков снизил частоту возникновения диареи на 61% ($p < 0,001$), а прием лактобактерий — на 66% ($p < 0,01$) [8].

В ходе третьего систематического обзора и метаанализа (2012) проводилась оценка эффективности и безопасности пробиотиков в профилактике возникновения ААД у детей и взрослых пациентов, получающих антибиотики [13]. Было установлено, что применение пробиотиков (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *V. coagulans*) достоверно уменьшает вероятность возникновения ААД (ОР = 0,58; 95%-й ДИ: 0,5–0,68; $p < 0,001$) [13].

В метаанализе, опубликованном в 2015 г., показано, что применение пробиотиков (16 различных типов) статистически значимо снижает риск развития ААД (объединенный ОР = 0,43; 95%-й ДИ: 0,33–0,56) и ААД, ассоциированной с *C. difficile*, у детей (объединенный ОР = 0,34; 95%-й ДИ: 0,16–0,74) [21].

В рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность лечения ААД, вызванной *C. difficile*, при применении стандартных режимов антибиотикотерапии (ванкомицин или метронидазол) в сочетании с пробиотиком *S. boulardii* или плацебо [23]. Было установлено, что у пациентов с рецидивирующей диареей добавление пробиотика к стандартной терапии сопровождается статистически значимым уменьшением риска рецидива ААД, вызванного *C. difficile* (ОР = 0,43; 95%-й ДИ: 0,20–0,97), по сравнению с плацебо [23]. Однако в данном исследовании не выявлено значимых различий между пробиотиком и плацебо у пациентов с первым эпизодом диареи, вызванной *C. difficile*, т. е. в ситуации, когда диарея не была рецидивирующей.

В рандомизированном исследовании, проведенном учеными из Швеции, изучалась способность пробиотика *L. plantarum* при совместном назначении с антибиотиком предотвращать побочные эффекты со стороны ЖКТ [19]. Пациенты, проходившие лечение инфекции антибиотиками в клинике университетского госпиталя, ежедневно получали либо фруктовый напиток, обогащенный *L. plantarum* 299v (10^{10} КОЕ/сут), либо плацебо на протяжении всего курса антибиотиков и в течение одной недели после его завершения. Общий риск развития учащенного или жидкого стула оказался статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших *L. plantarum* (отношение шансов (ОШ) = 0,69; 95%-й ДИ: 0,52–0,92; $p = 0,012$); то же самое наблюдалось в отношении тошноты (ОШ = 0,51; 95%-й ДИ: 0,30–0,85; $p = 0,0097$). Однако применение пробиотика не повлияло на риск развития диареи, определявшейся как три или более эпизодов жидкого стула за 24 часа или в течение двух или

более последовательных дней (ОШ = 1,4; 95%-й ДИ: 0,33–6,0; $p = 0,86$). Между группами не было обнаружено также статистически значимых различий в частоте носительства токсинопродуцирующих штаммов *C. difficile* [19].

Диарея путешественников

Частота возникновения диареи путешественников варьирует от 5% до 50% в зависимости от места путешествия. Необходимо отметить, что наиболее высокий риск ее развития наблюдается у лиц, отправляющихся в тропические и субтропические районы, включая Латинскую Америку, частично Карибы, Южную Азию и Африку.

Учитывая столь высокую заболеваемость, диарея путешественников является значимой областью научных исследований и изысканий, поскольку она поражает миллионы туристов каждый год и наносит глобальный экономический ущерб. Диарея путешественников обычно имеет тенденцию к самостоятельному разрешению с длительностью симптомов менее одной недели и является, несомненно, самым частым расстройством, встречающимся у этой категории граждан [7].

В большинстве случаев данное заболевание вызывается бактериальными энтеропатогенами: *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* и нехолерными вибрионами. Среди небактериальных патогенов следует выделить норовирусы (РНК-содержащие вирусы семейства *Caliciviridae*), которые являются частой причиной заболеваний ЖКТ у путешественников [7]. При диарее путешественников основной акцент делается на профилактических мероприятиях, поскольку у всех пациентов с диареей нетрудоспособность сохраняется около 24 часов, а у 5–10% лиц возникают хронические функциональные расстройства кишечника.

Известно, что одним из подходов к профилактике диареи путешественников является назначение антибиотиков, эффективных против ведущих бактериальных возбудителей этого заболевания: энтеротоксигенной *E. coli*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Campylobacter* и нехолерных вибрионов [3, 30]. Наряду с высокой эффективностью, антибиотики имеют ряд значимых недостатков, включая потенциальную возможность возникновения аллергических реакций и фоточувствительности (фторхинолоны, тетрациклины), ААД, кандидозного вагинита и развития антибиотикорезистентности. Поэтому их следует применять только у путешественников с иммунодефицитами, неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника или в тех ситуациях, когда диарея путешественников грозит серьезными медицинскими и социальными последствиями.

Эффективность пробиотиков для профилактики диареи путешественников продемонстрирована в метаанализе 12 РКИ [22]. Как оказалось, *S. boulardii* и комбинация *L. acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* статистически значимо предотвращают возникновение диареи путешественников (объединенный ОР = 0,85; 95%-й ДИ: 0,79–0,91; $p < 0,001$) и могут быть предложены в качестве эффективного и безопасного метода профилактики данного заболевания [22]. Пробиотик *Lactobacillus GG* отличается резистентностью к стерилизации желудочным соком и желчью и способностью к осаждению и колонизации кишки; результаты различных исследований по применению *Lactobacillus GG* являются многообещающими в отношении использования именно этого пробиотика в качестве средства профилактики диареи путешественников [22].

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что до 50% жителей экономически развитых стран и до 90% людей, проживающих в развивающихся странах, инфицированы *H. pylori* [17]. На сегодняшний день доказана роль *H. pylori* в развитии не только заболеваний ЖКТ (гастрит, язва, рак желудка и опухоль желудка, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, — MALT-лимфома), но и аллергии, сахарного диабета и его осложнений, сердечно-сосудистых, гематологических заболеваний и т. д. [11].

Тройная терапия, включающая в себя ИПП и два антибиотика, широко используется во всем мире для лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, однако в связи с ростом антибиотикорезистентности отмечается снижение ее эффективности (в ряде стран на 20% и более). Нельзя не отметить также довольно высокую частоту НЯ, сопровождающих тройную терапию (до 30–40%) [11]. В связи с этим в настоящее время ведется поиск методов повышения эффективности и безопасности эрадикационной терапии.

Большинство исследований свидетельствуют об эффективности пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H. pylori*, однако им свойственны разнородность, небольшое число пациентов, отсутствие единого подхода к оцен-

ке эффективности эрадикации, разница в схемах терапии, использование различных штаммов пробиотических микроорганизмов, а также различных комбинаций пробиотиков.

Необходимо отметить, что некоторые пробиотики обладают довольно высокой антихеликобактерной активностью (более 80%). Таким пробиотиком является, например, *B. bifidum*. Данный штамм снижает способность *H. pylori* прикрепляться к слизистой оболочке желудка по механизму прямой конкуренции за мишень [5]. Помимо антихеликобактерной активности, *B. bifidum* обладает способностью восстанавливать поврежденную слизистую желудка. Все вышеперечисленное создает хорошие предпосылки для использования *B. bifidum* при проведении эрадикации *H. pylori*.

В 2013–2015 гг. был опубликован ряд метаанализов, продемонстрировавших положительный эффект добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori* (табл. 5).

В метаанализе, выполненном Z. H. Wang и соавт. (2013), проанализированы 10 исследований (девять с участием взрослых, одно с участием детей) с общим числом пациентов 1469 человек [37]. В анализ были включены исследования, в которых в параллельных группах сравнивалась эффективность стандартной терапии (ИПП, два антибиотика плюс плацебо) и лечения с пробиотиками (стандартная терапия

Таблица 5

Метаанализы применения пробиотиков для эрадикации *Helicobacter pylori*

| Авторы, год | Пробиотики | Основные результаты | Ссылка |
|---------------------------|---|---|--------|
| Tong J. L. и соавт., 2007 | <i>B. clausii</i> , <i>Lactobacillus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> LC, <i>P. freudenreichii</i> ssp., <i>B. breve</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>L. casei</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> | частота эрадикации в группе пробиотиков — 83,6%, в группе стандартной эрадикационной терапии — 74,8%; НЯ наблюдались статистически значимо реже в группе пробиотиков (24,7% vs 38,5%) | [34] |
| Zou J. и соавт., 2009 | <i>Lactobacillus</i> spp. | в группе пробиотиков достигнуто увеличение вероятности эрадикации (ОР = 1,78), отмечено уменьшение риска НЯ (для диареи ОР = 0,23, для метеоризма ОР = 0,41 и для нарушения вкуса ОР = 0,23) | [40] |
| Wang Z. H. и соавт., 2013 | <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp. | частота эрадикации в группе пробиотиков — 83%, в контрольной группе — 68%; частота НЯ в группе пациентов, получавших пробиотики, была 15%, в контрольной группе — 31% | [37] |
| Zheng X. и соавт., 2013 | <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp. | эрадикация отмечалась у 78,2% пациентов, получавших пробиотики, терапия без добавления пробиотиков позволяла достичь эрадикации в 68,5% случаев | [39] |
| Li S. и соавт., 2014 | <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. thermophilus</i> , <i>S. boulardii</i> | у детей, получавших пробиотики, частота эрадикации была 78,1%, а НЯ — 21,7%; в группе пациентов, получавших стандартную терапию без пробиотиков, частота эрадикации составила 66,7%, а НЯ — более 42% | [18] |
| Zhang M. M., 2015 | <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium</i> | в группе пациентов, получавших пробиотики, частота эрадикации составила 82,3% против 72,1% в контрольной группе, где применялась стандартная терапия без пробиотиков | [38] |
| Gong Y. и соавт., 2015 | <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>S. faecium</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>B. subtilis</i> | у пациентов, получавших пробиотики, частота эрадикации <i>H. pylori</i> была 80,7%; эффективность тритерапии без пробиотика составляла 72,3% | [11] |

с добавлением лактобактерий или бифидобактерий вместо плацебо). Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших пробиотики (83%), была статистически значимо выше, чем при стандартном лечении (68%). При этом использование пробиотиков позволило уменьшить частоту НЯ практически в 2 раза (15% vs 31%) [37].

По данным метаанализа, включавшего девять исследований, добавление пробиотиков, содержащих лактобактерии, к тройной или последовательной терапии позволяло повысить частоту эрадикации *H. pylori* с 68,5% до 78,2% [39].

Представляют интерес результаты метаанализа семи исследований с участием 508 детей [18]. В исследованиях сравнивались эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы эрадикации с пробиотиками (содержавшими несколько видов бактерий — лактобактерии, бифидобактерии, *S. thermophilus* и *S. boulardii*) и без них. У детей, получавших пробиотики, частота эрадикации составила 78,1%, а частота НЯ — 21,7%. В группе пациентов, получавших стандартную терапию без пробиотиков, эрадикация *H. pylori* была достигнута в 66,7% случаев, а частота НЯ превышала 42% [18].

В крупномасштабном метаанализе (45 РКИ, 6997 пациентов) показано, что добавление пробиотиков разных типов способствовало повышению частоты эрадикации *H. pylori* с 72,1% до 82,3% [38]. Кроме того, в группе пациентов, получавших пробиотики, частота НЯ (21,4%) была ниже, чем при стандартной терапии без пробиотиков (36,3%) (OR = 0,59; 95%-й ДИ: 0,48–0,71; p < 0,001). Использование пробиотиков практически не влияло на приверженность пациентов лечению (OR = 0,98; 95%-й ДИ: 0,68–1,39; p = 0,889) [38].

В своем метаанализе Y. Gong и соавт. (2015) показали, что тройная терапия в сочетании с пробиотиками (лактобак-

териями, бифидобактериями, *S. faecium*, *S. boulardii*, *Bacillus subtilis*) позволяет добиться эрадикации *H. pylori* в 80,7% случаев, в то время как эффективность тритерапии без пробиотика составляет 72,3% (ОШ = 0,58; 95%-й ДИ: 0,5–0,68) [11]. Применение пробиотиков не влияло на частоту потери аппетита (ОШ = 0,94; 95%-й ДИ: 0,61–1,45). В то же время пробиотики уменьшали частоту развития тошноты (7% vs 11,9%), диареи (6,3% vs 14,7%), боли в эпигастрии (8,9% vs 11,7%), рвоты (2,5% vs 7,2%) и кожной сыпи (3,8% vs 11,5%) [11].

Таким образом, использование пробиотиков при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых и детей статистически значимо повышает эффективность лечения и улучшает его переносимость. Положительные эффекты пробиотиков при лечении инфекций, ассоциированных с хеликобактером, нашли отражение в последнем пересмотре рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* — Маастрихт IV, подготовленных Европейской группой по изучению инфекции *H. pylori* [20]. Так, в данных рекомендациях впервые предложено использовать пробиотики в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* за счет их способности повышать эффективность лечения и уменьшать частоту побочных эффектов [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных клинических исследований и метаанализов подтверждают высокую эффективность пробиотиков в профилактике и лечении инфекционных заболеваний ЖКТ как у взрослых, так и у детей. Наряду с этим, совместное назначение пробиотиков с антибиотиками при лечении антибиотикоассоциированной диареи и заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, улучшает переносимость терапии и повышает ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. База данных DSM Group. URL: <http://www.dsm.ru/about> (дата обращения — 01.10.2015).
2. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V., Dans L. F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010: CD003048.
3. Barr W., Smith A. Acute diarrhea // *Am. Fam. Physician.* 2014. Vol. 89. N 3. P. 180–189.
4. Castagliuolo I., Riegler M. F., Valenick L., LaMont J. T. et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa // *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67. N 1. P. 302–307.
5. Chenoll E., Casinos B., Bataller E., Astals P. et al. Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77. N 4. P. 1335–1343.
6. Cremonini F., Di Caro S., Nista E. C., Bartolozzi F. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. N 8. P. 1461–1467.
7. De la Cabada Bauche J., Dupont H. L. *New Developments in Travelers Diarrhea* // *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2011. Vol. 7. N 2. P. 88–95.
8. D'Souza A. L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C. J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* 2002. Vol. 324. N 7350. P. 1361.
9. Eaton T. J., Gasson M. J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between

food and medical isolates // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. Vol. 67. N 4. P. 1628–1635.

10. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* 1995. Vol. 125. N 6. P. 1401–1412.
11. Gong Y., Li Y., Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8. N 4. P. 6530–6543.
12. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M. A., Dias J. A. et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000. Vol. 30. N 1. P. 54–60.
13. Hempel S., Newberry S. J., Maher A. R., Wang Z. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2012. Vol. 307. N 18. P. 1959–1969.
14. Hoelzl C. E., Altwein J. E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47. N 3. P. 288–296.
15. Holzapfel W. H., Haberer P., Geisen R., Björkroth J. et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. N 2. Suppl. P. S365–373.
16. Huang J. S., Bousvaros A., Lee J. W., Diaz A. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. N 11. P. 2625–2634. ■

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Библиографическая ссылка:

Андреева И. В. Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 34–41.

Хронический запор: этиология и возможности терапии

С. С. Вялов

Клиника Global Medical System, г. Москва

Цель обзора: рассмотрение проблематики запора, являющегося наиболее частой гастроэнтерологической жалобой в общей популяции.

Основные положения. В статье приведены современные сведения об этиологии хронических запоров, проанализированы диагностические подходы, дана сравнительная характеристика основных групп препаратов, применяемых при лечении запоров. Изложены подробные рекомендации по тактике ведения пациентов, выбору препарата для конкретного пациента с учетом особенностей клинической картины. Подбор терапии запора — сложная задача, требующая взаимодействия врача и пациента. Лечение хронического запора должно начинаться с патогенетической терапии, направленной на нормализацию частоты дефекаций и консистенции стула. Злоупотребление «народными» средствами может приводить к усугублению патологического процесса.

Заключение. Запор остается одной из ключевых проблем гастроэнтерологии, требующей грамотной дифференциальной диагностики, аккуратного подбора терапии при постоянном взаимодействии врача с пациентом.

Ключевые слова: хронический запор, синдром раздраженного кишечника, слабительные, полиэтиленгликоль, калия битартрат.

Chronic Constipation: Etiology and Treatment Options

S. S. Vyalov

Global Medical System Clinic, Moscow

Objective of the Review: To take a look at issues and problems related to constipation, which is the most common gastrointestinal complaint in the general population.

Key Points: This paper includes up-to-date information about the etiology of chronic constipation, an analysis of approaches used to diagnose this condition, and a comparative description of the main classes of medications used to treat it. The authors provide detailed guidelines on how to manage this disorder and how to choose medications individually for each patient, based on the specific features of the clinical presentation.

In patients with constipation, therapeutic decisions are challenging and require an alliance between patient and physician. Treatment should start with pathogenesis-based therapy intended to restore the normal stool frequency and consistency. Overuse of home remedies may worsen this condition.

Conclusion: Constipation is still one of the major gastrointestinal issues. It requires appropriate differential diagnosis, careful choice of therapies, and constant cooperation between the physician and patient.

Keywords: chronic constipation, irritable bowel syndrome, laxatives, polyethylene glycol, potassium bitartrate.

Запор является наиболее частой гастроэнтерологической жалобой в общей популяции, и во многих случаях в его основе лежат экономические факторы. Запор может быть манифестацией метаболических болезней (сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкальциемия), неврологических или обструктивных кишечных заболеваний, но чаще ассоциирован с приемом различных медикаментов.

На сегодняшний день множеством соглашений определены критерии функциональных нарушений кишечника и запоров, в основном исключая морфологические и биохимические изменения. Поэтому принято различать первичные нарушения, при которых отсутствует органическая патология, и вторичные, сочетающиеся со структурными изменениями кишечника. Однако достоверных маркеров дифференциации функционального нарушения, хронического запора и синдрома раздраженного кишечника нет, и их поиск продолжается [16].

К диагностическим признакам запора относятся присутствие твердого комковатого стула (тип 1–2 по Бристольской шкале) более чем в 25% дефекаций, необходимость натуживания, чувство неполного опорожнения или препятствия в прямой кишке, а также необходимость ручного вспоможения при дефекации [16, 19]. В соответствии с Римскими критериями III, при хроническом запоре у пациента сохраняются два симптома и более в течение 3 месяцев.

Запор как симптом, связанный с нарушением прохождения содержимого по кишечнику, встречается более чем у 20% жителей экономически развитых стран и крупных

городов. Частота запоров выше среди женщин и у лиц пожилого возраста и достигает 26% среди мужчин и 34% среди женщин в возрасте старше 65 лет [37]. Причем многие люди, страдающие запорами, составляют группу «не пациентов», они не обращаются за помощью к врачам и не учитываются в официальной статистике [37].

Запоры могут развиваться вследствие нарушения перемещения масс по толстому кишечнику и аноректальной области, при этом проксимальные отделы ЖКТ зачастую бывают не затронуты патологическим процессом. Запор с медленным транзитом может быть идиопатическим. Выделяют вторичные запоры, связанные с обструктивной патологией, включающей колоректальный рак, неврологическими и психиатрическими нарушениями, такими как анорексия, а также метаболическими и эндокринными нарушениями, в том числе сахарным диабетом.

Кроме основных диагностических симптомов, могут появляться дополнительные симптомы как следствие длительной задержки стула. Отмечаются распирающие или дискомфортные ощущения в различных отделах живота и в области ануса [4, 5].

Пациенты указывают на изменение консистенции каловых масс, их уплотнение и фрагментарность, что линейно соотносится со временем транзита содержимого по кишечнику. Для упрощения диалога с пациентом удобно использовать Бристольскую шкалу форм кала, по которой больной сам может определить как форму, так и время транзита по кишке. Зачастую длительная задержка стула может приводить к развитию синдрома избыточного бактериального роста

Вялов Сергей Сергеевич — к. м. н., гастроэнтеролог, гепатолог клиники GMS. 121099, г. Москва, ул. 2-я Ямская, д. 9. E-mail: svialov@mail.ru

и присоединению условно-патогенной флоры, что проявляется метеоризмом и газообразованием [35].

В связи с изменением скорости и типа транзита содержимого выделяют несколько подтипов идиопатического хронического запора:

- запор с нормальным кишечным транзитом: пациенты предъявляют жалобы на затруднение дефекации и не отвечают на терапию волокнами и слабительными, не имеют нарушений аноректальной зоны, но зачастую реагируют на психосоциальный стресс;
- инертный толстый кишечник: сниженная сократительная активность толстого кишечника в ответ на прием пищи или бисакодила при нормальной активности аноректальной зоны;
- задержка опорожнения: нормальный толстокишечный транзит на фоне отсутствия значимых сокращений прямой кишки;
- диссинергическая дефекация: неэффективная деятельность мышц в связи с нарушением расслабления, несинхронными сокращениями сфинктеров, мышц тазового дна и повышением внутрибрюшного давления.

Важным дифференцирующим клиническим признаком является наличие болевого синдрома. В соответствии с Римскими критериями, хронический запор протекает без болей, в отличие от синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров (рис. 1). Поэтому для пациентов, имеющих боли в животе, должна быть применена другая тактика наблюдения и лечения [39].

Необходимо помнить о «красных флагах», или «симптомах тревоги», которые могут свидетельствовать о наличии органической патологии или соматоморфного расстройства. Среди данных анамнеза важно уточнить, какие медикаменты принимает пациент, и исключить среди них так называемые запирающие средства. К ним относятся наркотические анальгетики, нейролептики, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, алюминийсодержащие антациды, антипаркинсонические препараты [25].

Короткая продолжительность заболевания и нарастающий анамнез с высокой вероятностью свидетельствуют об органической патологии! Большинство (около 70–80%) пациентов с хроническими запорами не имеют органических нарушений, тогда как малая длительность заболевания возможна при карциноме, депрессии, гипотиреозе. Для более детальной диагностики и подтверждения выявленных изменений необходима консультация проктолога [23].

Всем пациентам старше 50 лет показана однократная колоноскопия. При наличии семейного анамнеза патологии кишечника, полипоза кишечника или колоректального рака колоноскопия показана по достижении возраста 40 лет.

Исключение органической патологии подтверждает диагноз первичного хронического запора, однако требует проведения дополнительной лабораторной и инструментальной диагностики, позволяющей дифференцировать или исключить воспалительный процесс, электролитные нарушения, патологию почек, эндокринные заболевания (табл. 1) [34].

Инструментальная диагностика подразумевает проведение рентгеновского исследования в прямой или боковой проекции стоя для оценки распределения воздуха и вынесения предположения о локализации обструкции. Рентгеновское исследование может быть дополнено контрастированием. Обструкция или другие структурные изменения со стороны кишечника, а также воспалительные заболевания кишечника подтверждаются результатами колоноскопии, КТ или МРТ. В ряде случаев для исключения нарушений функции мышц тазового дна показаны дефекография, аноректальная манометрия и тест изгнания баллона (баллонный тест). У пациентов с хронической анемией неясного генеза возможно проведение капсульной эндоскопии или интестиноскопии для исключения патологии тонкого кишечника. Капсульная эндоскопия проводится после эндоскопических или контрастных исследований в качестве второго, уточняющего, этапа диагностики (табл. 2).

Тотальное проведение полного спектра обследований для дифференциальной диагностики хронического запора

Таблица 1

Лабораторная дифференциальная диагностика хронического запора [1]

| Заболевания | Определяемые показатели |
|----------------------------|---|
| Воспалительные заболевания | общий анализ крови + СОЭ; С-реактивный белок (болезнь Крона); фекальный кальпротектин |
| Электролитные нарушения | натрий, калий, кальций (опухоли) |
| Патология почек | креатинин |
| Эндокринные заболевания | глюкоза (сахарный диабет); гликозилированный гемоглобин HbA1c; С-пептид; ТТГ, Т ₃ , Т ₄ (гипотиреоз) |
| Нарушения пищеварения | общий анализ кала; копрограмма; энтеропатогенные бактерии (посев) |

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, Т₃ — трийодтиронин, Т₄ — тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон.

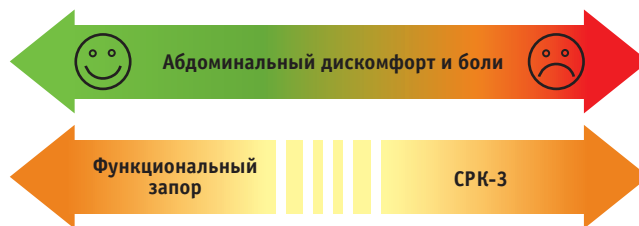
Рис. 1. Римские критерии III для хронического запора и синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3) [32]

СРК-3

- 2 и более симптомов
- 3 дня в месяц за 3 месяца
- Боль или неприятные ощущения ослабевают после дефекации
- Появление боли (дискомфорта) связано с изменением частоты стула
- Появление боли (дискомфорта) связано с изменением формы стула

Запор

- 2 и более симптомов
- 25% дефекаций
- < 3 дефекаций в неделю
- Натуживание
- Твердый кал
- Чувство неполного опорожнения
- Чувство аноректальной блокады (обструкции)
- Необходимость ручного вспоможения



Симптоматические критерии хронического функционального запора и СРК-3 могут накладываться друг на друга

Дифференциальная диагностика запоров [1]

| Возможная причина | Дифференциальный диагноз |
|--|--|
| 1. Хронический запор при заболеваниях кишечника | |
| Хронический привычный запор | недостаток потребления клетчатки, недостаток потребления жидкости, гиподинамия, снижение раздражения при дефекации |
| Синдром раздраженного кишечника | запор — преобладающий симптом |
| Функциональная аноректальная обструкция | дисфункция тазового дна, анизм, синдром нисходящей толстой кишки, пролапс слизистой, ректоцеле |
| 2. Хронический запор как самостоятельный симптом | |
| Лекарственный запор | анальгетики (опиаты), антигистаминные, спазмолитики, антихолинергические, антидепрессанты и антипсихотики, препараты железа, препараты алюминия (антациды), препараты бария, антагонисты кальция (верапамил), ганглиоблокаторы, антагонисты рецепторов 5-HT ₃ , нейролептики, цитостатики (алкалоид Барвинка — <i>Vinca</i>) |
| 3. Эндокринные нарушения | гипотиреоз, болезнь Аддисона, гиперпаратиреозидизм |
| 4. Электролитные нарушения | гипокалиемия, гиперкальциемия |
| 5. Системные заболевания | системный склероз, системная красная волчанка, миотоническая дистрофия |
| 6. Беременность | – |
| 7. Психические нарушения | депрессия, анорексия, курительные смеси, наркотики |
| 8. Неврологические нарушения | |
| Периферические | вегетативная или автономная невропатия, сахарный диабет (диабетическая полинейропатия), болезнь Гиршпрунга, полиневрит Жилиана — Барэ, ганглионевроматоз, болезнь Чагаса |
| Центральные | <i>Спинальные:</i> повреждение периферических нервов, опухоли, рассеянный склероз, диссеминированный энцефаломиелит, <i>Spina bifida</i> , нейрофиброматоз, синдром Ши — Дрегера, спинная сухотка <i>Tabes dorsalis</i> <i>Церебральные:</i> рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, сосудистые заболевания мозга, опухоли мозга |

в западной медицинской школе не принято из экономических соображений и ввиду того, что обилие медицинских процедур, направленных на исключение патологии, нарушает качество жизни пациента. Комплекс дифференциальной диагностики показан при наличии «тревожных симптомов» [43]. В число последних входят:

- первое появление после 50 лет;
- ректальное кровотечение;
- усиление симптомов по ночам;
- снижение веса;
- лихорадка или субфебрилитет;
- анемия;
- пальпируемое образование [35].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Начало работы с пациентом, имеющим хронический запор, должно включать обучение пациента, коррекцию диеты, соблюдение достаточного количества и правильного соотношения растительных продуктов в диете, а также назначение слабительных. При тяжелом запоре может потребоваться консультация хирурга, а ведение пациентов с нормальным

или медленным транзитом осуществляют в соответствии с алгоритмом (рис. 2).

Общий подход к лечению хронического запора, безусловно, зависит от данных обследований, свидетельствующих о нормальном или замедленном транзите по кишечнику. Медикаментозное лечение хронического запора начинается со слабительных, увеличивающих объем, и/или размягчающих слабительных или свечей. Эффективность, безопасность, приверженность лечению и стоимость терапии, а также ответ на нее имеют решающее значение при выборе средства для терапии.

Обучение пациента предполагает снижение зависимости от слабительных, акцент на ежедневной дефекации и необходимости потребления достаточного количества жидкости и пищевых волокон. Пациенты должны пытаться осуществить дефекацию после приема пищи, используя естественное пост-прандиальное усиление моторики кишечника, особенно в утренние часы, когда моторная активность кишечника выше.

Необходим контроль потребления жидкости пациентом. Допустимым является количество жидкости от 1,5 до 2,5 л, которое должно индивидуально адаптироваться в соответствии с состоянием пациента и с учетом наличия или отсутствия у него сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений функции почек. Важное значение придается изменению стиля жизни пациента и увеличению аэробной физической активности без физической нагрузки до 30–60 минут от 3 до 5 раз в неделю [2, 29].

Медикаментозная терапия подразумевает назначение симптоматических и патогенетических средств, а также профилактику развития осложнений. Назначение этиотропного лечения возможно только после постановки окончательного диагноза. В случае первичного запора может быть назначена только патогенетическая терапия [3, 11].

Основной целью лечения больных с первичными и вторичными запорами являются нормализация консистенции стула и восстановление пассажа содержимого по кишечнику. Для этого используются препараты различных групп, которые назначаются по ступенчатой схеме (рис. 3) [30, 31].

Пищевые волокна, такие как метилцеллюлоза и псиллум, достаточно действенны, в том числе с психологической точки зрения. Принимаемые вместе с большим количеством жидкости, они эффективны у многих пациентов. Показано, что 3-недельная терапии псиллумом и клетчаткой сухофруктов, принимаемыми 3 раза в день, приводит к более полным и самостоятельным актам дефекации на фоне приема клетчатки, улучшает консистенцию стула [7].

Потребление **клетчатки** может улучшать клиническую картину хронического запора [40]. Волокна злаков обычно представляют собой обработанную клеточную стенку и не перевариваются в кишечнике, задерживая воду. Волокна,

Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с хроническим запором и нормальным или медленным транзитом [9]

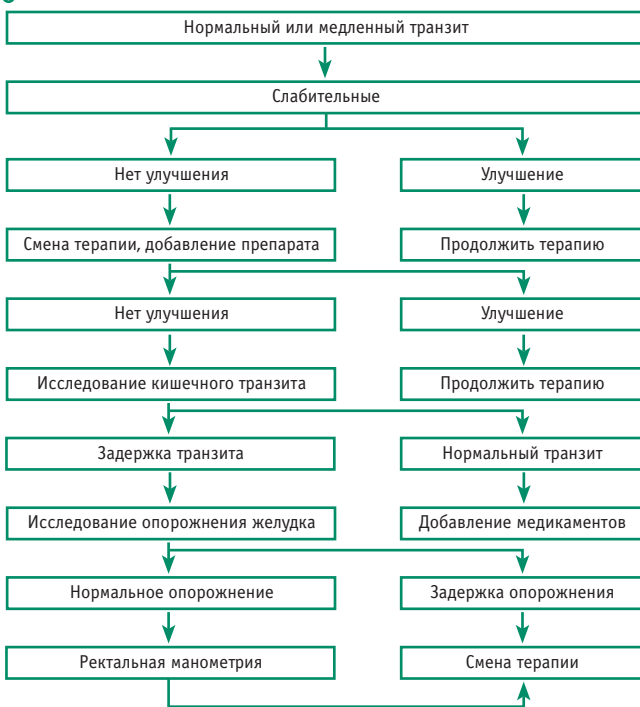
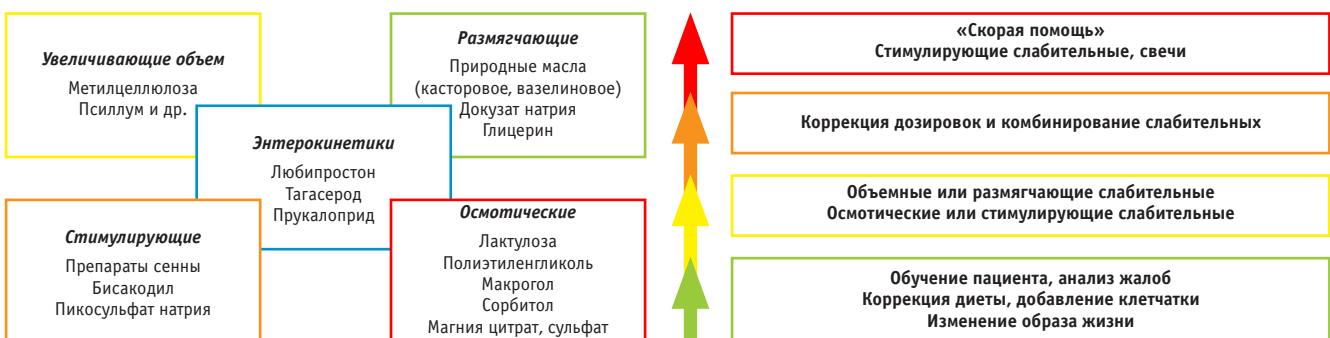


Рис. 3. Слабительные средства, применяемые в лечении запоров [1]



содержащиеся в цитрусовых и овощах, стимулируют рост толстокишечных бактерий [8]. Пшеничные отруби являются одним из наиболее эффективных слабительных волокон, но могут провоцировать вздутие и боли в животе у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [18].

Существует прямая зависимость между количеством потребляемых волокон, потреблением жидкости и объемом каловых масс. Увеличение количества клетчатки, например злаковых, имеет объемный эффект. Кроме этого, значимый эффект дает рост потребления волокон фруктов и компонентов сахаров (фруктоза, сорбитол), содержащихся в таких продуктах, как яблоки, персики, груши, вишня, изюм, виноград и орехи. Рекомендованное количество пищевых волокон составляет в среднем от 20 до 40 г в сутки. Следует употреблять сырые отруби — от 2 до 6 чайных ложек с каждым приемом пищи, запивая стаканом воды. У некоторых пациентов, особенно с замедленным кишечным транзитом, волокна могут провоцировать вздутие и ощущение распирания, что снижает приверженность лечению примерно на 50%. Пациентам необходимо сообщать об этом нежелательном явлении. Волокна в рацион следует вводить постепенно в соответствии с их переносимостью и эффективностью [6, 33, 36, 41].

Слабительные, увеличивающие объем, или объемные слабительные, включают семена подорожника, метилцеллюлозу, кальция поликарбонат и пшеничный декстрин. Они представляют собой натуральные или синтетические полисахариды или дериваты целлюлозы, сорбирующие воду в кишке и увеличивающие объем каловых масс. Эти слабительные эффективно повышают частоту дефекаций и увеличивают мягкость стула без значимых побочных явлений. Используются самостоятельно или в сочетании с пищевыми волокнами.

В систематическом обзоре показана эффективность псиллума у пациентов с хроническим запором в отношении увеличения частоты стула и найдена недостаточно доказанной эффективностью других форм, таких как метилцеллюлоза, отруби, поликарбонат кальция [10]. Другой обзор продемонстрировал эффективность и безопасность поликарбоната кальция и низкую эффективность метилцеллюлозы и псиллума [38]. Данные исследований по увеличивающим объем слабительным остаются противоречивыми, однако безопасность этих средств позволяет начинать с них терапию [10, 38].

Пациентам, которые имеют плохой ответ на терапию волокнами или плохо переносят волокна, может потребоваться применение других слабительных. **Слабительные, размягчающие стул**, такие как докюзат натрия, предназначены для уменьшения поверхностного натяжения кала, что позволяет воде легче проникать в кал. В качестве монотерапии они менее эффективны, чем другие слабительные. Систематический обзор определил, что размягчающие стул слабительные оказывают меньшее влияние на частоту стула, чем псиллум [42].

В группу **осмотических слабительных** входят полиэтиленгликоль (ПЭГ), плохо абсорбируемые и неабсорбируемые сахара и солевые слабительные, индуцирующие секрецию воды в просвет кишечника и вызывающие учащение дефекаций. Избыточное использование осмотических слабительных может приводить к электролитным нарушениям у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или нарушением функции почек [28].

Для лечения запоров доступны растворы ПЭГ и порошки для приготовления раствора (не содержащие электролитов). Систематические обзоры показывают эффективность этих средств в отношении повышения частоты и улучшения

консистенции стула. Они принимаются один раз в день со стартовой дозы 17 г и титруются до максимальной дозы 34 г/сут. При отсутствии ответа возможно снижение дозы до 8,5 г с добавлением стимулирующего слабительного ежедневно или каждый третий день [14, 15].

Слабительные, основанные на солях магния (магниевое молоко, цитрат магния и сульфат магния), плохо абсорбируются в кишечнике и действуют как гиперосмолярный раствор. Однако у многих пациентов на фоне терапии выявляется гипермагниемия, особенно при нарушении функции почек [17].

Безопасный вариант осмотических слабительных — синтетические дисахариды, лактулоза. Они не метаболизируются ферментами в кишечнике, таким образом, вода и электролиты остаются в просвете кишечника вследствие осмотического эффекта сахаров. Лактулоза требует определенного времени (обычно 24–48 часов) до достижения эффекта, что связано с ее транзитом до толстого кишечника. По данным систематических обзоров, лактулоза оказывает выраженное действие на частоту дефекации и консистенцию стула, проявляет слабительный эффект. Сорбитол имеет схожую эффективность и является менее дорогостоящей альтернативой. И лактулоза, и сорбитол могут вызывать вздутие живота и газообразование. По результатам Кокрановских метаанализов, ПЭГ превосходит лактулозу в эффективности [26].

Стимулирующие слабительные, такие как бисакодил, препараты сенны, пикосульфат натрия, оказывают свое действие за счет нарушения транспорта электролитов через слизистую кишки. Таким образом, они увеличивают сократительную активность. Бисакодил хорошо переносится, однако его прием может вызывать диарею и боли в животе. Продолжительный прием стимулирующих слабительных ассоциирован с гипокалиемией, энцефалопатией, связанной с потерей белка, и с перегрузкой солями [20, 22].

Стимулирующие слабительные после длительного или частого использования вызывают лаксативный синдром и в дальнейшем могут приводить к атонии кишечника. Препараты сенны при длительном приеме также требуют повышения дозы, вызывают псевдомеланоз кишечника, и в связи с данным побочным действием они запрещены или ограничены к применению во многих западных странах. Стимулирующие слабительные у пациентов с хроническим запором могут использоваться лишь периодически во время подбора терапии.

Новые препараты

Линаклотид — минимально абсорбируемый пептид, агонист С-рецепторов к гуанилатциклазе, который стимулирует секрецию жидкости в кишечник и ускоряет транзит. Этот препарат одобрен в США в дозировке 145 мг/сут. Однако роль линаклотида в лечении хронического запора, а также соотношение долгосрочных пользы и риска при его применении не определены. Три исследования показали его эффективность в увеличении частоты дефекаций, но наиболее частый и дозозависимый побочный эффект — диарея — требовал прекращения терапии у 4% пациентов [27].

Любипростон — локальный активатор каналов хлора, обогащающий хлором содержимое кишечника. В исследованиях продемонстрирована эффективность любипростона в увеличении частоты дефекаций, однако имеются сообщения о развитии вздутия, дискомфорта в животе и диареи. Роль любипростона в лечении хронического запора пока неясна и нуждается в изучении, нет сравнительных исследований

с другими препаратами, отсутствуют данные о длительной терапии. Изучение препарата затруднено в связи с его высокой стоимостью и индуцированием тошноты у 30% пациентов [21, 24].

Мизопростол — аналог простагландина, который успешно используется у некоторых пациентов для лечения тяжелого запора. По результатам исследований, этот препарат может быть эффективен в дозе 200 мкг/сут или через день с повышением дозы на 200 мкг/сут в соответствии с переносимостью недельного курса вместе с ПЭГ в дозе от 17 до 34 г/сут. Однако мизопростол не должен использоваться у беременных, поскольку может индуцировать потерю плода; кроме того, он усиливает менструальные кровотечения [44].

Колхицин также может быть эффективен в лечении хронического запора. Исследования показали увеличение количества дефекаций при терапии колхицином в дозе 0,6–1,0 мг однократно в сутки через 2–3 месяца терапии. Но препарат не может быть использован у пациентов с почечной недостаточностью и вызывает миопатию.

Прукалоприд — прокинетики, взаимодействующий с 5-HT₄-рецепторами, доступен в Европе, Канаде, России, но не зарегистрирован в США. В исследованиях препарат проявлял эффективность в дозах 1–4 мг/сут, превосходил плацебо при терапии в течение 4–12 недель. Прукалоприд безопасен и хорошо переносится пожилыми больными. Пациенты из трех исследований наблюдались в течение 24 месяцев. При этом улучшение качества жизни отмечалось к концу 12 недель терапии и поддерживалось до 18 месяцев. Сравнительное исследование прукралоприда и ПЭГ показало, что ПЭГ не менее эффективен, но имеет преимущество в отношении стоимости лечения [12, 13].

Эвакью. В арсенале врача должны присутствовать слабительные, способные стимулировать моторику и предотвращать развитие вторичных симптомов хронического запора, таких как метеоризм или газообразование. В последние годы для лечения хронических запоров появились интересные для клиницистов комбинированные препараты слабительных, которые облегчают период подбора терапии и нейтрализуют вторичные симптомы задержки стула. К таким средствам относятся ректальные суппозитории Эвакью, содержащие натрия бикарбонат, калия битартрат и ПЭГ.

Под действием влаги в ампуле прямой кишки ПЭГ расплавляется, создавая условия для взаимодействия воды с натрия бикарбонатом и калия битартратом. Образующийся углекислый газ растягивает прямую кишку, повторяя физиологический процесс дефекации. Растяжение гладкой муску-

латуры прямой кишки вызывает мышечные сокращения, провоцируя процесс эвакуации каловых масс, а образуемая вода разжижает каловые массы, что облегчает их выведение из организма. Расплавленный ПЭГ действует как смазывающий компонент, способствуя легкому прохождению каловых масс. Обычно дефекация наступает уже в течение 5–10 минут после введения суппозитория.

Препарат в форме свечей эффективнее при большинстве форм хронического запора, в том числе при сочетанной патологии. Наличие нескольких механизмов патогенетического воздействия позволяет применять препарат как для начальных форм запоров, так и при тяжелых и резистентных запорах. Эвакью является безопасным средством, не имеет противопоказаний и может быть рекомендован беременным и при грудном вскармливании, а также при наличии механических повреждений прямой кишки, при анальных трещинах и геморрое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных российских условиях доступность медикаментозных средств приводит к видоизменению типичной клинической картины запора, развитию лаксативной болезни, возникновению привыкания к препаратам и рефрактерных запоров. Применение пациентом «популярных», «народных» и прочих альтернативных методов лечения не только не гарантирует выздоровления или уменьшения степени тяжести заболевания, но и, напротив, приводит к усугублению патологического процесса. Все более востребованной становится информационная поддержка пациентов со стороны врачей. Объяснение больному стратегии лечения и последовательности действий способствует улучшению контакта с больным и повышает степень его доверия врачу. Врач должен знать стратегию лечения пациентов с запорами и современные лекарственные препараты.

1. У первичных пациентов с хроническими запорами, в особенности имеющих «тревожные симптомы», необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики.

2. Лечение хронического запора должно начинаться с патогенетической терапии, направленной на нормализацию частоты дефекаций и консистенции стула. Недопустимо самолечение пациентов непроверенными и «народными» средствами, не имеющими доказательной базы.

3. В качестве первой ступени лечения хронического запора следует рассматривать препарат Эвакью, который показал высокую эффективность и безопасность при длительном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялов С. С. История одного пациента: тактика лечения запора // Эффектив. фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2013. № 4 (41). С. 22–29.
2. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г., Гвинтовкина Т. О. и др. Хронический запор, подходы к постановке диагноза и лечению // Фарматека. 2011. № 12. С. 58–63.
3. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. и др. Хронический запор: представления, патогенез, диагностика, новые возможности лечения // Врач. 2012. № 12. С. 77–82.
4. Парфенов А. И. Эволюция взглядов на патогенез и терапию хронического запора // 2011. № 12.
5. Andrews C. N., Storr M. The pathophysiology of chronic constipation // Can. J. Gastroenterol. 2011. N 25. Suppl. B. P. B16–21.
6. Anti M., Pignataro G., Armuzzi A., Valenti A. et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45. N 21. P. 727–732.
7. Attaluri A., Donahoe R., Valestin J., Brown K. et al. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. N 7. P. 822–828.
8. Badiali D., Corazzari E., Habib F. I., Tomei E. et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial // Dig. Dis. Sci. 1995. Vol. 40. N 2. P. 349–356.
9. Bharucha A. E., Dorn S. D., Lembo A., Pressman A.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. N 1. P. 211–217.
10. Bharucha A. E., Pemberton J. H., Locke G. R. 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. N 1. P. 218–238.
11. Camilleri M. New treatment options for chronic constipation: mechanisms, efficacy and safety // Can. J. Gastroenterol. 2011. N 25. Suppl. B. P. B29–35.
12. Camilleri M., Van Outryve M. J., Beyens G., Kerstens R. et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in

- patients with chronic constipation — follow-up of patients from the pivotal studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. N 9. P. 1113–1123.
13. Cinca R., Chera D., Gruss H. J., Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation — a comparison in a controlled environment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. N 9. P. 876–886.
 14. Corazziari E., Badiali D., Bazzocchi G., Bassotti G. et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation // *Gut.* 2000. Vol. 46. N 4. P. 522–526.
 15. Dipalma J. A., Cleveland M. V., McGowan J., Herrera J. L. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. N 7. P. 1436–1441.
 16. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. N 5. P. 1377–1390.
 17. Dupont C., Campagne A., Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 8. P. 1280–1287.
 18. Floch M. H., Wald A. Clinical evaluation and treatment of constipation // *Gastroenterologist.* 1994. Vol. 2. N 1. P. 50–60.
 19. Gray J. R. What is chronic constipation? Definition and diagnosis // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. N 25. Suppl. B. P. B7–10.
 20. Heizer W. D., Warshaw A. L., Waldmann T. A., Laster L. Protein-losing gastroenteropathy and malabsorption associated with factitious diarrhea // *Ann. Intern. Med.* 1968. Vol. 68. N 4. P. 839–852.
 21. Johanson J. F., Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. N 11. P. 1351–1361.
 22. Kamm M. A., Müller-Lissner S., Wald A., Richter E. et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. N 7. P. 577–583.
 23. Kruis W. Obstipation als Begleitsymptom und als unerwünschte Arzneimittelwirkung // S. A. Müller-Lissner, L. M. A. Akkermans. *Chronische Obstipation und Stuhlinkontinenz.* Springer Verlag, 1989. P. 201–211.
 24. Lang L. The Food and Drug Administration approves lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. N 1. P. 7.
 25. Lankisch P. G., Lübbers H., Mahlke R., Müller C. H. *Gastroenterologie. Von Symptom zur Diagnose. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis,* 2009.
 26. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R. L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 7. CD007570.
 27. Lembo A. J., Schneier H. A., Shiff S. J., Kurtz C. B. et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. N 6. P. 527–536.
 28. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. N 14. P. 1360–1368.
 29. Liu L. W. Chronic constipation: current treatment options // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. N 25. Suppl. B. P. B22–28.
 30. Locke G. R. 3rd, Pemberton J. H., Phillips S. F. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. N 6. P. 1766–1778.
 31. Locke G. R. 3rd, Pemberton J. H., Phillips S. F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. N 6. P. 1761–1766.
 32. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D., Houghton L. A. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. N 2. P. 688.
 33. Müller-Lissner S. A. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* 1988. Vol. 296. N 6622. P. 615–617.
 34. Müller-Lissner S. A. *Obstipation* // E. G. Hahn, J. F. Riemann, L. Demling. *Klinische Gastroenterologie, 3. Aufl., Georg. Thieme Verlag,* 1996. P. 318–327.
 35. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. N 25. Suppl. B. P. B36–40.
 36. Petticrew M., Watt I., Sheldon T. Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly // *Health Technol. Assess.* 1997. Vol. 1. N 13. P. i–iv, 1–52.
 37. Pinto-Sanchez M. I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. N 25. P. 11–15.
 38. Ramkumar D., Rao S. S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. N 4. P. 936–971.
 39. Storr M., Storr M. Chronic constipation: current management and challenges // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. N 25. Suppl. B. P. B5–6.
 40. Tramonte S. M., Brand M. B., Mulrow C. D., Amato M. G. et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review // *J. Gen. Intern. Med.* 1997. Vol. 12. N 1. P. 15–24.
 41. Voderholzer W. A., Schatke W., Mühlendorfer B. E., Klauser A. G. et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. N 1. P. 95–98.
 42. Voderholzer W. A., Schatke W., Mühlendorfer B. E., Klauser A. G. et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. N 1. P. 95–98.
 43. Wald A. Approach to the patient with constipation // T. Yamada, D. H. Alpers, N. Kaplowitz et al. *Textbook of Gastroenterology, 4th ed.* McGraw-Hill Med. Pub., 2003. Vol. 1. P. 894–910.
 44. Wald A. Slow Transit Constipation // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2002. Vol. 5. N 4. P. 279–283. ■

Библиографическая ссылка:

Вялов С. С. Хронический запор: этиология и возможности терапии // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 42–49.

Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения

К. Л. Райхельсон, М. К. Прашнова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Цель обзора: проанализировать существующие рекомендации и данные исследований по применению урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Основные положения. Широта фармакологических эффектов УДХК определяет разнообразие заболеваний, при которых доказана ее эффективность или обсуждается возможность применения. Рассматриваются рекомендации ведущих ассоциаций гастроэнтерологического и гепатологического профиля по назначению УДХК при холестатических состояниях и других болезнях гепатобилиарной зоны. Обсуждаются данные клинических исследований и перспективы ее использования при желчнокаменной болезни, первичном билиарном циррозе и склерозирующем холангите, аутоиммунном гепатите и некоторых других патологиях.

Заключение. Сегодня терапия УДХК является обязательной при ряде заболеваний, в отношении которых доказана ее эффективность. В то же время до сих пор раскрыты не все лечебные возможности этого лекарственного средства.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, желчные кислоты, рекомендации, лечение, холестаз.

Ursodeoxycholic Acid: Current Guidelines and Potential Uses

К. Л. Raikhelson, M. K. Prashnova

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Objective of the Review: To review current guidelines on the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) and to analyze data from studies evaluating this medication.

Key Points: UDCA can be used effectively, which has already been proven, and can potentially be used to treat many disorders, which is explained by the wide range of its pharmacological effects. This paper includes guidelines from the leading associations of gastroenterologists and hepatologists regarding the use of UDCA in cholestatic conditions and in other hepatobiliary disorders. The authors discuss data obtained from clinical studies and the potential uses of UDCA for cholelithiasis, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and some other disorders.

Conclusion: Since UDCA has proven to be effective in treating a number of disorders, it is now considered a mandatory therapy for patients with these conditions. Still, the therapeutic potential of UDCA has not been fully investigated.

Keywords: ursodeoxycholic acid, bile acids, guidelines, treatment, cholestasis.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), синтезированная еще в 60-х годах прошлого века, до сих пор является одним из самых исследуемых лекарственных средств в мире. Разработанная исходно как холеретик, в дальнейшем УДХК оказалась, пожалуй, наиболее эффективным из известных гепатотропных препаратов. До сего времени продолжают открываться новые механизмы ее действия и определяться новые показания для назначения. **Цель обзора:** проанализировать существующие рекомендации и данные исследований по применению УДХК.

УДХК, в отличие от других желчных кислот, обладает гидрофильными свойствами и конкурирует с токсичными желчными кислотами как при абсорбции в тонкой кишке, так и на мембране гепатоцитов и холангиоцитов [24]. При этом УДХК предотвращает индуцируемый другими желчными кислотами апоптоз гепатоцитов и колоноцитов и непосредственно ингибирует его, влияя на выход цитохрома С из митохондрий в цитозоль и на запуск каскада каспаз [51].

Кроме того, УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах. Она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортёрами: на их транскрипционную регуляцию, включение в апикальную мембрану, фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия, — а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации Са-зависимой

α-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез) [24].

Цитопротективное действие УДХК при холестазе определяется и ее способностью встраиваться в клеточную мембрану, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, и повышать устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ [51]. Предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома СYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков [24].

Иммунomodулирующие свойства УДХК объясняют преимущественно снижением пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию молекул HLA I и II классов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует распознаванию антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами с последующей деструкцией клеток, их несущих [24]. В то же время УДХК имеет структурные сходства со стероидными гормонами и модулирует активацию ядерного рецептора стероидов [51]. Прием УДХК угнетает экспрессию HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализует активность цитотоксических Т-лимфоцитов, влияет на образование ИЛ-2, а также ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-α и ИФН-γ, экспрессию дипептидилпептидазы 4,

Прашнова Мария Константиновна — врач-гастроэнтеролог, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: prashnova@mail.ru

Райхельсон Карина Леонидовна — д. м. н., профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: kraikhelson@mail.ru

снижает уровень эозинофилов, а также синтез IgM в сочетании с уменьшением продукции аутоантител [5, 24].

Антифибротический эффект УДХК обусловлен снижением содержания активаторов фиброгенеза и непосредственным угнетением активности звездчатых клеток [24].

Антипролиферативный эффект УДХК создает теоретический потенциал для лекарственной профилактики рака. При этом влияние УДХК на канцерогенез разнопланово и дозозависимо. Высокие концентрации УДХК значительно ингибируют клеточную пролиферацию, в то время как низкие способствуют апоптозу клетки [24]. УДХК вызывает целенаправленный апоптоз в различных клеточных линиях аденокарциномы и ингибирует гистоны ацетилтрансферазы, способствуя гибели клеток с поврежденной ДНК [23]. Описана роль УДХК в подавлении деградации нуклеарного фактора κВ, играющего ключевую роль в регуляции иммунного ответа и злокачественной трансформации [50].

УДХК уменьшает кишечную абсорбцию холестерина, а также синтез его в печени, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу [5]. Меняя диспропорциональный состав желчи и снижая ее литогенность путем уменьшения экскреции холестерина в желчь и формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, УДХК способствует литолизу, при этом усиливая постпрандиальное сокращение желчного пузыря [5, 20].

Дополнительными эффектами УДХК являются антиоксидантное действие, изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот [51]. Способность УДХК проникать через гематоэнцефалический барьер и непосредственно ингибировать синтез оксида азота клетками микроглии является перспективной в отношении терапии нейродегенеративных заболеваний [38].

Широта фармакологических эффектов УДХК определяет разнообразие заболеваний, при которых доказана ее эффективность или обсуждается возможность применения.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Способность УДХК эффективно растворять холестериновые камни давно известна. Метаанализ исследований, выполненных еще в 1966–1992 гг., включавший 819 пациентов, показал, что УДХК успешно растворяет рентгенонегативные камни в 37% случаев, а эффективность литолиза зависит от размера камня [32]. При этом оптимальная доза УДХК составляет 8–10 мг/кг/сут, а более высокие дозы не дают дополнительных преимуществ [20], хотя в литературе часто встречаются и рекомендации о назначении 10–15 мг/кг/сут [7]. Следует помнить, что после прекращения приема УДХК конкременты образуются вновь: в 12,5% случаев в течение первого года и в 61% случаев в последующие 11 лет [56]. Это предполагает необходимость ее длительного противорецидивного использования.

Определенный скептицизм клиницистов по отношению к литолитической терапии обусловлен тем, что ее проведение возможно лишь у немногих пациентов. Идеальный кандидат должен иметь функционирующий желчный пузырь с рентгенопрозрачными (или менее 100 HU при КТ) камнями размером желательнее менее 5–10 мм и не более 20 мм [7, 20, 56]. К сожалению, поздняя диагностика ЖКБ приводит к невозможности литолиза у большинства больных.

Однако важно понимать, что значение терапии УДХК при ЖКБ не ограничивается литолитическим эффектом — вне зависимости от растворения камней, ее применение полезно в долгосрочной перспективе. Так, в исследовании, включавшем 527 пациентов с неосложненным холецистолитиазом,

длительная терапия УДХК (в дозе 600 мг/сут), даже если не сопровождалась исчезновением камней, приводила к уменьшению частоты билиарных болей, осложнений и снижению потребности в холецистэктомии [55].

В настоящее время лечебное воздействие УДХК при ЖКБ связывают не столько с литолитическим, сколько с противовоспалительным эффектом. УДХК восстанавливает функцию желчного пузыря и снижает уровни биохимических маркеров оксидативного стресса и воспаления, что объясняет ее положительное влияние на течение ЖКБ вне зависимости от литолиза [20, 55]. Вероятным механизмом представляется вытеснение гидрофобных желчных кислот, вызывающих в стенке желчного пузыря опосредованную макрофагами генерацию реактивных форм кислорода и рост оксидативного стресса, а также повышение уровня простагландина E2 [20].

Вышесказанным объясняется и то, что прием УДХК снижает частоту рецидивирующих панкреатитов у пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом на фоне интактного желчного пузыря [46]. Кроме того, у больных после холецистэктомии УДХК может не только предотвращать повторное камнеобразование, но и использоваться в лечении постхолецистэктомического синдрома. Показано, что в этом случае ее назначение приводит к уменьшению числа эпизодов абдоминальной боли [35].

Поскольку роль УДХК в растворении камней давно доказана, последние работы в этой области направлены на изучение ее значения в профилактике камнеобразования в группах риска: при выявленном билиарном сладже и его предупреждении (например, после трансплантации печени), при резком повышении или снижении массы тела [6, 20, 52, 57]. Так, в метаанализе С. S. Stokes и соавт. (2014) доказано, что прием УДХК уменьшает риск камнеобразования, а также риск необходимости выполнения холецистэктомии у пациентов, снижающих массу тела, в особенности в результате диетотерапии или после бариатрических вмешательств [52].

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Применение УДХК произвело революцию в лечении этого исходно смертельного заболевания. В метаанализе 7 рандомизированных исследований и 6 отчетов о результатах последующего наблюдения, включавших данные о 1038 пациентах с ПБЦ, показано, что назначение УДХК приводит к снижению смертности и частоты трансплантаций печени [48]. У больных ПБЦ, имеющих биохимический ответ на терапию УДХК после года лечения, продолжительность жизни соответствует популяционной [37], а 10-летняя выживаемость составляет 90% против 51% у «неответчиков» [13]. Оптимальная доза УДХК при ПБЦ — 13–15 мг/кг/сут [10], а ее эффективность во многом определяется назначением на ранних стадиях заболевания.

Долговременная терапия УДХК при ПБЦ в настоящее время рекомендуется всеми мировыми гепатологическими ассоциациями. Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) рекомендуют ее обязательное назначение при ПБЦ в дозе 13–15 мг/кг/сут, в том числе пациентам с асимптомным течением заболевания [3, 18].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Большие надежды возлагались на УДХК и при другом холестатическом заболевании — ПСХ. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях УДХК в стандартных дозах 13–15 мг/кг/сут влияла на лабораторные параметры, но не на

продолжительность жизни пациентов [27], а при ее назначении в дозе 17–23 мг/кг/сут была отмечена тенденция к повышению выживаемости [36]. Однако при дальнейшем увеличении дозы (28–30 мг/кг/сут) К. D. Lindor и соавт. (2009) показали снижение выживаемости пациентов. Авторами было предложено несколько объяснений полученных результатов: высокие дозы позволяют избыточному количеству УДХК достичь толстой кишки и в последующем преобразоваться в токсичные желчные кислоты; высокие дозы УДХК ингибируют апоптоз активных звездчатых клеток, что ускоряет фиброгенез и прогрессирование заболевания; при наличии обструкции желчных путей УДХК может усугублять некроз гепатоцитов [30].

Тем не менее пациенты с ПСХ, у которых на фоне терапии УДХК наблюдается нормализация лабораторных показателей, имеют лучший прогноз [31].

Хотя ведущие гепатологические сообщества и не рекомендуют назначать УДХК при ПСХ в рутинных случаях [3, 11, 18, 28], во всем мире она является непризнанным, но широко используемым препаратом для лечения данной патологии [28, 31]. В связи с этим в опубликованных в 2015 г. рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов уточняется, что именно высокодозовая терапия УДХК (свыше 28 мг/кг/сут) не должна использоваться в лечении таких больных [28].

В рекомендациях EASL и PGA указано, что прием УДХК в дозе 15–20 мг/кг/сут улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры, но не обладает доказанным влиянием на выживаемость больных ПСХ [3, 18]. Кроме того, в них учитывается возможность назначения УДХК с целью канцеропревенции, о чем будет сказано ниже.

Аутоиммунный гепатит (АИГ). Иммуномодулирующие эффекты УДХК определили возможность ее применения при АИГ. В ранних исследованиях у пациентов с неполным ответом на стандартную терапию короткие (полугодичные) курсы УДХК не повлияли на гистологическую активность заболевания [14]. Однако в последующем более крупное и длительное исследование (где курсы лечения составляли в среднем 49,7 месяца) продемонстрировало, что монотерапия УДХК эффективна у некоторых пациентов с АИГ [33]. Кроме того, показано, что присоединение УДХК к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии способствует профилактике раннего рецидива и позволяет достичь более низких поддерживающих доз ГКС [33]. Следовательно, монотерапия УДХК может использоваться у пациентов с низкой активностью АИГ и резидуальной печеночной функцией (поскольку в противном случае требуется более быстродействующая терапия ГКС), а добавление УДХК к стандартным схемам может обеспечить гормоносберегающий эффект [33].

Канцеропревенция. Актуальным является изучение свойств УДХК для химиопрофилактики колоректального рака, гепато- и холангиокарциномы. Наиболее важна канцеропревенция для пациентов с ПСХ, поскольку у них резко повышен риск развития холангиокарциномы и аденокарциномы толстой кишки (последней — на фоне сопровождающего ПСХ язвенного колита). Опубликованный в 2013 г. метаанализ 8 исследований по применению УДХК при ПСХ в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника показал значительное снижение риска колоректальной неоплазии при назначении низких доз УДХК (8–15 мг/кг/сут) [49]. В то же время при приеме высоких доз УДХК более 2 лет скорость развития колоректальной неоплазии, напротив, увеличивается [17].

В рекомендациях EASL и PGA отмечено, что использование УДХК для химиопрофилактики колоректального рака при ПСХ может рассматриваться в группах высокого риска (отягощенный семейный анамнез по колоректальному раку, предыдущие колоректальные новообразования или длительно текущий обширный колит) [3, 18].

Снижение канцерогенеза при приеме УДХК было зафиксировано и при других нозологиях. Так, К. Tago и соавт. (2005) выявили роль УДХК в профилактике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью в исходе хронического гепатита С [53]. В исследовании с участием 1285 лиц, перенесших удаление колоректальной аденомы, трехлетний прием УДХК (8–10 мг/кг/сут), хотя и не влиял на частоту рецидивов аденомы, но статистически значимо уменьшал появление аденом с дисплазией высокой степени [9]. Снижение риска рецидива колоректальной аденомы было отмечено у пациентов с ПБЦ, получавших терапию УДХК [47]. Рассматривается также возможное канцеропреентивное действие УДХК при пищевом Барретта [40].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Неоднозначны данные по применению УДХК при НАЖБП. Платебоконтролируемые исследования не показали влияния УДХК в стандартных и повышенных дозах на гистологические параметры печени [26, 29]. Однако обнаружены улучшение лабораторных показателей и снижение выраженности стеатоза при использовании комбинации УДХК и витамина Е [16].

Кроме того, в исследовании V. Rätzli и соавт. (2011) применение УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг/сут) в течение года способствовало улучшению показателей не только аминотрансфераз и отдельных метаболических параметров, но и сывороточных маркеров фиброза [44]. В то же время приведенные выше данные о побочных эффектах подобных доз УДХК заставляют с опаской относиться к их назначению без изучения отдаленных результатов применения.

Наиболее важным с точки зрения перспектив использования УДХК при НАЖБП является то, что она улучшает течение ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение и дислипидемия: способствует коррекции дислипидемии и снижению дозы статинов, а также, в комбинации со статинами, улучшает течение НАЖБП [1, 2, 4, 34]. В связи с этим в недавних российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП (2015) обсуждается возможность применения УДХК в ее комплексной терапии [1].

Лекарственные поражения печени. Исследования с хорошим дизайном по использованию УДХК при лекарственном поражении печени не проводились, поскольку при данной патологии, имеющей чаще идиосинкразический генез, фактически невозможно обеспечить исследование однородного массива больных. Тем не менее имеется достаточное количество описаний серий случаев и отдельных исследований, в которых применение УДХК, в том числе при тяжелых поражениях и в сочетании с кортикостероидами, оказалось эффективным [3, 18, 58]. Как EASL, так и PGA в своих рекомендациях отмечают, что применение УДХК для терапии холестатических лекарственных поражений печени может быть успешным, хотя и отсутствует достаточная доказательная база [3, 18].

Хронические вирусные гепатиты. При хронических вирусных гепатитах терапия УДХК улучшает сывороточные показатели состояния печени без влияния на гистологическую активность [8, 42]. Последнее может быть связано с относительно небольшой продолжительностью проведенных

исследований (6–12 месяцев) [42]. Кокрановский обзор применения УДХК при вирусных гепатитах показал улучшение печеночных показателей сыворотки крови у пациентов с хроническими гепатитами В и С без влияния на долгосрочный прогноз и на элиминацию вируса [12]. Полагаем, что УДХК при вирусных гепатитах может использоваться в комплексной терапии, способствуя нормализации лабораторных параметров.

Алкогольная болезнь печени. В небольших работах у пациентов с алкогольным циррозом прием УДХК (12–15 мг/кг/сут) способствовал лабораторному улучшению [41]. Однако в крупном рандомизированном исследовании назначение УДХК не привело к росту выживаемости при алкогольном циррозе [39]. Справедливости ради заметим, что в это исследование были включены пациенты с терминальной стадией заболевания, у которых трудно было ожидать эффекта от гепатотропной терапии.

Несомненно, возможность применения УДХК при алкогольных поражениях печени требует дальнейшего изучения, тем более что в экспериментальных работах показано, что УДХК уменьшает токсическое воздействие этанола и ацетальдегида [22].

Патология печени у беременных. УДХК в настоящее время является препаратом первой линии для лечения холестаза беременных, это отмечено как в российских, так и в европейских рекомендациях [3, 18]. Недавний Кокрановский метаанализ продемонстрировал, что в 5 из 7 плацебоконтролируемых исследований, которые включали 228 женщин, при приеме УДХК наблюдалось уменьшение зуда, при этом частота случаев дистресса плода не увеличилась [21].

Кроме того, доказано, что в тех случаях, когда постоянная терапия УДХК необходима (например, при ПБЦ), продолжение ее приема во время беременности безопасно для матери и плода [25]. УДХК способствует транспорту желчных кислот через плаценту и снижению уровня эндогенных желчных кислот в молозиве, не влияя на их концентрацию в меконии [25]. Хотя УДХК и не одобрена для применения во время грудного вскармливания, препарат практически безопасен для ребенка, поскольку не обнаруживается в значимом количестве в грудном молоке [3, 18].

EASL и PGA рекомендуют назначение УДХК во втором и третьем триместрах беременности для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени [3, 18].

Генетические холестатические заболевания печени. Изучение эффективности терапии УДХК при различных формах семейного холестаза ограничивается описанием отдельных случаев. Так, при прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа имеются единичные описания регрессии выраженного фиброза и цирроза печени на фоне длительной терапии УДХК [19]. Кроме того, у некоторых больных с этим вариантом заболевания прием УДХК улучшает результаты биохимических тестов [3, 18]. Авторы российских и европейских рекомендаций обсуждают возможность назначения УДХК при прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа и доброкачественном рецидивирующем внутривнутрипеченочном холестазе [3, 18].

При поражении печени, которое наблюдается у 27% больных муковисцидозом, назначение УДХК в дозе 20–30 мг/кг/

сут улучшает печеночные пробы и гистологическую картину, поэтому подобная терапия входит в российские и европейские рекомендации [3, 18].

Холестаз при парентеральном питании. Пациенты, находящиеся на длительном парентеральном питании, входят в группу риска развития холестаза, поэтому возможно профилактическое и лечебное действие УДХК у данного контингента больных. Однако больших исследований с хорошим дизайном в этой области не проводилось. Улучшение биохимических показателей у таких пациентов при приеме УДХК отмечалось в отдельных работах, преимущественно выполненных у детей [54].

Трансплантация органов и тканей. В рандомизированных исследованиях показано, что назначение УДХК непосредственно после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно сокращает число больных с развитием желтухи и частоту тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина», повышая общую выживаемость в сравнении с контрольной группой [45].

Прием УДХК после трансплантации печени улучшает лабораторные показатели и уменьшает образование билиарного сладжа в течение года после операции, хотя и не влияет на частоту острых реакций отторжения трансплантата [15, 57].

В литературе имеются описания случаев позитивного влияния УДХК на течение других заболеваний печени, например фокальной нодулярной гиперплазии [43]. Но заметим, что в последние годы рассматривается потенциальная эффективность УДХК не только в отношении заболеваний гепатобилиарной системы. Обсуждается возможность ее применения как иммуномодулятора у пациентов со СПИДом, как мембраностабилизатора при заболеваниях ЦНС; предполагаются кардиопротекторный эффект УДХК и ее позитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию [2, 5, 20, 38].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено большое количество различных генерических вариантов УДХК. Следует отметить, что, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [6]. Возникшая потребность в импортозамещении определяет необходимость выбора наиболее качественных отечественных форм УДХК. В связи с этим заслуживает внимания препарат Урдокса, демонстрирующий аналогичные референтному препарату УДХК характеристики при инфракрасной спектроскопии [5]. Данный препарат использовался в достаточном количестве клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при различных видах патологии печени [2, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр заболеваний и состояний, при которых в настоящее время используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК), весьма широк. Несмотря на 60-летнюю историю применения, до сих пор раскрыты не все терапевтические возможности УДХК. В то же время для большого перечня гепатобилиарных заболеваний доказана эффективность ее применения и определены оптимальные дозы, которые должны строго соблюдаться в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Российское общество по изучению печени; под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2015. URL: <http://www.rsls.ru/files/NASH-Methodology-2015-07.pdf> (дата обращения — 15.08.2015).
2. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 1–6.
3. Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза / Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени. 2013. URL: <http://www.gastro.ru/?pageId=41> (дата обращения — 15.08.2015).
4. Марцевич Н. П., Кутышенко С. Ю., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты // Терпевт. арх. 2014. № 12. С. 48–52.
5. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // Терпевт. 2012. № 7. С. 23–32.
6. Сарвилина И. В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии // Лечащий врач. 2015. № 2. С. 64–68.
7. Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. и др. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. 32 с.
8. Эсауленко Е. В., Никитина О. Е., Дунаева Н. В., Усков А. Н. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты («Урдокса») в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журн. инфектологии. 2011. Т. 3. № 3. С. 42–45.
9. Alberts D. S., Martínez M. E., Hess L. M., Einspahr J. G. et al. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // J. Nat. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. N 11. P. 846–853.
10. Angulo P., Dickson E. R., Therneau T. M., Jorgensen R. A. et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. N 5. P. 830–835.
11. Chapman R., Fevery J., Kallou A., Nagorney D. M. et al. AASLD. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2010. Vol. 51. N 2. P. 660–678.
12. Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. The Cochrane Library. N 4. CD003181. URL: <http://www.bibliotecacochrane.com/pdf/CD003181.pdf> (дата обращения — 15.08.2015).
13. Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y. et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis // Hepatol. 2008. Vol. 48. N 3. P. 871–877.
14. Czaja A. J., Carpenter H. A., Lindor K. D. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial // Hepatology. 1999. Vol. 30. N 6. P. 1381–1386.
15. Deng Y. L., Xiong X. Z., Cheng N. S. Efficacy of ursodeoxycholic acid as an adjuvant treatment to prevent acute cellular rejection after liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2014. Vol. 13. N 5. P. 464–473.
16. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J., Bihl F. et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. N 12. P. 1537–1543.
17. Eaton J. E., Silveira M. G., Pardi D. S., Sinakos E. et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. N 9. P. 1638–1645.
18. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. N 2. P. 237–267.
19. Frider B., Castillo A., Gordo-Gilart R., Bruno A. et al. Reversal of advanced fibrosis after long-term ursodeoxycholic acid therapy in a patient with residual expression of MDR3 // Ann. Hepatol. 2015. Vol. 14. N 5. P. 745–751.
20. Guarino M. P. L., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. N 331. P. 5029–5034.
21. Gurung V., Middleton P., Milan S. J., Hague W. et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. The Cochrane Library. 2013. N 3. CD000493. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub2/epdf> (дата обращения — 15.08.2015).
22. Henzel K., Thorborg C., Hofmann M., Zimmer G. et al. Toxicity of ethanol and acetaldehyde in hepatocytes treated with ursodeoxycholic or tauroursodeoxycholic acid // Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1644. N 1. P. 37–45.
23. Ikegami T., Matsuzaki Y., Al Rashid M., Ceryak S. et al. Enhancement of DNA to poisoemase I inhibitor-induced apoptosis by ursodeoxycholic acid // Mol. Cancer. Ther. 2006. Vol. 5. N 1. P. 68–79.
24. Kotb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. N 7. P. 8882–8914.
25. Larrain S., Rinella M. Glob liver diseases in pregnancy // Libr. women's med. 2011. URL: http://www.glowm.com/section_view/heading/Liver%20Diseases%20in%20Pregnancy/item/171 (дата обращения — 15.08.2015).
26. Leuschner U. F., Lindenthal B., Herrmann G., Arnold J. C. et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Hepatology. 2010. Vol. 52. N 2. P. 472–479.
27. Lindor K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. N 10. P. 691–695.
28. Lindor K. D., Kowdley K. V., Edwain M., American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. N 5. P. 646–659.
29. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J., Nagorney D. M. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. 2004. Vol. 39. N 3. P. 770–778.
30. Lindor K. D., Kowdley K. V., Luketic V. A., Harrison M. E. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2009. Vol. 50. N 3. P. 808–814.
31. Lindstrom L., Hultcrantz R., Boberg K. M., Friis-Liby I. et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. N 7. P. 841–846.
32. May G. R., Sutherland L. R., Shaffer E. A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // Aliment. Pharmacol Ther. 1993. Vol. 7. N 2. P. 139–148.
33. Miyake Y., Iwasaki Y., Kobashi H., Yasunaka T. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis // Hepatol. Int. 2009. Vol. 3. N 4. P. 556–562.
34. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // J. Hepatology. 2015. Vol. 62. N 6. P. 1398–1404.
35. Okoro N., Patel A., Goldstein M. Narahari N. et al. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis // Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 68. N 1. P. 69–74.
36. Olsson R., Boberg K. M., de Muckadell O. S., Lindgren S. et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. N 5. P. 1464–1472.
37. Pares A. A., Caballeria L., Rodes J., Bruguera M. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // J. Hepatol. 2000. Vol. 32. N 4. P. 561–566.

38. Parry G. J., Rodrigues C. M., Aranha M. M., Hilbert S. J. et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Clin. Neuropharmacol.* 2010. Vol. 33. N 1. P. 17–21.
39. Pelletier G., Roulot D., Davion T., Masliah C. et al. URSOMAF Group. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // *Hepatology.* 2003. Vol. 37. N 34. P. 887–892.
40. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q. et al. In Barretts esophagus patients and Barretts cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. Vol. 307. N 2. P. G129–139.
41. Plevris J. N., Hayes P. C., Bouchier I. A. D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991. Vol. 3. N 9. P. 653–656.
42. Poupon R. E., Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C [review] // *Gut.* 2007. Vol. 56. N 12. P. 1652–1653.
43. Ranucci G., Cirillo F., Corte C. D. Vecchione R. et al. Successful use of ursodeoxycholic acid in nodular regenerative hyperplasia of the liver // *Ann. Pharmacother.* 2011. Vol. 45. N 4. P. e20.
44. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P. et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54. N 5. P. 1011–1019.
45. Ruutu T., Juvonen E., Remberger M., Remes K. et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014. Vol. 20. N 1. P. 135–138.
46. Saraswat V. A., Sharma B. C., Agarwal D. K., Kumar R. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 19. N 10. P. 1206–1211.
47. Serfaty L., De Leusse A., Rosmorduc O., Desaint B. et al. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. N 1. P. 203–209.
48. Shi J., Wu C., Lin Y., Zhu L. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. N 7. P. 1529–1538.
49. Singh S., Khanna S., Pardi D. S., Loftus E. V. Jr. et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. N 8. P. 1631–1638.
50. Sola S., Ma X., Castro R. E., Kren B. T. et al. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor beta1-induced apoptosis of rat hepatocytes. // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 49. P. 48831–48838.
51. Solá S., Aranha M. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2007. Vol. 9. N 2. P. 123–138.
52. Stokes C. S., Gluud L. L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 7. P. 1090–1100.
53. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S., Miyakawa K. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. N 1. P. 164–169.
54. Thibault M., McMahon J., Faubert G., Charbonneau J. et al. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic acid use in neonates // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 19. N 1. P. 42–48.
55. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology.* 1999. Vol. 30. N 1. P. 6–13.
56. Villanova N., Bazzoli F., Taroni F., Frabboni R. et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment // *Gastroenterology.* 1989. Vol. 97. N 3. P. 726–731.
57. Wang S. Y., Tang H. M., Chen G. Q., Xu J. M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration after liver transplantation on serum liver tests and biliary complications: a randomized clinical trial // *Digestion.* 2012. Vol. 86. N 3. P. 208–217.
58. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury // *Digestion.* 2011. Vol. 84. N 1. P. 54–59. ■

Библиографическая ссылка:

Райхельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 50–56.

Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность?

И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян, Е. В. Винницкая, С. В. Драпун

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: оценить новый неинвазивный метод диагностики и количественной оценки стеатоза печени.

Основные положения. Стеатоз печени — гистопатологическое звено, которое может приводить к формированию фиброза, лежащего в основе любого хронического заболевания печени вне зависимости от его этиологии. В условиях высокой распространенности неалкогольной жировой болезни печени — прогностически неблагоприятного фактора прогрессирования хронического заболевания печени — своевременная и точная диагностика стеатоза и его количественная оценка становятся актуальными задачами клинической гепатологии.

Заключение. Обзор клинических исследований по неинвазивной диагностике стеатоза печени, а также собственный опыт показали необходимость более тщательного изучения метода оценки контролируемого параметра затухания ультразвука в качестве метода неинвазивной диагностики стеатоза печени в сопоставлении с морфологическим методом у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии.

Ключевые слова: стеатоз печени, неинвазивные тесты, контролируемый параметр затухания ультразвука, кривая ошибок.

Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis: Myth or Reality?

I. G. Bakulin, Yu. G. Sandler, V. A. Keiyan, E. V. Vinnitskaya, S. V. Drapun

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To assess a new, noninvasive technique for the detection and quantification of hepatic steatosis.

Key Points: Hepatic steatosis is a histopathological process that may lead to fibrosis, which is the underlying abnormality in any chronic hepatic disorder, irrespective of its etiology. Nonalcoholic fatty-liver disease is a common disorder that is regarded as a marker of a poor prognosis, i.e. progression of chronic hepatic diseases. Thus, a timely and accurate diagnosis of steatosis and its quantitative assessment are becoming demanding tasks for clinical hepatologists.

Conclusion: A review of clinical studies on the noninvasive diagnosis of hepatic steatosis and our own experience suggest the need for a more thorough comparison of noninvasive detection of hepatic steatosis, using tools for measuring the controlled attenuation parameter, and morphology in patients with chronic hepatic disorders of different etiology.

Keywords: hepatic steatosis, noninvasive tests, controlled attenuation parameter, Area Under the Receiver Operating Curve.

Стеатоз печени — достаточно распространенное состояние, которое в большинстве случаев считается доброкачественным, обратимым и бессимптомным [8, 35]. С другой стороны, в настоящее время есть убедительные доказательства того, что стеатоз печени — это одна из стадий общего патологического процесса, которая независимо от этиологии может приводить при определенных обстоятельствах к стеатогепатиту, а в дальнейшем — к формированию фиброза [13, 37].

В последнее время проблеме стеатоза печени уделяется все больше внимания. В первую очередь следует отметить, что данная категория больных имеет повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также от осложнений, ассоциированных с болезнями печени, в целом по сравнению с референсной популяцией (15,5% и 7,5% соответственно, $p = 0,04$) [15]. В последние годы появились доказательства того, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) может рассматриваться как фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы. Кумулятивная частота гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с НАЖБП-ассоциированным циррозом печени составляет 2,6% случаев

в год, а, например, при HCV-ассоциированных циррозах — 4,0% с медианой наблюдения 3,2 года [3, 40].

Следует отметить, что по данным открытого многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования DIREG распространенность НАЖБП среди взрослого населения Российской Федерации составила 27,0%, в том числе 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, у 16,8% больных НАЖБП был диагностирован неалкогольный стеатогепатит и у 2,9% — цирроз печени [1]. Кроме того, показано, что распространенность НАЖБП очень высока в группах риска. Так, частота НАЖБП среди лиц с ожирением составляет более 80–90%; при сахарном диабете 2 типа — около 70% по данным УЗИ, а при морфологическом исследовании — 87,0%; у пациентов с дислипидемией НАЖБП выявляется примерно в 50% случаев [2, 8, 13, 21, 24]. Кроме того, следует ожидать, что высокая степень стеатоза является отражением активности накопления жира в печени.

Таким образом, в условиях высокой распространенности НАЖБП своевременное выявление стеатоза печени и его количественная оценка становятся актуальными задачами не только гепатологии, но и здравоохранения в целом.

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Винницкая Елена Владимировна — д. м. н., заведующая отделением хронических заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor@rusmg.ru

Драпун Сергей Владимирович — врач-патоморфолог лаборатории патоморфологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Кейян Виталия Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor@rusmg.ru

Сандлер Юлия Григорьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
ОЦЕНКИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ**

Наиболее широко используемый в клинической практике метод оценки стеатоза — это УЗИ печени, которое, по мнению ряда авторов, позволяет определять стеатоз при наличии жира более чем в 20% гепатоцитов [10]. При этом УЗИ является скорее качественным методом определения стеатоза, оно не дает возможности оценить его степень, а также имеет низкую чувствительность [38].

Высокочувствительным методом является магнитно-резонансная спектроскопия, с помощью которой можно определить наличие стеатоза при вовлечении 5% гепатоцитов и более. Однако ее высокая стоимость и отсутствие общепризнанной стандартизации не позволяют использовать данный метод в рутинной клинической практике [32].

Золотым стандартом диагностики и определения тяжести стеатоза является пункционная биопсия печени. У НАЖБП имеются характерные гистологические критерии:

- 1) стеатоз, который обычно является макровезикулярным, но может быть микровезикулярным или смешанным; гистологически это накопление жира в перипортальной (центролобулярной) зоне;
- 2) баллонная дистрофия гепатоцитов;
- 3) воспалительные инфильтраты, состоящие из смешанных нейтрофильных и мононуклеарных клеток, обычно без портальной инфильтрации (в отличие от хронического гепатита С);
- 4) фиброз [5, 22].

В таблице 1 представлены все характеристики, позволяющие оценить индекс активности НАЖБП с учетом индекса стеатоза по системе, предложенной Vgunt, индекса гистологической активности и индекса фиброза печени по шкале METAVIR [14].

Вместе с тем пункционная биопсия печени при всех положительных моментах является инвазивным и дорогостоящим методом, имеющим потенциальные ограничения и осложнения: к ним относятся неудовлетворительная воспроизводимость и возможные ошибки при недостаточном количестве материала; отсутствие мотивации у пациентов с НАЖБП к проведению исследования, в том числе в динамике, риск кровотечений и др. [7, 28, 29].

В последнее время интерес клиницистов сместился в сторону неинвазивных методов исследования, примером чего является оценка фиброза с помощью транзитной эластометрии и фибротестов. Транзитная эластометрия печени базируется на физическом методе и соотносится с истинными внутренними физическими показателями паренхимы печени — определяет эластичность печени. Фибротесты — это биологический метод, при котором проводится количественная оценка сывороточных (серологических) биомаркеров. Серологические биомаркеры представляют собой несколько неспецифичных для печени клинических и серологических параметров, которые ассоциируются с различными стадиями фиброза. Согласно последним практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, транзитная эластометрия может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (уровень доказательности — А1), имеет высокую достоверность при вирусных гепатитах (А1), чуть менее достоверна при НАЖБП и других хронических заболеваниях печени (А1), обладает большей чувствительностью при обнаружении цирроза, чем при обнаружении «продвинутых» стадий

фиброза (А1). Алгоритм сочетания транзитной эластометрии и серологических биомаркеров представляется наиболее привлекательным и достоверным (А2). Однако данная стратегия требует дополнительной доказательной базы для пациентов с НАЖБП (А1). Рекомендуется проведение скрининга фиброза печени всем больным НАЖБП, особенно при метаболическом синдроме или сахарном диабете 2 типа, когда риск фиброза печени повышен (А1). Но для диагностики тяжелых стадий фиброза применение неинвазивных методов является менее точным методом, чем пункционная биопсия печени (А1) [16].

Длительное время основным нерешенным вопросом неинвазивной диагностики являлось отсутствие возможности оценить выраженность стеатоза печени. Поэтому появление в клинической практике метода, позволяющего определять

Таблица 1

**Гистологический индекс активности
неалкогольной жировой болезни печени**

| Гистологический признак | Индекс (баллы) | Определение |
|----------------------------------|----------------|---|
| Стеатоз | 0 | < 5% |
| | 1 | 5–33% клеток ацинусов с макровезикулярным ожирением (жировой инфильтрацией) |
| | 2 | 34–66% клеток ацинусов с макро-микровезикулярным ожирением |
| | 3 | > 66% клеток ацинусов с макро-микровезикулярным ожирением |
| Баллонная дистрофия гепатоцитов | 0 | нет |
| | 1 | несколько гепатоцитов с баллонной дистрофией |
| | 2 | много гепатоцитов с баллонной дистрофией |
| Воспаление | 0 | нет |
| | 1 | 1–2 фокуса × 20 п/зр |
| | 2 | 2–4 фокуса × 20 п/зр |
| | 3 | > 4 фокусов × 20 п/зр |
| Общее количество баллов — 0–8 | | |
| Фиброз | 0 | нет фиброза |
| | 1a | легкий перисинусоидальный фиброз 3-й зоны |
| | 1b | умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны |
| | 1c | портальный/перипортальный фиброз |
| | 2 | мостовидный фиброз |
| | 3 | цирроз |
| Индекс фиброза — 0–4 по METAVIR* | | |

* 1 — только перипортальный/портальный фиброз; 2 — перисинусоидальный фиброз 3-й зоны + перипортальный/портальный фиброз; 3 — мостовидный фиброз; 4 — цирроз.

не только наличие, но и степень стеатоза, вызвало огромный интерес.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО ПАРАМЕТРА ЗАТУХАНИЯ УЛЬТРАЗВУКА

Современным подходом в определении стеатоза печени является метод оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) (англ. Controlled Attenuation Parameter — CAP). КПЗУ — недавно разработанный неинвазивный метод, базирующийся на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации (англ. Vibration-Controlled Transient Elastography — VCTE), встроенной в фиброскан (FibroScan, Echosens, Франция). КПЗУ позволяет измерить степень ослабления в жировой ткани ультразвукового сигнала, излучаемого вибрационным зондом с частотой 3,5 МГц. Таким образом, метод КПЗУ основан на свойстве ультразвуковых сигналов «затухать» в тканях, содержащих жир, при этом ослабление сигнала происходит пропорционально степени стеатоза. Результаты выражаются в децибелах на метр (дБ/м) и ранжируются от 100 до 400 дБ/м с определением степени стеатоза: S0 — стеатоз менее 10% гепатоцитов, S1 — стеатоз более 10%, S2 — стеатоз более 33%, S3 — стеатоз более 66% гепатоцитов [30].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛИРУЕМОГО ПАРАМЕТРА ЗАТУХАНИЯ УЛЬТРАЗВУКА В ОЦЕНКЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

КПЗУ зарекомендовал себя как быстрый и простой неинвазивный метод, позволяющий определять степень стеатоза, и к сегодняшнему дню уже накопился определенный опыт

его применения при хронических заболеваниях печени различной этиологии. Кроме того, по данным А. Berzigotti, КПЗУ не зависит от оператора и может проводиться операторами без опыта. Важно, что на показатели КПЗУ не влияет наличие фиброза или цирроза. При этом отмечается, что пока точно не известны факторы, которые могут влиять на значения КПЗУ, по причине небольшой выборки в исследованиях. Вместе с тем указано еще одно важное преимущество — возможность определять и стеатоз, и фиброз с помощью одного метода [4].

По опыту ряда исследователей из разных стран, значения КПЗУ коррелируют со степенью стеатоза при сравнении с данными биопсии печени [9, 11, 18, 26, 30, 39]. Исследователями из Румынии проведена сравнительная оценка применения методов КПЗУ и биопсии печени у 201 пациента с различными хроническими заболеваниями печени. Максимальная диагностическая точность была показана для стеатоза S2 и S3 — 82,1% и 81,6% соответственно, при S1 — 76,1%. Прогностическая ценность отрицательного результата при исключении стеатоза S2 и S3 достигала 93,5% и 98,7% соответственно. Значения AUROC (англ. Area Under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve — площадь под кривой операционной характеристики диагностического метода), рассчитанные между каждыми двумя степенями стеатоза, составили: 0,772 (S0/S1), 0,874 (S0/S2), 0,904 (S0/S3), 0,659 (S1/S2), 0,777 (S1/S3) и 0,665 (S2/S3) [25].

Интересными представляются сравнительные данные о диагностической эффективности метода КПЗУ (выполненного двумя датчиками — М и XL) и биопсии печени у 57 пациентов с НАЖБП. Была показана статистически зна-

чимая корреляция между методом КПЗУ и биопсией печени ($r = 0,49, p < 0,001$) [18].

При обследовании 317 пациентов с хроническими заболеваниями печени (НАЖБП — у 63 человек, хронический гепатит С — у 108, хронический гепатит В — у 146) М. Kumar и соавт. показали, что при оценке стеатоза метод КПЗУ статистически значимо коррелирует с данными биопсии во всех трех группах пациентов независимо от этиологии [23].

Очень внушительными выглядят данные проспективно-го сравнительного исследования среди 5323 пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, из них у 440 была выполнена биопсия печени. Метод КПЗУ показал высокую диагностическую точность при обнаружении стеатоза: AUROC составила 0,914 (95%-й ДИ: 0,90–0,93). Среди 440 пациентов, которым была выполнена биопсия печени, значения AUROC для выявления стеатоза S1, S2 и S3 составили 0,79 (95%-й ДИ: 0,74–0,84, $p < 0,001$), 0,84 (95%-й ДИ: 0,80–0,88, $p < 0,001$) и 0,84 (95%-й ДИ: 0,80–0,88, $p < 0,001$) соответственно. Неудачи при применении метода КПЗУ (около 7,7% случаев) имели статистически значимую связь с женским полом, повышенным ИМТ и наличием метаболического синдрома. Важным для практики является выявление факторов, с которыми, согласно многофакторному анализу, ассоциировано повышение значений КПЗУ: ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, метаболический синдром, прием алкоголя более 14 доз/нед и эластичность печени $> 6 \text{ кПа}$ [12].

Однако полученный опыт поставил ряд вопросов, и главный среди них, на наш взгляд, — вопрос о пограничных значениях КПЗУ для корректной оценки наличия и степени стеатоза как у здоровых лиц, так и у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Кроме того, по мнению ряда авторов, необходимо понять, возможно ли будет использовать метод КПЗУ для определения стеатоза в динамике, что было бы важным, например, для принятия КПЗУ в качестве референсного метода для оценки эффективности новых препаратов в клинических исследованиях при НАЖБП [4].

Что касается первого вопроса, данные, предлагаемые рядом авторов, могут различаться, причем порой существенно (табл. 2). Следует иметь в виду, что разработчиками метода в качестве пограничных предложены следующие значения КПЗУ: для S1 — 230–249,9 дБ/м, для S2 — 250–276,9 дБ/м, для S3 — 277 дБ/м и более.

К. Masaki и соавт. провели исследование в японской популяции среди 155 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Они показали статистически значимые различия между стеатозом легкой и умеренной степени ($p < 0,0001$) и предложили в качестве пограничного уровня КПЗУ для умеренного стеатоза значение 232,5 дБ/м и более [26].

М. Sasso и соавт. при сравнительном исследовании применения метода КПЗУ и биопсии печени у 115 пациентов показали, что значения КПЗУ статистически значимо коррелируют с данными морфологии (коэффициент Спирмена $\rho = 0,81, p < 10^{-16}$). При этом величина AUROC составила 0,91 и 0,95 для S2 и S3 соответственно. В качестве пограничных критериев для степеней стеатоза S1, S2 и S3 этими авторами были предложены значения КПЗУ 222 дБ/м, 233 дБ/м и 290 дБ/м соответственно [30, 31]. При обследовании 152 пациентов с хроническими заболеваниями печени (из них у 52 человек диагностировали НАЖБП и у 100 — хронический гепатит В) в трех центрах Китая F. Shen и соавт. предложили для степеней стеатоза S1, S2 и S3 значения

253 дБ/м, 285 дБ/м и 310 дБ/м соответственно [33]. К. S. Jung и соавт. при обследовании 161 пациента с хроническими заболеваниями печени предложили для S1, S2 и S3 значения 250 дБ/м, 301 дБ/м и 325 дБ/м соответственно. Ими было также показано, что пациенты с выраженным стеатозом имеют больший риск несоответствия между КПЗУ и биопсией печени [19]. Y. E. Chop и соавт. при обследовании 135 пациентов с хроническими заболеваниями печени в корейской популяции предложили для S1, S2 и S3 значения КПЗУ 250 дБ/м, 299 дБ/м и 327 дБ/м соответственно [9].

Учитывая различия в оценке значений КПЗУ разными авторами, можно предположить, что пограничные значения могут зависеть от популяционных особенностей. Кроме того, как часто происходит при внедрении нового метода, методические подходы могут различаться. Так, не всегда учитывается или указывается, какой из датчиков (М или XL) применялся в исследовании, что затрудняет обсуждение результатов и тиражирование данного метода. Вместе с тем использование XL-датчика для КПЗУ является предпочтительным для пациентов с ожирением.

С другой стороны, не все авторы пользуются единой шкалой индекса стеатоза. Так, при обследовании 219 здоровых лиц в качестве оптимальных пограничных критериев для S2 и S4 (по шкале Hamaguchi) были предложены значения КПЗУ 243 и 303,5 дБ/м; при этом величина AUROC для $S \geq 2$ и $S \geq 4$ составила 0,91 и 0,93 соответственно [6].

Другие исследователи считают необходимым в первую очередь диагностировать тяжелый стеатоз. Так, R. P. Myers и соавт. при сравнительном исследовании стеатоза печени (КПЗУ при эластометрии с М-датчиком и биопсия печени)

Таблица 2

Пограничные значения контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) при определении степени стеатоза, предлагаемые разными авторами

| Авторы | Значения КПЗУ для различных степеней стеатоза, дБ/м | | | Число пациентов |
|-------------------------------|---|-------|-------|-----------------|
| | S1 | S2 | S3 | |
| de Ledingham V. и соавт. [12] | 230 | 250 | 277 | 440 |
| Masaki K. и соавт. [26] | – | 232,5 | – | 155 |
| Shen F. и соавт. [33] | 253 | 285 | 310 | 152 |
| Jung K. и соавт. [19] | 250 | 301 | 325 | 161 |
| Chon Y. и соавт. [9] | 250 | 299 | 327 | 135 |
| Sasso M. и соавт. [30, 31] | 222 | 233 | 290 | 115 |
| Myers R. и соавт. [27] | 250 | – | 283 | 153 |
| Ferraioli G. и соавт. [17] | 219 | 219 | 296 | 115 |
| de Lédinghen V. и соавт. [11] | 215 | 252 | 296 | 112 |
| Wang C. и соавт. [36] | 219,5 | 230 | 283,5 | 88 |
| Shen F. и соавт. [34] | 255 | 283,5 | 293,5 | 381 |

у 153 пациентов с хроническими заболеваниями печени и ИМТ ≥ 28 кг/м² показали, что метод КПЗУ статистически значимо коррелирует и с содержанием жировой ткани, и со степенью стеатоза (в обоих случаях $p < 0,0005$). Однако авторы указывают лишь на необходимость использовать пограничный критерий 283 дБ/м для выраженного стеатоза. Чувствительность и специфичность при применении данного значения — 76% и 79%, а предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 87% и 64% соответственно [27].

Таким образом, на наш взгляд, нужны крупные когортные исследования, выполненные по одному дизайну, с помощью одного и того же оборудования, которые позволили бы предложить единую шкалу оценки степени стеатоза в зависимости от значений КПЗУ.

В условиях научно-исследовательского отдела гепатологии Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) нами получен собственный опыт применения неинвазивного метода с определением степени стеатоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Ниже представлены клинические случаи сравнительной оценки степени стеатоза печени с помощью различных методов (КПЗУ при фиброэластометрии в сравнении с пункционной биопсией печени).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Б., 60 лет. Поступила в отделение хронических заболеваний печени МКНЦ с жалобами на общую слабость, дискомфорт и чувство тяжести в правом подреберье. Из анамнеза заболевания: пациентка имеет избыточную массу тела в течение 10 лет, сахарный диабет 2 типа в течение 12 лет. По данным УЗИ, на протяжении последних 7 лет диагностируется стеатоз печени с гепатомегалией, в течение 3 лет — увеличение селезенки. *Физикальные данные:* пациентка повышенного питания (ИМТ — 33 кг/м²); край печени выступает из-под реберной дуги на 2 см. *Лабораторные данные:* повышение уровня АСТ до 3 норм, АЛТ — до 3,5 нормы, общего билирубина — до 1,5 нормы, ЩФ — до 1,5 нормы, глюкозы — до 7,8 ммоль/л, триглицеридов — до 2,1 ммоль/л, холестерина — до 5,8 ммоль/л. *УЗИ органов брюшной полости:* размеры печени увеличены (косой вертикальный размер правой доли — 15,5 см, толщина левой доли — 7,0 см), структура паренхимы неоднородная, эхогенность повышена; воротная вена — 12 мм; селезенка увеличена (разме-

ры — 13,5 × 5,2 см, площадь — 70 см², селезеночная вена — 7 мм).

По данным фиброэластометрии с функцией КПЗУ выявлен стеатоз печени, соответствующий степени S2 (262 дБ/м); стадия фиброза по шкале METAVIR соответствует F4 (13,3 кПа) (рис. 1). По данным фибротеста (ФиброМакс): F4 (0,81), A3 (0,84), S3 (0,85), N1 (0,50), H0 (0,03) (рис. 2). Пункционная биопсия печени: дольково-трабекулярное строение нарушено за счет различной толщины и величины фиброзных септ, соединяющих портальные тракты между собой. Портальные тракты и центральные вены с выраженной лимфоидной инфильтрацией и признаками васкуляризации. Гепатоциты с очаговой жировой смешанной инфильтрацией и белковой дистрофией. Выраженная гиперплазия ретикулоэндотелиальной системы. *Заключение:* мелкоузловой активный цирроз печени. Индекс стеатоза — S2. METAVIR — A2F4 (рис. 3, 4).

Рис. 1. Результаты обследования пациентки Б. на аппарате FibroScan с функцией оценки контролируемого параметра затухания ультразвука. Степень стеатоза — S2 (262 дБ/м). Стадия фиброза — F4 по METAVIR (13,3 кПа). *Примечание.* CAP — контролируемый параметр затухания (Controlled Attenuation Parameter); E — эластичность печени; IQR — интерквартильный размах, отражающий вариабельность измерений; IQR/медиана — соотношение интерквартильного размаха и медианы значения эластичности печени

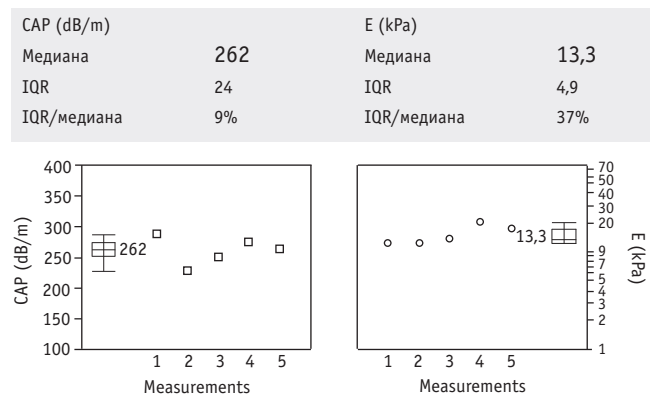
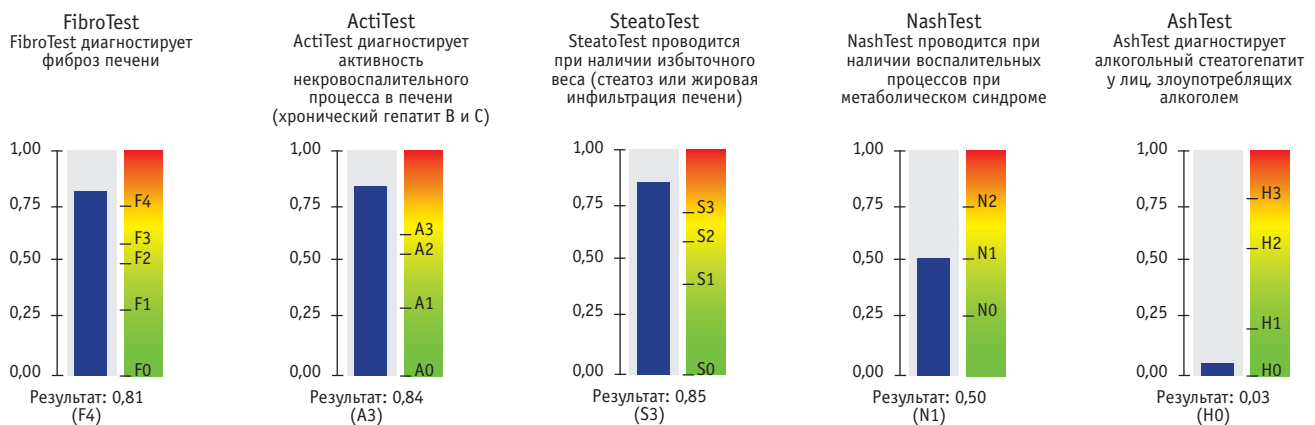


Рис. 2. Результаты обследования пациентки Б. с помощью комплекса тестов ФиброМакс: стадия фиброза — F4 по METAVIR, активность некрвоспалительного процесса высокая — A3, степень стеатоза — S3, наличие факторов метаболического синдрома N1



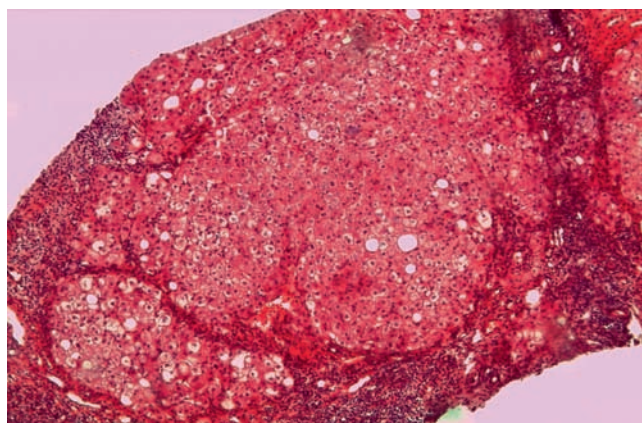
Заключительный клинический диагноз: Цирроз печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени, класс А по Чайлду — Пью (5 баллов), умеренная биохимическая активность. Спленомегалия. Сахарный диабет 2 типа. Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени. Дислипидемия. Стеатоз печени 2-й степени (S2 по данным КПЗУ, S2 по данным пункционной биопсии печени).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка Т., 58 лет. Поступила в отделение хронических заболеваний печени МКНЦ с жалобами на общую слабость, чувство тяжести в правом подреберье, одышку при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза заболевания: пациентка имеет избыточный вес в течение 5 лет. В 2009 г. выявлены маркеры гепатита С (a-HCV+, HCV РНК — 8×10^5 МЕ/мл, 3a-генотип). Противовирусная терапия не проводилась. Сопутствующие заболевания: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертония 3-й степени, 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. **Физикальные данные:** пациентка повышенного питания (ИМТ — 34,7 кг/м²). При пальпации край печени выступает из-под реберной дуги на 2,5 см. **Лабораторные данные:** минимальный цитолитический синдром (повышение уровня АЛТ до 2,5 нормы АСТ — до 1,5 нормы, холестерин — 5,9 ммоль/л, триглицериды — 2,75 ммоль/л). **УЗИ органов брюшной полости:** размеры печени увеличены (косой вертикальный размер правой доли — 16 см, толщина левой доли — 7,5 см), экзогенность повышена, воротная вена — 10 мм.

По данным **фиброэластометрии с функцией КПЗУ** выявлен стеатоз печени степени S2 (262 дБ/м); стадия фиброза по шкале METAVIR соответствует F1 (6,7 кПа) (рис. 5). По данным **фибротеста (ФиброМакс):** F0-1 (0,25), A1 (0,33), S3 (0,83), N1 (0,50), H0 (0,04) (рис. 6). **Пункционная биопсия печени:** дольково-трабекулярное строение сохранено. Центральные вены не расширены. Портальные тракты с небольшим фиброзом, несколько расширены, с лимфоидной инфильтрацией, не выходящей за пределы пограничной пластинки. Очаговые скудные внутривольковые инфильтраты. Гепатоциты преимущественно 3-й зоны ацинуса с крупнокапельной жировой инфильтрацией около 35–45% от общего числа гепатоцитов всех зон. Гиперплазия клеток

Рис. 3. Гистологическая картина фиброза и стеатоза пациентки Б. Стадия фиброза — F4 по METAVIR. Степень стеатоза — S2 по Brunt. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$. Фото авторов



ретикулоэндотелиальной системы. **Заключение:** портальный и лобулярный гепатит минимальной активности. Индекс стеатоза — S2. METAVIR — A1F1 (рис. 7).

Заключительный клинический диагноз: Хронический гепатит С, 3a-генотип, высокая вирусная нагрузка, умеренная биохимическая активность. Стадия фиброза — F1 (A1F1 — по данным пункционной биопсии печени; F1 — по данным фиброэластометрии печени). Стеатоз печени 2-й степени по Brunt. Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени. Дислипидемия. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертония 3-й степени, 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют высокую точность метода КПЗУ в сопоставлении с пункционной биопсией в оценке степени стеатоза

Рис. 4. Гистологическая картина фиброза и стеатоза пациентки Б. Стадия фиброза — F4 по METAVIR. Степень стеатоза — S2 по Brunt. Окраска по методу Ван-Гизона. Увеличение $\times 200$. Фото авторов

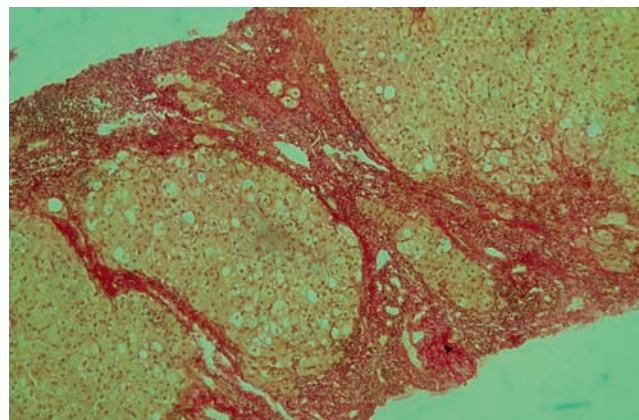


Рис. 5. Результаты обследования пациентки Т. на аппарате FibroScan с функцией оценки контролируемого параметра затухания ультразвука. Степень стеатоза — S2 (262 дБ/м). Стадия фиброза — F1 по METAVIR (6,7 кПа). **Примечание.** CAP — контролируемый параметр затухания (Controlled Attenuation Parameter); E — эластичность печени; IQR — интерквартильный размах, отражающий вариабельность измерений; IQR/медиана — соотношение интерквартильного размаха и медианы значения эластичности печени

| CAP (dB/m) | | E (kPa) | |
|-------------|-----|-------------|-----|
| Медиана | 262 | Медиана | 6,7 |
| IQR | 10 | IQR | 0,6 |
| IQR/медиана | 4% | IQR/медиана | 9% |

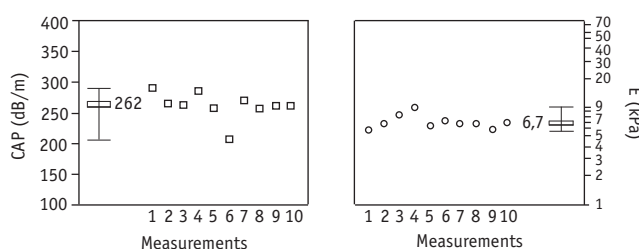


Рис. 6. Результаты обследования пациентки Т. с помощью комплекса тестов ФиброМакс: стадия фиброза — F0–1 по METAVIR, активность некрвоспалительного процесса — A1, степень стеатоза — S3, наличие факторов метаболического синдрома N1

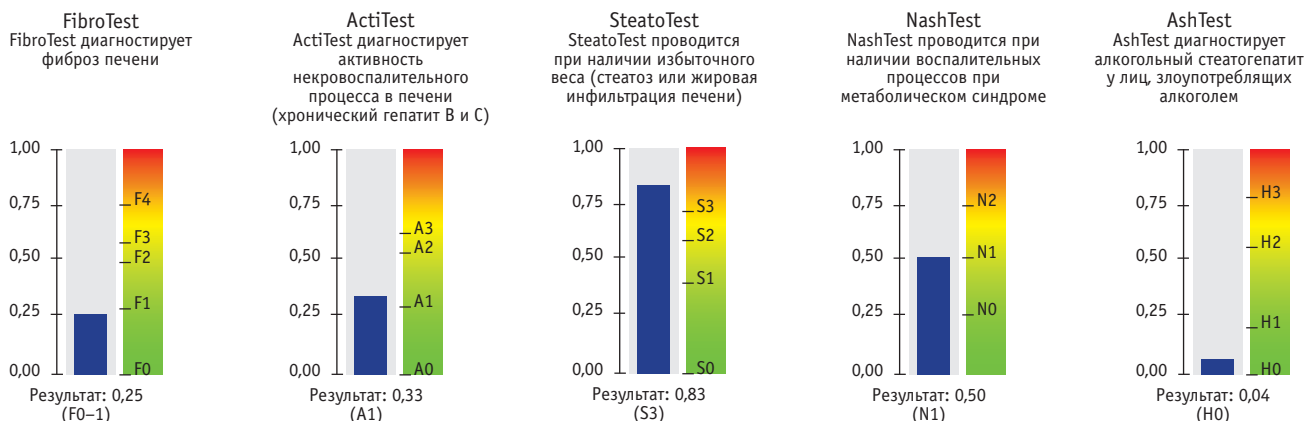
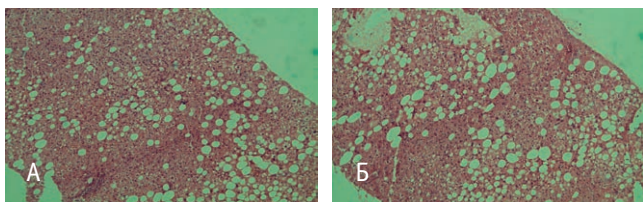


Рис. 7. Гистологическая картина фиброза и стеатоза пациентки Т. Стадия фиброза — F1 по METAVIR. Степень стеатоза — S2 по Brunt. А — макро-микровезикулярный стеатоз; Б — преобладает макровезикулярный стеатоз. Окраска по методу Ван-Гизона. Увеличение × 200. Фото авторов



печени вне зависимости от этиологии заболевания, стадии фиброза и степени ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования метода оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) поставил перед клиницистами и исследователями ряд вопросов:

- будут ли ультраструктурные особенности макро- и микровезикулярного стеатоза печени влиять на корректность его определения?
- насколько активно будет влиять на качество результата при применении метода КПЗУ прием алкоголя, пищи или определенной группы лекарственных препаратов?
- имеет ли значение для оценки степени стеатоза методом КПЗУ применение M- и XL-датчика, насколько совпадают данные в зависимости от исходных характеристик пациента?
- насколько степень определяемого методом КПЗУ стеатоза зависит от этиологии заболевания печени?

Вместе с тем полученные нами результаты показали необходимость более тщательного изучения КПЗУ в качестве метода неинвазивной диагностики стеатоза печени в сопоставлении с морфологическим методом у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии. Требуется накопление большего количества наблюдений и последующий анализ с целью оценки диагностической точности КПЗУ и выбора точных количественных параметров соответствия при выполнении данного метода исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
2. Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 10. N 6. P. 330–344.
3. Ascha M. S., Hanouneh I. A., Lopez R., Tamimi T. A. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2010. Vol. 51. N 6. P. 1972–1978.
4. Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. N 5. P. 910–912.
5. Brunt E. M., Kleiner D. E., Wilson L. A., Belt P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings // Hepatology. 2011. Vol. 53. N 3. P. 810–820.
6. Carvalhana S., Leitão J., Alves A. C., Bourbon M. et al. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound // Liver Int. 2014. Vol. 34. N 6. P. e111–117.
7. Castera L., Foucher J., Bernard P. H., Carvalho F. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations // Hepatology. 2010. Vol. 51. N 3. P. 828–835.
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012. Vol. 55. N 6. P. 2005–2023.
9. Chon Y. E., Jung K. S., Kim S. U., Park J. Y. et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population // Liver Int. 2014. Vol. 34. N 1. P. 102–109.
10. Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., Joseph R. et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. N 6. P. 1061–1067.
11. de Lédinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrouche W. et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography // Liver Int. 2012. Vol. 32. N 6. P. 911–918.
12. de Lédinghen V. D., Vergniol J., Capdepon M., Chermak F. et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of

- steatosis: a prospective study of 5323 examinations // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. N 5. P. 1026–1031.
13. Dixon J. B., Bhathal P. S., O'Brien P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology.* 2001. Vol. 121. N 1. P. 91–100.
 14. Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging // *Frontline Gastroenterol.* 2014. Vol. 5. N 3. P. 211–218.
 15. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., Thorelius L. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology.* 2006. Vol. 44. N 4. P. 865–73.
 16. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J. Hepatology.* 2015. Vol. 63. N 1. P. 237–264.
 17. Ferraioli G., Tinelli C., Lissandrin R., Zicchetti M. et al. Controlled attenuation parameter for evaluating liver steatosis in chronic viral hepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. N 2. P. 6626–6631.
 18. Friedrich-Rust M., Romen D., Vermehren J., Kriener S. et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD // *Eur. J. Radiol.* 2012. Vol. 81. N 3. P. e325–331.
 19. Jung K. S., Kim B. K., Kim S. U., Chon Y. E. et al. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. N 6. P. e98698.
 20. Karlas T., Petroff D., Garnov N., Böhm S. et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. N 3. P. e91987.
 21. Kim D., Choi S. Y., Park E. H., Lee W. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification // *Hepatology.* 2012. Vol. 56. N 2. P. 605–613.
 22. Kleiner D. E., Brunt E. M., Van Natta M., Behling C. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2005. Vol. 41. N 6. P. 1313–1321.
 23. Kumar M., Rastogi A., Singh T., Behari C. et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does aetiology affect performance? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 28. N 7. P. 1194–1201.
 24. LaBrecque D. R., Abbas Z., Anania F., Ferenci P. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48. N 6. P. 467–473.
 25. Luşor-Platon M., Stefănescu H., Mureşan D., Florea M. et al. Non-invasive assessment of liver steatosis using ultrasound method // *Med. Ultrason.* 2014. Vol. 16. N 3. P. 236–245.
 26. Masaki K., Takaki S., Hyogo H., Kobayashi T. et al. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases // *Hepatol. Res.* 2013. Vol. 43. N 11. P. 1182–1189.
 27. Myers R. P., Pollett A., Kirsch R., Pomier-Layrargues G. et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. N 6. P. 902–910.
 28. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., Gombert S. et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. N 7. P. 1898–1906.
 29. Regev A., Berho M., Jeffers L. J., Milikowski C. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. N 10. P. 2614–2618.
 30. Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V., Douvin C. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE® guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes // *Ultrasound Med. Biol.* 2010. Vol. 36. N 11. P. 1825–1835.
 31. Sasso M., Tengher-Barna I., Zioli M., Miette V. et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan (®): validation in chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* 2012. Vol. 19. N 4. P. 244–253.
 32. Schwenzer N. F., Springer F., Schraml C., Stefan N. et al. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51. N 3. P. 433–445.
 33. Shen F., Zheng R. D., Mi Y. Q., Wang X. Y. et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. N 16. P. 4702–4711.
 34. Shen F., Zheng R. D., Shi J. P., Mi Y. Q. et al. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenuation parameter in patients with chronic liver disease. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12809/full> (дата обращения — 30.07.2015).
 35. Teli M. R., James O. F., Burt A. D., Bennett M. K. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study // *Hepatology.* 1995. Vol. 22. N 6. P. 1714–1719.
 36. Wang C. Y., Lu W., Hu D. S., Wang G. D. et al. Diagnostic value of controlled attenuation parameter for liver steatosis in patients with chronic hepatitis B // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. N 30. P. 10585–10590.
 37. Yeh M. M., Raju M. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. Overview. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/2038493-overview#showall> (дата обращения — 30.07.2015).
 38. Yilmaz Y., Ergelen R., Akin H., İmerçyüz N. Noninvasive detection of hepatic steatosis in patients without ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation parameter evaluated with transient elastography // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25. N 11. P. 1330–1334.
 39. Yoneda M. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver disease // *Hepatol. Res.* 2013. Vol. 43. N 11. P. 1125–1126.
 40. Younossi Z. M., Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H. et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality // *Hepatology.* 2011. Vol. 53. N 6. P. 1874–1882. ■

Библиографическая ссылка:

Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Винницкая Е. В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 57–64.

Анализ эффективности затрат на антисекреторную терапию острых язвенных гастродуоденальных кровотечений

Е. А. Черноусова¹, И. Е. Хатьков^{1, 2}, Д. Ю. Белоусов³, С. М. Чудных¹, С. А. Домрачев¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

² Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

³ Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Цель исследования: фармакоэкономический анализ — изучение сравнительной клинической и экономической эффективности H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП), применяемых в виде монотерапии и комбинаций, у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ОЯГДК).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 330 больных с ОЯГДК: 86 больных получали H₂-блокаторы, 147 — комбинацию H₂-блокаторов и ИПП, 97 — препараты группы ИПП.

Результаты. В группе пациентов, получавших монотерапию ИПП, отмечены более низкая частота рецидивов кровотечения, выполнения повторных эндоскопических гемостазов и хирургических вмешательств, меньшие летальность и потребность в гемотрансфузионной терапии (для всех случаев $p < 0,05$). Выявлены также фармакоэкономические преимущества применения ИПП.

Заключение. Терапия препаратами группы ИПП статистически значимо улучшает результаты лечения ОЯГДК и является экономически более выгодной, чем применение H₂-блокаторов и комбинаций H₂-блокаторов и ИПП. Поэтому ИПП можно рекомендовать при ОЯГДК как препараты выбора.

Ключевые слова: острые гастродуоденальные язвенные кровотечения, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат.

Cost-Benefit Analysis of Antisecretory Treatment of Acute Bleeding From Gastric or Duodenal Ulcers

E. A. Chernousova¹, I. E. Hatkov^{1, 2}, D. Yu. Belousov³, S. M. Chudnykh¹, S. A. Domrachev¹

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Department of Healthcare

³ Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

Study Objective: This pharmaco-economic analysis studied the comparative clinical efficacy and cost effectiveness of H₂-blockers and proton-pump inhibitors (PPI) used as monotherapy and in combinations in patients with acute bleeding from gastric or duodenal ulcers.

Materials and Methods: Results of treatment of 330 patients with acute bleeding from gastric or duodenal ulcers were analyzed. Eighty-six patients received H₂-blockers; 147 received a combination of H₂-blockers and PPI; and 97 received PPIs.

Study Results: The following were observed in the PPI monotherapy group ($p < 0.05$ for all comparisons): lower rates of recurrent bleeding, fewer repeated endoscopic procedures to provide hemostasis and fewer surgical interventions surgeries, lower mortality and less need for blood transfusion. The pharmaco-economic advantages of PPIs were also shown.

Conclusion. In patients with acute bleeding from gastric or duodenal ulcers, PPI help achieve significantly better treatment outcomes. Also, this treatment is more cost-effective than the administration of H₂-blockers or a combination of H₂-blockers and PPI. PPI, therefore, can be recommended as the treatment of choice for patients with acute bleeding from gastric or duodenal ulcers.

Keywords: acute bleeding from gastric or duodenal ulcers, H₂-blockers, proton-pump inhibitors, pharmaco-economics, cost-benefit analysis.

Острые язвенные гастродуоденальные кровотечения (ОЯГДК) продолжают оставаться одной из самых актуальных проблем современной неотложной медицины [2]. Они составляют 60–80% всех кровотечений пищеварительного тракта [4, 10]. Ежегодно в России с данной патологией госпитализируются 100–150 человек на 100 тыс. населения [3]. В последние десятилетия были отмечены общий рост заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также увеличение количества осложненных форм язвенной болезни [8]. Летальность при

ОЯГДК достигает сейчас 5–16% и не имеет тенденции к снижению, что обусловлено высокой летальностью в случае «операций отчаяния» на фоне тяжелой кровопотери [1]. С другой стороны, широкое внедрение в практику рациональных методов эндогемостаза и современных антисекреторных препаратов все же позволило сократить летальность в Москве до 4,2% [5].

В настоящее время антисекреторные препараты являются обязательным компонентом лечения ОЯГДК и кислотозависимых заболеваний ЖКТ [4, 7]. Основные их классы — бло-

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований». 109439, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 142, корп. 2. E-mail: doctor@rusmg.ru

Домрачев Сергей Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: doctor@rusmg.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, директор ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: doctor@rusmg.ru

Черноусова Евгения Анатольевна — аспирант кафедры факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: surg-chea@yandex.ru

Чудных Сергей Михайлович — д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии № 2 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: doctor@rusmg.ru

каторы гистаминовых H₂-рецепторов (H₂-блокаторы) и ИПП. Накопленный мировой опыт говорит о том, что ИПП более эффективны в лечении ОЯГДК. Тем не менее H₂-блокаторы не уступают им в популярности из-за относительной дешевизны.

Цель исследования: фармакоэкономический анализ — изучение сравнительной клинической и экономической эффективности H₂-блокаторов и ИПП, применяемых в виде монотерапии и комбинаций, у больных с ОЯГДК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективному сплошному анализу были подвергнуты результаты лечения 330 пациентов с ОЯГДК, которых госпитализировали в хирургические отделения № 1 и № 2 ГКБ № 68 г. Москвы в 2009–2011 гг. Среди них было 233 мужчины и 97 женщин в возрасте от 17 до 91 года. У 214 человек ОЯГДК было отмечено впервые, у 116 пациентов выявлен язвенный анамнез продолжительностью от 6 месяцев до 50 лет.

Из 330 поступивших 91 (27,57%) имел вредные привычки: 36 (10,91%) пациентов курили; 28 (8,48%) употребляли алкоголь; 21 (6,36%) курил и употреблял алкоголь; 6 (1,82%) принимали наркотики.

Перед поступлением в стационар 33 (10%) человека принимали НПВП, обезболивающие препараты либо антиагреганты/антикоагулянты.

В зависимости от тяжести состояния по Simplified Acute Physiology Score больные распределились следующим образом: легкая степень заболевания (0–6 баллов) была у 169 (51,2%), средняя (7–11 баллов) — у 125 (37,9%), тяжелая (12 и более баллов) — у 36 (10,9%).

У большинства пациентов при поступлении обнаружили язвы со спонтанно остановившимся кровотечением и признаками нестабильного гемостаза (класс 2 по Forrest).

У 205 (62,12%) больных язвы локализовались в двенадцатиперстной кишке, у 106 (32,12%) — в желудке, у 19 (5,76%) язвы были и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке. У 241 (73,03%) человека была найдена одна язва, у 66 (20,00%) — 2, у 23 (6,97%) — 3 язвы и более.

В 218 (66,06%) случаях диаметр язв составлял менее 10 мм, в 111 (33,64%) — варьировал от 10 до 20 мм, в 23 случаях язвы имели диаметр более 20 мм, зачастую представляя собой гигантские циркулярные и полукруглые дефекты. У 23 (6,97%) пациентов имелось по 2 язвы и более размерами от 4 до 40 мм в диаметре.

Всем пациентам при поступлении проводилась диагностическая ЭГДС, при наличии показаний (классы по Forrest 1a, 1b, 2a, 2b и 2c) выполняли эндогемостаз, а при продолжавшемся кровотечении — экстренную лапаротомию с остановкой кровотечения. Производились лапаротомия, гастро- либо дуоденотомия с иссечением, прошиванием или экстерриторизацией кровоточащей язвы.

При выполнении эндогемостаза использовали преимущественно аргоноплазменную коагуляцию, в ряде случаев в комбинации с обкалыванием кровоточащего дефекта спиртом или нанесением клея «Гемокомпакт». Эндогемостаз был выполнен 150 (45,45%) пациентам как с лечебной, так и с профилактической целью.

После остановки кровотечения пациентов переводили в хирургическое либо реаниматологическое отделение, где проводилась терапия, направленная на коррекцию гемодинамических расстройств, с обязательным назначением антисекреторных, гемостатических и антибактериальных препаратов.

В зависимости от используемого антисекреторного препарата всех пациентов ретроспективно разделили на три группы: *первую* группу составили 86 (26,06%) больных, получавших H₂-блокаторы; *вторую* группу — 147 (44,55%) пациентов, у которых использовали комбинацию H₂-блокаторов и ИПП; *третью* группу — 97 (29,39%) человек, которые получали ИПП.

Группы не различались по основным эпидемиологическим и клиническим показателям (полу, возрасту, наличию язвенного анамнеза, тяжести состояния при поступлении, характеристикам язв и т. д.).

Наиболее часто применявшимися H₂-блокаторами были ранитидин — ампулы 25 мг/мл, 2 мл (препараты Рантак и Ацилок), фамотидин — флаконы 20 мг, ранитидин — таблетки 150 мг (в том числе Рантак).

Из ИПП в основном использовали омепразол в форме капсул 20 мг (Омес) и флаконов 40 мг (препараты Улкозол и Ультоп).

Схемы применения антисекреторных препаратов в исследуемых группах представлены в *таблице 1*.

Критерием эффективности считали процент больных без рецидива кровотечения на фоне антисекреторной терапии в условиях стационара, поскольку безрецидивное течение напрямую зависит от интенсивности репарации кровоточивших язвенных дефектов и приводит к меньшим затратам, связанным с необходимостью хирургических и повторных эндоскопических манипуляций, лечения в усло-

Таблица 1

Схемы антисекреторной терапии, применяемые в группах исследования

| Группы | Схемы антисекреторной терапии |
|--------|--|
| 1-я | Ранитидин 50 мг или фамотидин 20 мг на 100 мл физраствора 2 раза в день внутривенно капельно 10–14 дней с переходом на таблетки ранитидина 150 мг 2 раза в день вплоть до выписки. Ранитидин 50 мг 2 раза в день внутримышечно 10–14 дней с переходом на таблетки ранитидина 150 мг 2 раза в день вплоть до выписки. Ранитидин 150 мг 2 раза в день <i>per os</i> в течение всего периода госпитализации |
| 2-я | Ранитидин 50 мг (Рантак) 2 раза в день внутримышечно 10–14 дней с параллельным приемом капсул омепразола 20 мг 2 раза в день вплоть до выписки. Ранитидин 50 мг или фамотидин 20 мг на 100 мл физраствора 2 раза в день внутривенно 10–14 дней с переходом на капсулы омепразола 20 мг 2 раза в день вплоть до выписки |
| 3-я | Омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день в течение всего периода госпитализации. Омепразол 40 мг (Улкозол) + 10 мл растворителя 2 раза в день внутривенно (количество дней в зависимости от эндоскопической картины) с переходом на капсулы омепразола 20 мг 2 раза в день вплоть до выписки. Омепразол 40 мг (Ультоп) + 10 мл растворителя 2 раза в день внутривенно (количество дней в зависимости от эндоскопической картины) с переходом на капсулы омепразола 20 мг 2 раза в день вплоть до выписки |

виях реанимационного отделения, переливания компонентов крови и т. д.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования», который включает анализ прямых медицинских затрат и эффективности затрат [6].

Анализ прямых медицинских затрат. При расчете затрат использовали среднюю стоимость 1 койко-дня пребывания больного в реанимационном и хирургическом отделениях, стоимость антисекреторной терапии, а также хирургической операции на желудке и компонентов крови. Стоимость 1 койко-дня и операции (в объеме резекции желудка) предоставлены экономическим отделом больницы. Отпускные цены на антисекреторные препараты, закупаемые больницей, взяты на сайте <http://www.rlsnet.ru/prmoni.htm> и относятся к 2010 г.

Средняя стоимость антисекреторной терапии представляет собой суммарные расходы на препараты в каждой группе, разделенные на количество больных в группе. Другие лекарственные препараты (антибактериальные, гемостатические и прочие средства), расходные материалы и иные компоненты затрат при использовании антисекреторных препаратов различных групп считались равными и не учитывались при фармакоэкономическом анализе. Стоимость препаратов крови (свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы) взята из прейскуранта (www.medorginfo.ru/clinic/ork/haemtrans?page=2).

Анализ эффективности затрат. Так как у сравниваемых стратегий лечения ОЯГДК разные показатели эффективности и затрат, был проведен анализ показателя эффективности затрат (*cost-effectiveness ratio* — CER) для каждой схемы терапии. Доминирующей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где:

DC — прямые медицинские затраты на лечение одного больного с ОЯГДК (стоимость госпитализации, хирургического вмешательства, переливания препаратов крови и медикаментозного лечения);

Ef — эффективность, выраженная в проценте больных без рецидива кровотечения на фоне антисекреторного лечения в условиях стационара.

Количественные данные описывали при помощи среднего и стандартного отклонения, качественные — с использованием абсолютных и относительных частот. Для анализа количественных данных применяли однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным сравнением по методу Шеффе. Качественные данные оценивали с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистически анализ произведен с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Все расчеты выполнены в рублях, в ценах 2010 г. Окончательные расчеты выражены в показателях CER. Все экономические анализы делали в программе MS Excel, 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая эффективность

Установлено, что при лечении ОЯГДК самой высокой клинической эффективностью обладают ИПП. Об этом говорят наибольшая эффективность эндоскопического гемостаза, наименьшая частота рецидивов кровотечения, самое низкое число больных, которым потребовались хирургическое

лечение и переливание компонентов крови, и наименьшая летальность в третьей группе (табл. 2).

Анализ прямых медицинских затрат

Стоимость медицинских услуг и препаратов показана в таблице 3.

Следует отметить, что все 330 пациентов с ОЯГДК, пролеченных в ГКБ № 68 с 2009 по 2011 г., в совокупности провели в стационаре 4853 койко-дня, из которых 273 койко-дня в отделении реанимации (в лечении в условиях реанимационного отделения нуждались 112 больных) и 4580 — в хирургических отделениях. Было выполнено 28 хирургических вмешательств, из них 17 на фоне рецидива кровотечения. Подсчитано, что пациентам с ОЯГДК за 3 года было введено 113,220 л свежзамороженной плазмы и 78,135 л эритроцитарной массы. Суммарные затраты за 3 года на медицинские услуги и препараты для пациентов с ОЯГДК приведены в таблице 4.

Подсчет затрат показал, что несмотря на то, что средняя стоимость антисекреторной терапии одного больного ИПП выше, чем при использовании H_2 -блокаторов и комбинированной терапии, общие затраты на лечение в третьей группе были ниже, чем в первой и второй (табл. 5).

Анализ эффективности затрат

Фармакоэкономический анализ демонстрирует, что наименьший показатель CER, рассчитанный на одного больного, составил 135 196,4 руб. при лечении ИПП. Самый высокий CER — 200 900,5 руб. — был в группе лечения H_2 -блокаторами (табл. 6). При этом антисекреторная терапия в данной группе была наименее эффективна, о чем говорят наибольшие показатели рецидивов язвенного кровотечения, хирургических вмешательств и летальности (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что ИПП, назначенные после успешного эндогемостаза, создают условия, наиболее благоприятные для заживления язвенного дефекта, обеспечивают более низкую частоту рецидивов кровотечения, а также имеют наименьший показатель CER, несмотря на более высокую среднюю стоимость препаратов на одного больного.

Полученные результаты совпадают с Международными согласованными рекомендациями по ведению больных с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, сформулированными в 2010 г. Европейским консенсусом. Согласно этим рекомендациям, для уменьшения частоты повторных кровотечений и летальности у перенесших успешную эндоскопическую терапию пациентов с повреждениями высокой степени риска следует применять ИПП. H_2 -блокаторы (ранитидин, фамотидин) не рекомендованы пациентам с острыми язвенными кровотечениями (уровень доказательности — 1A) [8, 9].

Основные выводы

1. Терапия препаратами группы ИПП, проводимая сразу после успешного эндогемостаза, значительно снижает риск развития рецидива кровотечения.
2. Применение ИПП приводит к уменьшению потребности в гемотранфузионной терапии.
3. Терапия ИПП, назначенная сразу после успешного эндогемостаза, повышает его эффективность и уменьшает потребность в повторных эндогемостазах.
4. Использование ИПП по сравнению с H_2 -блокаторами снижает летальность при ОЯГДК.

5. Применение ИПП при ОЯГДК является наиболее экономически выгодным по сравнению с применением H₂-блокаторов и комбинаций H₂-блокаторов и ИПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия препаратами группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) статистически значимо улучшает результаты лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений

Таблица 2

Основные клинические показатели в группах исследования

| Показатели | | 1-я группа (n = 86) | 2-я группа (n = 147) | 3-я группа (n = 97) |
|---|---|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Кратность эндоскопического исследования, n (%) | эндоскопическое исследование не проводилось | 43 (50,0) | 69 (46,9) | 68 (70,1)*, ** |
| | 1-кратное эндоскопическое исследование | 35 (40,7) | 62 (42,2) | 27 (27,8)*, ** |
| | 2-кратное эндоскопическое исследование | 8 (9,3) | 10 (6,8) | 2 (2,1)* |
| | эндоскопическое исследование проводилось 3 раза и более | 0 | 6 (4,1)* | 0** |
| | сумма повторных эндоскопических исследований | 8 (9,3) | 16 (10,9) | 2 (2,1)*, ** |
| Продолжительность лечения, дни | средняя длительность нахождения в стационаре | 13,48 ± 7,5 | 16,60 ± 7,3* | 13,10 ± 5,9** |
| | средняя длительность нахождения в реанимации | 3,23 ± 1,7 | 2,10 ± 1,7 | 2,40 ± 1,2 |
| Гемотрансфузионная терапия | количество пациентов, которым потребовалась гемотрансфузионная терапия, n (%) | 39 (45,3) | 75 (51,0) | 23 (23,7)*, ** |
| | средний объем препаратов крови, перелитых одному больному, мл | 1227 ± 910 | 1556 ± 1471 | 1164 ± 946 |
| | свежезамороженная плазма на группу, л | 29,045 | 68,190 | 15,985 |
| | эритроцитарная масса на группу, л | 18,825 | 48,520 | 10,790 |
| | средний объем свежезамороженной плазмы, перелитой одному больному, л | 0,744 | 0,909 | 0,695 |
| | средний объем эритроцитарной массы, перелитой одному больному, л | 0,482 | 0,646 | 0,469 |
| Частота рецидивов и хирургическая активность, n (%) | рецидив острого язвенного гастродуоденального кровотечения | 13 (15,1) | 9 (6,1)* | 1 (1,0)*, ** |
| | из них в первые 72 часа | 13 (15,1) | 3 (2,0)* | 0* |
| | оперировано больных с рецидивом | 10 (11,6) | 7 (4,8)* | 0* |
| | эндоскопически купировано рецидивов | 3 (3,5) | 2 (1,4) | 1 (1,0) |
| Летальность, n (%) | умерли | 4 (4,6) | 2 (1,4) | 0* |
| | из них по причинам, не связанным с кровопотерей | 1 (1,2) | 1 (0,7) | 0 |

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые отличия (p < 0,05): (*) — от 1-й группы; (**) — от 2-й группы.

Таблица 3

Стоимость медицинских услуг и препаратов, руб.

| Услуга/препарат | | Стоимость |
|---|---|-----------|
| 1 койко-день в отделении реанимации | | 37 900,00 |
| 1 койко-день в хирургическом отделении | | 3648,00 |
| Хирургическая операция резекции желудка | | 32 463,00 |
| H ₂ -блокаторы | Рантак (ранитидин — ампулы 25 мг/мл, 2 мл) № 10 | 121,00 |
| | Ацилок (ранитидин — ампулы 25 мг/мл, 2 мл) № 5 | 53,01 |
| | фамотидин — флаконы 20 мг № 5 | 388,06 |
| | ранитидин — таблетки 150 мг № 20 | 28,55 |
| | Рантак (ранитидин — таблетки 150 мг) № 20 | 26,82 |
| Ингибиторы протонной помпы | Омес (омепразол — капсулы 20 мг) № 30 | 167,44 |
| | Улкозол (омепразол — флакон 40 мг) | 340,34 |
| | Ультоп (омепразол — флакон 40 мг) | 242,41 |
| Препараты крови | свежезамороженная плазма, 1 л | 10 000,00 |
| | эритроцитарная масса, 1 л | 14 077,00 |

Таблица 4

Суммарные затраты на медицинские услуги и препараты в группах исследования, руб.

| Услуга/препарат | Затраты |
|--|----------------------|
| Койко-дни в отделении реанимации | 10 346 700,00 |
| Койко-дни в хирургическом отделении | 16 707 840,00 |
| H ₂ -блокаторы (для 1-й и 2-й групп) | 75 519,82 |
| Ингибиторы протонной помпы (для 2-й и 3-й групп) | 93 370,05 |
| Хирургическая операция резекции желудка (в случае рецидива кровотечения) | 551 871,00 |
| Свежезамороженная плазма | 1 132 200,00 |
| Эритроцитарная масса | 1 099 906,39 |
| Итого | 30 007 407,36 |

Таблица 5

Прямые затраты в группах исследования, руб.

| Прямые затраты | Популяция | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | |
|---|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Стоимость госпитализации в реанимации и хирургическом отделении | на 1 больного | 159 809 | 132 486 | 129 993,60 | |
| | на 100 больных | 15 980 900 | 13 248 600 | 12 999 360 | |
| Стоимость препаратов | на 1 больного | 531,22 | 476,68 | 637,03 | |
| | на 100 больных | 53 122 | 47 668 | 63 703 | |
| Стоимость операции | на группу | 324 630 | 227 241 | 0 | |
| | на 1 больного | 3765,70 | 1545,23 | 0 | |
| | на 100 больных | 376 570,80 | 154 523,88 | 0 | |
| Стоимость препаратов крови | свежезамороженная плазма | на 1 больного | 3377,30 | 4638,70 | 1647,93 |
| | | на 100 больных | 337 730 | 463 877 | 164 793 |
| | эритроцитарная масса | на 1 больного | 3081,30 | 4646,30 | 1565,90 |
| | | на 100 больных | 308 138 | 464 636 | 156 588 |
| Итого | на 1 больного | 170 564,52 | 143 792,91 | 133 844,44 | |
| | на 100 больных | 17 056 460,8 | 14 379 304,88 | 13 384 444,00 | |

Таблица 6

Анализ эффективности затрат в расчете на одного больного, руб.


| Показатели | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Прямые затраты | 170 564,52 | 143 792,91 | 133 844,44 |
| Эффективность | 0,849 | 0,939 | 0,990 |
| Cost-effectiveness ratio | 200 900,5 | 153 134,1 | 135 196,4 |

(ОЯГДК) и является экономически более выгодной, чем применение H₂-блокаторов и комбинаций H₂-блокаторов и ИПП. Поэтому ИПП можно рекомендовать при ОЯГДК как пре-

параты выбора. Применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов является клинически и экономически нецелесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войташевская Н. В. Эзофагогастродуоденоскопия в комплексном лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 160 с.
2. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. Руководство для врачей. М.: Гэотар, 2008. 397 с.
3. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Хирургия. 2007. № 7. С. 7–11.
4. Евсеев М. А. Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии. М.: ИИЦ «КВАН», 2009. 173 с.
5. Ермолов А. С. Состояние неотложной помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы и меры по ее совершенствованию // Хирург. 2011. № 8. С. 4–10.

6. Клинико-экономические исследования. Общие положения: Отраслевой стандарт № 91500.14.0001–2002. URL: http://www.rspor.ru/mods/norm_doc/mz163_2002.pdf (дата обращения — 15.08.2015).
7. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю., Захарова Н. В. Антисекреторная терапия обострений хронических панкреатитов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. 9. № 5. С. 76.
8. Ступин В. А., Силюянов С. В., Смирнова Г. О., Собиров М. А. Современные подходы к лечению кровотечений из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. 2010. № 8. С. 48–53.
9. Barkun A., Bardou M., Kuipers E. J., Sung J. et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152. N 2. P. 101–113.
10. Laine L., Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L. et al. Gastrointestinal Bleeding // Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. N. Y.: McGraw-Hill, 2008. P. 259–260. 

Библиографическая ссылка:

Черноусова Е. А., Хатьков И. Е., Белоусов Д. Ю., Чудных С. М. и др. Анализ эффективности затрат на антисекреторную терапию острых язвенных гастродуоденальных кровотечений // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 65–69.

Тактика ведения больных лекарственным гепатитом

В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, А. В. Васютин

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск

Цель обзора: анализ современных данных по диагностике и лечению лекарственного гепатита (ЛГ).

Основные положения. Ведущими причинами развития ЛГ являются прием антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и противовоспалительных средств. Основными факторами риска этой патологии считают увеличение возраста, употребление алкоголя, полипрагмазию и ожирение. ЛГ — диагноз исключения. Методы лечения этой патологии: отмена препарата, вызвавшего явление гепатотоксичности, и назначении средств с цитопротективной активностью, к которым относят N-ацетилцистеин, адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту и антиоксиданты.

Заключение. Проблема ЛГ в настоящее время вызывает повышенный интерес. Методы диагностики и лечения этой патологии быстро развиваются, что требует внимания практических врачей.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, этиология, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, факторы риска.

Strategies for Managing Drug-Induced Hepatitis

V. V. Tsukanov, E. V. Kasparov, A. V. Vasyutin

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

Objective of the Review: To analyze up-to-date information about the diagnosis and treatment of drug-induced hepatitis (DIH).

Key Points: The leading cause of DIH is the use of antibiotics, antituberculosis drugs and anti-inflammatory medications. The main risk factors for this condition include an older age, alcohol consumption, polypharmacy, and obesity. Drug-induced hepatitis is a diagnosis of elimination. Treatment measures include the discontinuation of the drug that caused hepatotoxicity and the administration of medications with cytoprotective properties, such as N-acetylcystein, ademetonine, ursodeoxycholic acid and antioxidants.

Conclusion: Today, interest in DIH has grown. Methods used to detect and treat this condition are rapidly evolving; this requires practitioners attention.

Keywords: drug-induced hepatitis, etiology, ademetonine, ursodeoxycholic acid, risk factors.

Лекарственный гепатит (ЛГ) определяется как повреждение печени, вызванное различными медикаментами, травами или другими ксенобиотиками (при исключении иных специфических причин), что проявляется в нарушении функции печени, сопровождающемся изменением результатов печеночных тестов [13]. ЛГ — одно из самых распространенных острых повреждений печени в США, занимающее около 13% в структуре этой патологии [3]. Принято считать, что заболеваемость ЛГ составляет 1 случай на 10–100 тыс. пролеченных пациентов [5]. Вместе с тем частота встречаемости ЛГ может быть значительно более высокой в связи со стертостью его клинической симптоматики и трудностями диагностики [7].

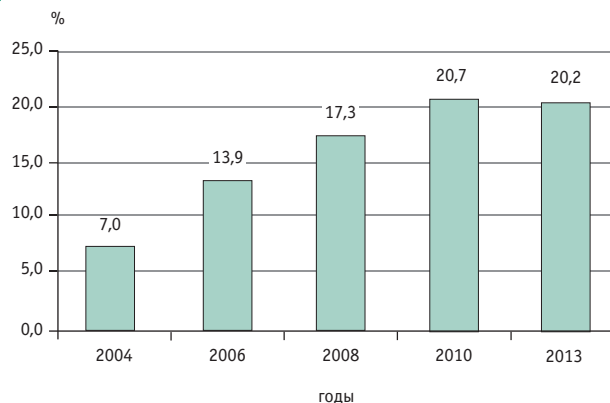
ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Чаще всего причинами ЛГ являются антибиотики и средства лечения заболеваний нервной системы [8]. В этиологической структуре ЛГ в США по мере убывания ведущие позиции занимают амоксициллин, флуоксациллин, противотуберкулезные препараты, статины, диклофенак, нитрофураны, НПВП, фторхинолоны [14]. Один из мэтров американской гепатологии J. Hoofnagle в устном докладе на конференции Американской ассоциации изучения болезней печени в ноябре 2014 г. в Бостоне обратил внимание на увеличение доли трав и пищевых добавок в этиологии ЛГ, которая в последние годы превысила 20% (рис. 1). На Неделе заболеваний органов пищеварения (Digestive Disease Week), проходившей

в мае 2015 г. в Вашингтоне, Y. Zhu доложил о том, что в Китае применение трав стало причиной ЛГ у 29,2% пациентов.

В американском гайдлайне по ЛГ, опубликованном в 2014 г., факторы риска разделены на три группы: связанные с организмом пациента, внешние факторы и факторы, ассоциированные с лекарствами. К первой группе отнесены увеличение возраста, женский пол, беременность, ожирение, сахарный диабет, сопутствующие заболевания. Во вторую группу включены курение табака, употребление алкоголя,

Рис. 1. Доля трав и пищевых добавок в этиологии лекарственного гепатита в США, % (из доклада J. Hoofnagle, представленного на конференции Американской ассоциации изучения болезней печени, Бостон, 2014)



Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@imprn.ru

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, временно исполняющий обязанности директора, главный врач клиники ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: imprn@imprn.ru

Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@imprn.ru

сопутствующая инфекция. К третьей группе факторов отнесены увеличение суточной дозы препарата, лекарственные взаимодействия, полипрагмазия [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА И ДИАГНОЗ

Клинические проявления ЛГ могут быть весьма разнообразными и включают широкий спектр клинических вариантов: от малосимптомных форм, манифестирующих преимущественно изменением печеночных проб, до острой печеночной недостаточности. Симптомы ЛГ обычно возникают через 5–90 дней после начала приема медикаментов. К наиболее частым проявлениям относят лихорадку, кожную сыпь, артралгию, эозинофилию и клинические признаки заболевания печени [12]. Принято выделять три основных клинических формы ЛГ: гепатоцеллюлярную (АЛТ/ЩФ ≥ 5), смешанную ($2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$) и холестатическую (АЛТ/ЩФ ≤ 2). В различных регионах мира, как правило, преобладает гепатоцеллюлярная форма (рис. 2) [7].

ЛГ является диагнозом исключения. На первом этапе необходимо тщательно собрать анамнез для выяснения, какие медикаменты, лекарственные травы, пищевые добавки в последние 3–4 месяца принимал пациент, и установить возможную взаимосвязь между назначением лекарственных средств и появлением заболевания печени. На втором этапе целесообразно определить клиническую форму ЛГ (гепатоцеллюлярная, холестатическая, смешанная).

В качестве биохимических тестов первой линии для диагностики гепатоцеллюлярной формы применяются: определение серологических маркеров вирусных, паразитарных, аутоиммунных гепатитов; исключение злоупотребления алкоголем, нарушений липидного и углеводного обмена; уточнение выраженности фиброза. Инструментальная диагностика предусматривает проведение УЗИ брюшной полости и эластометрии печени.

Биохимические тесты второй линии направлены на диагностику болезней накопления (болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз), менее распространенных вирусов (вирус гепатита E, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр). При необходимости выполняются биопсия и морфологическое исследование печени.

Диагностика холестатической формы ЛГ начинается с УЗИ брюшной полости для определения ширины холедоха, нахождения возможных конкрементов и новообразований. При сомнениях в наличии механической желтухи применяются МРТ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоУЗИ. Серологические тесты включают диагностику первичного билиарного цирроза и определение маркеров аутоиммунных проявлений, возможны биопсия и морфологическое исследование печени.

Наиболее адекватно подобный подход изложен в американском гайдлайне (рис. 3) [6]. В качестве дополнения к нему следует рассматривать рекомендации японских ученых диагностировать печеночно-клеточную форму ЛГ в случае однократного повышения АЛТ больше 8 норм, или при повышении АЛТ больше 3 норм и увеличении уровня билирубина больше 2 норм, или при повышении АЛТ больше 5 норм в течение 2 недель. Холестатическую форму ЛГ рекомендуется диагностировать при наличии желтухи и увеличении содержания билирубина в сыворотке крови больше 3 норм [12].

Большинство пациентов с симптоматическим острым ЛГ полностью выздоравливают после прекращения приема лекарственного препарата, вызвавшего заболевание. Хронизация наблюдается у 15–20% лиц с острым ЛГ. Граница

Рис. 2. Частота встречаемости клинических форм лекарственного гепатита в различных странах мира [7], %

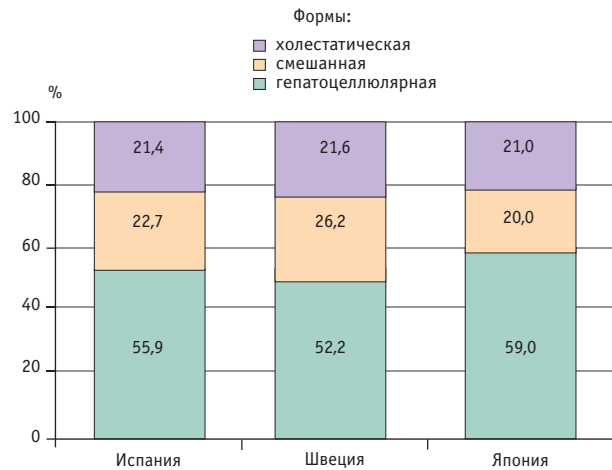


Рис. 3. Алгоритм диагностики лекарственного гепатита [6].

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, РНК — рибонуклеиновая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза



между острым и хроническим ЛГ определяется сроком в 6 месяцев от начала заболевания [6]. Около 10% больных острым ЛГ умирают или нуждаются в трансплантации печени [4]. У пациентов с острым ЛГ, прогрессирующим в острую печеночную недостаточность с развитием коагулопатии и энцефалопатии, прогноз обычно плохой [9].

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

Лечение ЛГ является сложной задачей. Первый шаг — это отмена препарата, предположительно вызвавшего заболевание [11]. Следует учитывать, что универсального антидота при ЛГ не существует [6]. Для лечения ЛГ могут применяться N-ацетилцистеин (преимущественно при ЛГ, вызванном парацетамолом), силимарин, антиоксиданты, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота [7]. Российские авторы соглас-

ны с подобным подходом к терапии ЛГ [1]. Адемeтионин был изучен в отечественном исследовании у 105 больных раком толстой кишки. В группе, получавшей адемeтионин в дозе 1200 мг/сут (60 человек), ЛГ после 12 курсов химиотерапии диагностировали у 33%, а у лиц, не принимавших этот препарат, — в 70% случаев ($p = 0,002$) [2].

Урсодезоксихолевая кислота (в дозах 10–20 мг/кг/сут) может быть полезна пациентам с холестатической формой ЛГ [10]. В американском гайдлайне указано на возможность применения антигистаминных препаратов для лечения зуда у больных ЛГ и кортикостероидных гормонов в случаях выраженного ЛГ, сопровождающегося холестазом и кожными проявлениями [6]. Настойчиво высказывается точка зрения, что нужны новые клинические исследования для изучения эффективности различных методов терапии ЛГ [12].


ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 21–28.
2. Ларионова В. Б. Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии // Эффектив. фармакотерапия. 2013. № 6. С. 46–52.
3. Au J. S., Navarro V. J., Rossi S. Review article: drug-induced liver injury — its pathophysiology and evolving diagnostic tools // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. N 1. P. 11–20.
4. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. N 2. P. 481–489.
5. Chalasani N. P., Fontana R. J., Bonkovsky H. L., Watkins P. B. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. N 6. P. 1924–1934.
6. Chalasani N. P., Hayashi P. H., Bonkovsky H. L., Navarro V. J. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. N 7. P. 950–966.
7. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury // *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012. Vol. 2. N 3. P. 247–259.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лекарственного гепатита (ЛГ) привлекает сейчас всеобщее внимание в связи с ростом частоты и недостаточной разработанностью методов диагностики и лечения этой патологии. Ведущими причинами развития ЛГ являются прием антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и использование противовоспалительных средств. К основным факторам риска его возникновения относят увеличение возраста, употребление алкоголя, полипрагмазию и ожирение.

ЛГ является диагнозом исключения. Методы лечения этого заболевания нуждаются в дальнейшем развитии и в значительной степени заключаются в отмене препарата, вызвавшего явление гепатотоксичности, и назначении средств с цитопротективной активностью.

8. Fontana R. J., Watkins P. B., Bonkovsky H. L., Chalasani N. et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct // *Drug Saf.* 2009. Vol. 32. N 1. P. 55–68.
9. Ostapowicz G., Fontana R. J., Schiødt F. V., Larson A. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. N 12. P. 947–954.
10. Stapelbroek J. M., van Erpecum K. J., Klomp L. W., Houwen R. H. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. N 2. P. 258–271.
11. Suk K. T., Kim D. J. Drug-induced liver injury: present and future // *Clin. Mol. Hepatol.* 2012. Vol. 18. N 3. P. 249–257.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // *World. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. N 44. P. 6774–6785.
13. Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. N 3. P. 558–562.
14. Watkins P. B. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89. N 6. P. 788–790. 

Библиографическая ссылка:

Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Васютин А. В. Тактика ведения больных лекарственным гепатитом // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 70–72.

Сравнительный анализ соматизированных симптомов и психоэмоциональных характеристик больных с синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника с СРК-подобными симптомами

А. П. Погромов, М. Г. Мнацаканян, О. В. Ташян, Г. М. Дюкова, К. Ю. Колосова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Цель исследования: сравнительный анализ клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта, спектра внекишечных ассоциированных симптомов, а также выраженности тревоги, депрессии и алекситимии у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в стадии ремиссии с СРК-подобными симптомами.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2010 по 2015 г., в него вошли 197 больных с СРК и 62 пациента с ВЗК. Использовали анкету соматизированных расстройств (SOMS-2), определяли уровни депрессии (опросник Бека), личностной и актуальной тревоги (опросник Спилберга), а также степень алекситимии (Торонтская шкала).

Результаты. У пациентов с ВЗК в 38–63% случаев встречаются СРК-подобные симптомы, что статистически значимо ($p < 0,05$) реже, чем при «истинном» СРК. При этом спектр симптомов практически не отличается от симптомов при истинном СРК и полностью укладывается в современные критерии диагноза СРК (Римские критерии III). Исключением является симптом «стул, приносящий облегчение», который с равной частотой (более 60% случаев) наблюдается при обоих заболеваниях. Анализ ассоциированных внекишечных симптомов показал, что они встречаются в обеих группах, но статистически значимо ($p < 0,05$) преобладают в группе «истинного» СРК. В обеих группах выявлены умеренные степени депрессии и актуальной тревоги ($p > 0,05$). Пациенты с СРК и с ВЗК и СРК-подобными симптомами относятся к группе риска по алекситимии. Уровень личностной тревоги статистически значимо ($p = 0,0004$) выше в группе СРК по сравнению с группой с ВЗК и СРК-подобными симптомами.

Заключение. Пациенты с ВЗК и СРК-подобным синдромом демонстрируют сходные черты с пациентами с СРК в отношении как кишечных, так и внекишечных ассоциированных симптомов, при этом все эти проявления статистически значимо выше при «истинном» СРК. Депрессия и актуальная тревога характеризуют обе группы. Высокая личностная тревожность отмечена у больных с «истинным» СРК.
Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, СРК-подобные симптомы, внекишечные ассоциированные симптомы, психоэмоциональные нарушения.

Irritable Bowel Syndrome and Intestinal Bowel Disease Associated with IBS-Like Symptoms: Comparative Analysis of Somatoform Symptoms and Patient Psychological and Emotional Characteristics

A. P. Pogromov, M. G. Mnatsakanyan, O. V. Tashchyan, G. M. Diukova, K. Yu. Kolosova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Study Objective: To compare and analyze clinical gastrointestinal (GI) manifestations; extra-intestinal associated symptoms; and the intensity of anxiety, depression, and alexithymia in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and with inflammatory bowel disease (IBD) in remission that is associated with IBS-like symptoms.

Materials and Methods: The study was conducted from 2010 to 2015 and included 197 patients with IBS and 62 patients with IBD. The following tools were used: the Screening for Somatoform Symptoms-2 scale, the Beck Depression Inventory to assess depression, the State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger) to measure the state and trait anxiety levels, and the Toronto Alexithymia Scale to determine the degree of alexithymia.

Study Results: IBS-like symptoms were present in 38–63% of patients with IBD, which is significantly less frequent ($p < 0.05$) than in patients with true IBS. In patients with IBD, the range of these symptoms showed little difference from what was seen in patients with true IBS and was fully compatible with the current IBS diagnostic criteria (the Rome III Diagnostic Criteria). The only exclusion was the "improvement with defecation" symptom, which was observed at equal frequency ($> 60\%$) in patients with true IBS and in those with IBD. An analysis of associated extra-intestinal symptoms showed that these were present in both groups but were more frequently seen in patients with true IBS; this difference was statistically significant ($p < 0.05$). In both groups, patients had moderate depression and state anxiety ($p < 0.05$). Patients who have IBS and IBD with IBS-like symptoms are at a higher risk for alexithymia. The level of trait anxiety was significantly higher ($p = 0.0004$) in patients with IBS than in those who had IBD with IBS-like symptoms.

Conclusion: In patients who have IBD with IBS-like symptoms, both intestinal and extra-intestinal associated manifestations are similar to those seen in patients with IBS. The frequency of all these manifestations is significantly higher in true IBS. Depression and state anxiety are present in both groups. Patients with true IBS had high levels of trait anxiety.

Keywords: irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, IBS-like symptoms, extra-intestinal associated symptoms, emotional and psychological problems.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является классической моделью функциональных расстройств ЖКТ. Его распространенность в популяции оценивается

в 10–20% [5], а в специализированных гастроэнтерологических стационарах достигает 40%. Нередко СРК протекает с внекишечными (коморбидными, ассоциированными) сим-

Дюкова Галина Михайловна — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, вл. 43. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru (Окончание на с. 74.)

птомами в сочетании с эмоциональными расстройствами. Диагностика СРК проводится в соответствии с Римскими рекомендациями III на основании характерных клинических проявлений и исключения органической патологии ЖКТ [9]. В последних Римских критериях III авторы рекомендуют использовать ассоциированные внекишечные симптомы при выборе тактики лечения.

В клинической практике наиболее часто приходится ограничивать СРК с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), диагностика которых базируется исключительно на данных параклинических исследований. Многие авторы отмечают, что в дебюте и при ремиссии у больных с ВЗК обнаруживаются симптомы, аналогичные симптомам СРК. Такие формы обозначают как СРК-подобные симптомы при ВЗК. Недавно опубликованный метаанализ исследований у больных с ВЗК в стадии ремиссии показал, что 25–46% из них имеют симптомы, подобные СРК: при неспецифическом язвенном колите (НЯК) — 35%, при болезни Крона (БК) — 46% пациентов [15]. По данным отечественных авторов, СРК-подобные симптомы при ВЗК в стадии ремиссии встречаются у 33–39% больных [1].

Проблема СРК и СРК-подобных проявлений ВЗК широко обсуждается в литературе, и тем не менее в ней остается много неясных вопросов. В настоящий момент не существует биомаркеров, позволяющих подтвердить или исключить диагноз СРК, поэтому большинство выполненных к настоящему времени исследований базируется на сочетании симптомов СРК и ВЗК в ремиссии [3]. Напротив, согласно данным фонда CCFА (Crohn's and Colitis Foundation of America), СРК и ВЗК являются совершенно разными расстройствами. В публикациях этого фонда аргументируется точка зрения, что СРК не приводит к органической патологии кишечника, кишечным кровотечениям, более высокому риску развития рака толстой кишки и другим желудочно-кишечным заболеваниям, а также не требует лечения ГКС и цитостатиками. По мнению Е. М. Quigley и соавт., СРК, несмотря на иногда встречающиеся иммунологические и микробиологические изменения, не следует рассматривать как часть спектра ВЗК. Скорее СРК и ВЗК являются обособленными расстройствами, при этом они могут сосуществовать и приводить к большим диагностическим трудностям для клинициста [24].

Хорошо известно, что у больных с «истинным» СРК встречается большое количество коморбидных (ассоциированных) симптомов, свидетельствующих о нарушениях восприятия боли, а также о вегетативных, эмоциональных и когнитивных расстройствах. Несколько исследований показали, что высокая распространенность СРК-подобных симптомов у больных с ВЗК может быть связана с повышенным уровнем тревожности [14, 18]. Стресс, тревога и депрессия являются общими для СРК и ВЗК [4, 10, 19]. Для анализа сходства

и различия истинного СРК и СРК-подобных симптомов при ВЗК в стадии ремиссии могут быть использованы как клинические проявления со стороны ЖКТ, так и ассоциированные внекишечные симптомы, а также показатели тревоги и депрессии.

Цель исследования: сравнительный анализ клинических проявлений со стороны ЖКТ, спектра ассоциированных симптомов, а также степени тревоги, депрессии и алекситимии у больных с СРК и с ВЗК в стадии ремиссии и СРК-подобными симптомами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 197 больных с СРК: 141 женщина и 56 мужчин (соотношение женщин и мужчин составило 2,5 : 1), средний возраст — 44,29 ± 15,02 года. Из всех больных 88 имели диарейный вариант СРК и 109 — смешанный вариант. Диагноз устанавливался на основании Римских критериев III (2006) при отсутствии органической патологии.

Группа больных с ВЗК включала 62 пациента, соотношение женщин и мужчин составило 1 : 1, средний возраст — 41,60 ± 13,28 года. Из них 42 человека страдали НЯК, а 20 — БК. В группу ВЗК были отобраны пациенты, у которых кишечные симптомы продолжали сохраняться более 3 месяцев после достижения стадии гистологической ремиссии [26]. Это послужило поводом для ревизии ремиссии.

Все больные были обследованы на базе специализированного гастроэнтерологического отделения № 1 Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Обследование больных в стационаре включало:

- 1) анализ клинической симптоматики;
- 2) воспалительные тесты (С-реактивный белок, СОЭ, фибриноген, лейкоциты, иммуноглобулины);
- 3) колоноскопию с биопсией;
- 4) морфологическое исследование биоптатов;
- 5) энтерографию и ирригоскопию по показаниям;
- 6) исследование фекального кальпротектина;
- 7) мультиспиральную КТ брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием по показаниям;
- 8) изучение коморбидных симптомов с помощью анкеты соматизированных расстройств (англ. Screening for Somatoform Symptoms — SOMS-2) [25];
- 9) психометрическое тестирование с использованием опросника тревоги Спилбергера — Ханина (англ. State-Trait Anxiety Inventory — STAI, 1976), опросника депрессии Бека (англ. Beck Depression Inventory, 1961), Торонтской шкалы алекситимии (англ. Toronto Alexithymia Scale — TAS-26, 1985).

Колосова Ксения Юрьевна — к. м. н., врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения № 1 клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова УКБ № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Мнацаканян Марина Генриковна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии № 1 клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова УКБ № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. E-mail: mnatsakanyan08@mail.ru

Погромов Александр Павлович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Тащян Ольга Валерьевна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии № 1 клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова УКБ № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. E-mail: olgataash1@rambler.ru

(Окончание. Начало см. на с. 73.)

Статистическая обработка полученных данных проводилась параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакетов прикладных программ Statistica 8.0 и SPSS 17.0. Рассчитывались критерии Стьюдента, Манна — Уитни, Фишера и χ^2 . Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ симптомов, соответствующих Римским критериям III, у больных с СРК и с ВЗК в стадии ремиссии и СРК-подобными симптомами представлен в *таблице 1*.

Как следует из этих данных, в группе больных с ВЗК СРК-подобные симптомы, такие как боли в животе, метеоризм и жидкий стул, встречаются в 38–63% случаев. Сравнение частоты встречаемости СРК-подобных симптомов при ВЗК и при «истинном» СРК свидетельствует о статистически значимом их преобладании у больных с «истинным» СРК ($p < 0,05$). Надо подчеркнуть, что статистически значимых различий между группами не наблюдается только по одному симптому — «стул, приносящий облегчение».

В *таблице 2* представлен сравнительный анализ ассоциированных (внекишечных) симптомов в двух группах. По большинству ассоциированных симптомов больные с «истинным» СРК статистически значимо отличались от пациентов группы ВЗК с СРК-подобными симптомами. Подобная закономерность наблюдалась при сопоставлении вегетативных симптомов (тошнота, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, головокружение, чрезмерная утомляемость, потливость, чувство прилива холода или тепла), а также болевых, когнитивных и урогенитальных симптомов.

Проанализированы психометрические показатели у больных с СРК и с ВЗК и СРК-подобными симптомами. Не было получено статистически значимых различий между группами СРК и ВЗК по уровням депрессии ($16,48 \pm 11,80$ и $13,56 \pm 9,78$ соответственно), степени реактивной тревоги ($44,03 \pm 9,69$ и $44,75 \pm 10,11$ соответственно) и алекситимии ($65,57 \pm 10,29$ и $63,61 \pm 10,40$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют об умеренной степени депрессии и субдепрессии у больных с СРК и с ВЗК и СРК-подобными

симптомами. Показатели уровня реактивной тревоги свидетельствуют об умеренной тревожности в обеих исследуемых группах. По показателю алекситимии больные и с СРК, и с ВЗК и СРК-подобными симптомами относятся к группе риска. Статистически значимых различия были получены только по уровню личностной тревоги, которая была выше в группе СРК по сравнению с ВЗК и СРК-подобными симптомами ($48,48 \pm 10,23$ и $43,57 \pm 8,68$ соответственно, $p = 0,0004$).

Представлялось целесообразным провести отдельную оценку ассоциированных симптомов внутри группы ВЗК (сравнивались больные БК и НЯК). В *таблице 3* представлены только статистически значимые различия. Данный анализ показывает, что у больных с БК и с НЯК статистически значимые ($p < 0,05$) различия получены по следующим ассоциированным симптомам: боли в груди, затруднения при мочеиспускании, равнодушие к сексу, боли при половом акте и чрезмерная утомляемость.

У больных с БК и НЯК не получено статистически значимых различий по уровням депрессии ($15,40 \pm 8,44$ и $12,66 \pm 10,35$ соответственно), реактивной ($45,20 \pm 9,15$ и $43,46 \pm 10,0$) и личностной тревоги ($41,35 \pm 8,57$ и $44,68 \pm 8,63$ соответственно). Обе подгруппы пациентов с ВЗК и СРК-подобными симптомами относятся к группе риска по алекситимии, однако у больных БК уровень алекситимии статистически значимо выше по сравнению с больными НЯК ($69,45 \pm 6,72$ и $60,62 \pm 10,74$ соответственно, $p = 0,0014$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было поставлено несколько вопросов.

1. Насколько различаются кишечные симптомы у больных с СРК и с ВЗК и СРК-подобными симптомами?
2. Насколько различаются ассоциированные симптомы в группах больных с СРК и с ВЗК и СРК-подобными симптомами?
3. Какие психометрические показатели различают эти группы?
4. Как вышеупомянутые показатели различаются внутри ВЗК (между БК и НЯК)?

Таблица 1

Частота встречаемости основных симптомов у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и с воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии и СРК-подобными симптомами, абс. (%)

| Симптомы | Больные с ВЗК и СРК-подобными симптомами (n = 62) | Больные с СРК (n = 197) | Критерий Стьюдента | χ^2 |
|---|---|-------------------------|--------------------|----------|
| Главные | | | | |
| Боли в животе и/или дискомфорт | 24 (38,7) | 164 (83,2) | 0,0000* | 0,0000* |
| Стул, приносящий облегчение | 39 (62,9) | 131 (66,5) | 0,6079 | 0,6033 |
| Изменение формы стула | 28 (45,2) | 172 (87,3) | 0,005* | 0,005* |
| Дополнительные | | | | |
| Ненормальная частота стула (менее 3 испражнений в неделю или больше 3 раз в день) | 15 (24,2) | 87 (44,2) | 0,0023* | 0,005* |
| Метеоризм | 33 (53,2) | 157 (79,7) | 0,0002* | 0,0000* |

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; (*) — различия между группами статистически значимы.

Частота встречаемости ассоциированных (внекишечных) симптомов при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и при воспалительных заболеваниях кишечника в стадии гистологической ремиссии с СРК-подобными симптомами, абс. (%)

| Соматизированные симптомы | Больные с ВЗК и СРК-подобными симптомами (n = 62) | Больные с СРК (n = 197) | Критерий Стьюдента | χ^2 |
|---|---|-------------------------|--------------------|----------|
| Рвота (кроме периода беременности) | 6 (9,7) | 24 (12,2) | 0,5713 | 0,5908 |
| Тошнота (кроме тошноты при беременности) | 11 (17,7) | 95 (48,2) | 0,0000* | 0,0000* |
| Непереносимость различных блюд | 19 (30,6) | 89 (45,2) | 0,0347* | 0,0430* |
| Боли в руках и ногах | 18 (29,0) | 93 (47,2) | 0,0078* | 0,0117* |
| Боли в спине | 25 (40,3) | 127 (64,5) | 0,0008* | 0,0008* |
| Боли в суставах | 23 (37,1) | 97 (49,2) | 0,0882 | 0,0945 |
| Боли при мочеиспускании | 4 (6,5) | 24 (12,2) | 0,1423 | 0,2050 |
| Другие боли | 13 (21,0) | 67 (34,0) | 0,0356* | 0,0526# |
| Одышка/нехватка воздуха | 17 (27,4) | 79 (40,1) | 0,0578# | 0,0714# |
| Учащенное сердцебиение/перебои в работе сердца | 17 (27,4) | 89 (45,2) | 0,0084* | 0,0131* |
| Боли в груди | 8 (12,9) | 77 (39,1) | 0,0000* | 0,0001* |
| Головокружение/чувство неустойчивости | 18 (29,0) | 103 (52,3) | 0,0007* | 0,0014* |
| Ухудшение памяти | 15 (24,2) | 86 (43,7) | 0,0030* | 0,0061* |
| Затруднение глотания | 3 (4,8) | 39 (19,8) | 0,0002* | 0,0053* |
| Потеря голоса | 2 (3,2) | 17 (8,6) | 0,0734# | 0,1547# |
| Снижение слуха/глухота | 3 (4,8) | 36 (18,3) | 0,0006* | 0,0099* |
| Снижение остроты зрения или двоение | 19 (30,6) | 100 (50,8) | 0,0036* | 0,0056* |
| Расплывчатое зрение | 11 (17,7) | 59 (29,9) | 0,0378* | 0,0591# |
| Слепота | 0 (0,0) | 0 (0,0) | – | – |
| Обморочные состояния/утрата сознания | 3 (4,8) | 29 (14,7) | 0,0083* | 0,0392* |
| Припадки/приступы судорог | 6 (9,7) | 13 (6,6) | 0,4589 | 0,4175 |
| Затруднения при ходьбе | 6 (9,7) | 26 (13,2) | 0,4309 | 0,4625 |
| Параличи или мышечная слабость | 4 (6,5) | 22 (11,2) | 0,2209 | 0,2812 |
| Задержка мочи/затруднение при мочеиспускании | 6 (9,7) | 21 (10,7) | 0,8215 | 0,8253 |
| Чувство жжения в промежности (половых органах и заднем проходе) вне полового акта | 13 (21,0) | 43 (21,8) | 0,8852 | 0,8860 |
| Равнодушие к сексу | 16 (25,8) | 67 (34,0) | 0,2082 | 0,2273 |
| Боли при половом акте | 2 (3,2) | 31 (15,7) | 0,0003* | 0,0100* |
| Импотенция | 1 (1,6) | 4 (2,0) | 0,8253 | 0,8349 |
| Необычные боли во время менструации | 3 (4,8) | 22 (11,2) | 0,0742# | 0,1411# |
| Нерегулярный менструальный цикл | 10 (16,1) | 41 (20,8) | 0,3948 | 0,4178 |
| Обильные менструации | 4 (6,5) | 37 (18,8) | 0,0035* | 0,0204* |
| Рвота во время беременности | 3 (4,8) | 16 (8,1) | 0,3278 | 0,3872 |
| Чрезмерная утомляемость | 25 (40,3) | 114 (57,9) | 0,0149* | 0,0157* |
| Снижение аппетита | 10 (16,1) | 57 (28,9) | 0,0250* | 0,0446* |
| Дрожание или чувство внутренней дрожи | 19 (30,6) | 84 (42,6) | 0,0804# | 0,0924# |
| Повышенная потливость | 16 (25,8) | 81 (41,1) | 0,0206* | 0,0298* |
| Чувство онемения или парестезия | 12 (19,4) | 53 (26,9) | 0,2041 | 0,2318 |
| Чувство прилива холода или тепла | 11 (17,7) | 87 (44,2) | 0,0000* | 0,0002* |

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; (*) — различия между группами статистически значимы; (#) — имеется тенденция к статистической значимости различий между группами.

По результатам проведенного исследования мы попытались ответить на эти вопросы.

Насколько различаются кишечные симптомы в группах больных с синдромом раздраженного кишечника и с воспалительными заболеваниями кишечника? Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у больных с ВЗК СРК-подобные симптомы встречаются в 38–63% случаев. Спектр симптомов практически не отличается от «истинного» СРК и полностью укладывается в современные критерии диагноза СРК (Римские критерии III [9]), при этом практически все симптомы, характерные для СРК, статистически значимо реже встречаются при ВЗК с СРК-подобными симптомами, чем при «истинном» СРК. Исключением является симптом «стул, приносящий облегчение», который с равной частотой (более 60% случаев) наблюдается при обоих заболеваниях. Можно предположить, что именно этот симптом является одним из ключевых факторов, позволяющих говорить о СРК-подобной симптоматике у больных с ВЗК в период ремиссии.

СРК-подобные симптомы при ВЗК достаточно давно обсуждаются в литературе. В 2004 г. была предпринята попытка оценить распространенность симптомов СРК согласно Римским критериям II у 73 больных НЯК и 34 больных БК в стадии ремиссии. СРК-подобные симптомы были обнаружены у одной трети пациентов с НЯК и у 42% пациентов с БК [19]. Недавний метаанализ, проведенный на основании Римских критериев III среди пациентов с ВЗК, показал, что 35–46% больных с ВЗК, находящихся в стадии ремиссии, имеют СРК-подобные симптомы [15].

Несмотря на многочисленные публикации, по-прежнему сохраняется неопределенность по поводу возможных причин перекреста СРК и ВЗК. В настоящее время рассматриваются следующие предполагаемые причины: субклиническое воспаление слизистой оболочки, микробиота кишечника, висцеральная гиперсенситивность, повышение кишечной проницаемости и генетические факторы. Сочетание всех названных факторов позволяет предположить, что перекрест между этими двумя заболеваниями биологически правдоподобен [13].

Насколько различаются ассоциированные симптомы в группах больных с синдромом раздраженного кишечника и с воспалительными заболеваниями кишечника? Анализ сопутствующих ассоциированных (внекишечных) симптомов показал, что они достаточно часто встречаются в обеих группах, но статистически значимо преобладают в группе «истинного» СРК.

Какие психометрические показатели различают группы больных с синдромом раздраженного кишечника и с воспалительными заболеваниями кишечника? Проведенный

нами сравнительный анализ психометрических показателей не обнаружил статистически значимых различий по показателям депрессии, актуальной тревоги и алекситимии между больными с СРК и с ВЗК и СРК-подобными симптомами, однако выявил умеренную выраженность тревоги и депрессии в обеих группах. Только степень личностной тревоги была статистически значимо повышена в группе больных с «истинным» СРК ($p = 0,0004$).

По данным T. Surdea-Blaga и соавт., пациенты с СРК имеют более высокие показатели депрессии по сравнению со здоровой популяцией, но более низкие чем в психиатрической популяции [28]. В исследовании W. E. Whitehead и соавт. распространенность депрессии при СРК составляла 31,4%, при ВЗК — 21,4%, а в контрольной группе — 17,5% [32]. Тревога у пациентов с СРК встречается чаще, чем в общей популяции: 16,5% и 3,3% соответственно [17]. Как правило, она предшествует началу СРК, особенно при диарейном варианте [29]. По данным отечественных авторов, при обследовании 42 пациентов с язвенным колитом в стадии ремиссии у 38% больных была выявлена депрессия разной степени выраженности, что стало причиной снижения качества жизни [1].

В литературе разнятся мнения по поводу распространенности депрессии и тревоги у больных с ВЗК в ремиссии, по некоторым данным, она может достигать 29–35% [20]. Ряд авторов считают, что более высокая распространенность СРК-подобных симптомов у пациентов с ВЗК, по сравнению с населением в целом, может быть частично связана с повышением уровня тревожности, обнаруженным в этой группе больных [14, 18]. Еще одним фактором развития СРК-подобной симптоматики при ВЗК может быть алекситимический тип личности. Так, M. P. Jones и соавт. показали, что больные с СРК и ВЗК имеют более высокие показатели алекситимии по сравнению с контрольной группой и практически не отличаются по ним друг от друга [16]. Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что больные с СРК и с ВЗК и СРК-подобными симптомами относятся к группе риска по алекситимии, при этом статистически значимых различий между ними не выявлено. D. A. Drossman и соавт. подчеркивают, что алекситимия не является специфичным маркером ВЗК и, независимо от присутствия или отсутствия алекситимии, пациенты с ВЗК испытывают большие трудности в описании своих чувств и характеризуются низким качеством жизни [8, 11, 21].

Ряд авторов предполагают, что психологические факторы, а именно повышенная тревога, депрессия и алекситимия, в качестве компонентов болезни могут модулировать клинические проявления ВЗК [8, 27].

Таблица 3

Статистически значимые различия ассоциированных (внекишечных) симптомов у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом в стадии ремиссии, абс. (%)

| Соматизированные симптомы | Пациенты с БК (n = 20) | Пациенты с НЯК (n = 42) | Критерий Стьюдента | χ^2 |
|--|------------------------|-------------------------|--------------------|----------|
| Боли в груди | 6 (30,0) | 2 (4,8) | 0,0223 | 0,0056 |
| Задержка мочи/затруднение при мочеиспускании | 5 (25,0) | 1 (2,4) | 0,0268 | 0,0019 |
| Равнодушие к сексу | 11 (55,0) | 5 (11,9) | 0,0008 | 0,0003 |
| Боли при половом акте | 2 (10,0) | 0 (0,0) | 0,0003 | 0,0100 |
| Чрезмерная утомляемость | 13 (65,0) | 12 (28,6) | 0,0058 | 0,0063 |

Примечание. БК — болезнь Крона; НЯК — неспецифический язвенный колит.

Как различаются симптомы и психометрические показатели в группе воспалительных заболеваний кишечника (у больных болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом)? Нами был проведен раздельный анализ между больными БК и НЯК как по кишечным и ассоциированным симптомам, так и по психометрическим показателям. Сравнительный анализ СРК-подобных симптомов у больных БК и НЯК не выявил статистически значимых различий. При сравнении ассоциированных симптомов статистически значимые различия между подгруппами больных БК и НЯК получены по таким коморбидным симптомам, как «боли в груди», «задержка мочи/затруднение при мочеиспускании», «равнодушие к сексу», «боли при половом акте» и «чрезмерная утомляемость».

Согласно данным I. M. Minderhoud и соавт., частота встречаемости СРК-подобных симптомов при БК выше, чем при НЯК (41,7% и 31,5% соответственно) [19]. S. J. Halpin и соавт. показали, что симптомы СРК встречаются у 46% больных БК и 36% больных НЯК [15]. По данным отечественных авторов, СРК-подобные симптомы встречаются у 17% пациентов с БК и 14% — с НЯК в стадии ремиссии [2]. В то же время другие авторы указывают на большую частоту симптомов СРК у больных НЯК по сравнению с БК (38% и 35,4% соответственно) [31]. В проспективном многоцентровом исследовании с участием 172 больных НЯК в стадии клинической и эндоскопической ремиссии СРК-подобные симптомы встречались у 26,7% [12].

Проведенный нами анализ психометрических показателей, включавших депрессию, личностную и реактивную тревогу, статистически значимых различий между подгруппами БК и НЯК не выявил. Наши результаты отличаются от данных литературы, где показано, что тревога до постановки диагноза — обычное явление при БК, в отличие от НЯК. По данным R. E. Tarter и соавт., у пациентов с БК с большей частотой, чем при НЯК, встречаются тревога, депрессия и панические расстройства [30]. Что касается алекситимии, по результатам нашего исследования данный показатель в подгруппе больных БК статистически значимо превысил аналогичный показатель в подгруппе больных НЯК. Эти данные не совпадают с результатами P. Porcelli и соавт., которые, изучив предполагаемую связь между алекситимией и ВЗК у 112 больных БК и НЯК, никаких

существенных различий между двумя группами больных не выявили [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


В современных публикациях нет однозначного ответа на вопрос о взаимоотношениях между синдромом раздраженного кишечника (СРК) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с СРК-подобными симптомами. Существует несколько предположений:

- 1) СРК и ВЗК являются сторонами одного и того же процесса. Наличие генетических факторов, субклинического воспаления, изменения микробиоты кишечника, неупорядоченности иммунного ответа и ряда неизвестных других факторов в одних случаях формирует СРК, а других — ВЗК [13];
- 2) при внешней схожести своих симптомов ВЗК и СРК являются совершенно разными заболеваниями. При СРК, в отличие от ВЗК, не возникает желудочно-кишечных кровотечений, раковых заболеваний и внекишечных аутоиммунных заболеваний [6];
- 3) недоучитываются факторы постоянного психологического стресса и неадекватного ответа на него иммунной системы при возникновении ВЗК [27]. В подобных случаях дебют заболевания симптомами СРК не исключает возможности развития ВЗК;
- 4) сегодня можно констатировать, что при отсутствии знаний об этиологии СРК найдено чрезвычайно много факторов его патогенеза: изменение уровня цитокинов, целый комплекс генетических нарушений, морфологические изменения, касающиеся тучных клеток, и другие [31]. При этом по-прежнему тудается большое значение механизмам периферической и центральной гиперсенситизации [7].

В настоящее время можно считать, что Римские критерии III, основанные исключительно на клинических симптомах, не могут полностью решить проблему дифференциального диагноза и лечения СРК. В этом смысле показательны недавно опубликованные мультидисциплинарные модификаторы, которые вводят дополнительные критерии оценки психологического и физиологического статуса больных СРК, что особенно важно при подборе индивидуализированного лечения [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоус С. С., Головенко О. В., Халиф И. Л. Оценка качества жизни и психического статуса больных язвенным колитом в фазе ремиссии // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013. № 3. С. 23–25.
2. Бодрягина Е. С., Абдулганиева Д. И., Одицова А. Х. Значение синдрома раздраженной кишки в ремиссии воспалительных заболеваний кишечника // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013. № 3. С. 33–37.
3. Berrill J. W., Green J. T., Hood K., Campbell A. K. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. N 1. P. 44–51.
4. Bryant R. V., van Langenberg D. R., Holtmann G. J., Andrews J. M. Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: impact on quality of life and psychological status // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26. N 5. P. 916–923.
5. Cremonini F., Talley N. J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2005. Vol. 34. N 2. P. 189–204.
6. Crohn's Colitis Foundation of America, 2012.
7. Drossman D. A., Camilleri M., Mayer E. A., Whitehead W. E. AGA technical review on irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. N 6. P. 2108–2131.
8. Drossman D. A., Ringel Y. Psychological factors in ulcerative colitis and Crohn's disease // *Kirsner's inflammatory bowel disease / R. Sartor and W. Sandborn, eds. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004. P. 340–356.*
9. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. N 5. P. 1377–1390.
10. Farrokhvar F., Marshall J. K., Easterbrook B., Irvine E. J. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health // *Inflamm. Bowel Dis.* 2006. Vol. 12. N 1. P. 38–46.
11. Flett G. L., Baricza C., Gupta A., Hewitt P. L. et al. Perfectionism, psychosocial impact and coping with irritable bowel disease: a study of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // *J. Health Psychol.* 2011. Vol. 16. N 4. P. 561–571.
12. Fukuba N., Ishihara S., Tada Y., Oshima N. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-like symptoms in ulcerative colitis patients with clinical and endoscopic evidence of remission: prospective

- multicenter study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 49. N 6. P. 674–680.
13. Gracie D. J., Ford A. C. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2015. N 8. P. 101–109.
 14. Graff L. A., Walker J. R., Bernstein C. N. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management // *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15. N 7. P. 1105–1118.
 15. Halpin S. J., Ford A. C. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. N 10. P. 1474–1482.
 16. Jones M. P., Wessinger S., Crowell M. D. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. N 4. P. 474–481.
 17. Lee S., Wu J., Ma Y. L., Tsang A. et al. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 30. N 6. P. 643–651.
 18. Mikocka-Walus A. A., Turnbull D. A., Moulding N. T., Wilson I. G. et al. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: a literature review // *Inflamm. Bowel Dis.* 2007. Vol. 13. N 2. P. 225–234.
 19. Minderhoud I. M., Oldenburg B., Wismeijer J. A., van Berge Henegouwen G. P. et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. N 3. P. 469–474.
 20. Mittermaier C., Dejaco C., Waldhoer T., Oefflerbauer-Ernst A. et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study // *Psychosom. Med.* 2004. Vol. 66. N 1. P. 79–84.
 21. Moreno-Jiménez B., López Blanco B., Rodríguez-Muñoz A., Garrosa Hernández E. The influence of personality factors on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease // *J. Psychosom. Res.* 2007. Vol. 62. N 1. P. 39–46.
 22. Multi-Dimensional Clinical Profile (MDCP): For the Functional Gastrointestinal Disorders / D. A. Drossman et al., eds. A Rome Foundation Educational Product, 2015.
 23. Porcelli P., Zaka S., Leoci C., Centonze S. et al. Alexithymia in inflammatory bowel disease. A case-control study // *Psychother. Psychosom.* 1995. Vol. 64. N 1. P. 49–53.
 24. Quigley E. M., Bernstein C. N. "Irritable bowel symptoms" in inflammatory bowel disease: diagnostic uncertainty meets pathological reality // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. N 10. P. 1483–1485.
 25. Rief W., Hiller W., Heuser J. SOMS — Das Screening für Somatoforme Störungen: Manual zum Fragebogen. Bern: Huber, 1997.
 26. Rutgeerts P., Sandborn W. J., Feagan B. G., Reinisch W. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. N 23. P. 2462–2476.
 27. Sajadinejad M. S., Asgari K., Molavi H., Kalantari M. et al. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012. Vol. 2012. ID 106502.
 28. Surdea-Blaga T., Băban A., Dumitrascu D. L. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. N 7. P. 616–626.
 29. Sykes M. A., Blanchard E. B., Lackner J., Keefer L. et al. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model // *J. Behav. Med.* 2003. Vol. 26. N 4. P. 361–372.
 30. Tarter R. E., Switala J., Carra J., Edwards K. L. et al. Inflammatory bowel disease: psychiatric status of patients before and after disease onset // *Int. J. Psychiatry Med.* 1987. Vol. 17. N 2. P. 173–181.
 31. Vivinus-Nébot M., Frin-Mathy G., Bziouche H., Dainese R. et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation // *Gut.* 2014. Vol. 63. N 5. P. 744–752.
 32. Whitehead W. E., Palsson O. S., Levy R. L., Von Korff M. et al. Comorbid psychiatric disorders in irritable bowel (IBS) and inflammatory bowel disease (IBD) // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. Is. 4. Suppl. 1. P. A398. 

Библиографическая ссылка:

Погромов А. П., Мнацаканян М. Г., Тащян О. В., Дюкова Г. М. и др. Сравнительный анализ соматизированных симптомов и психоэмоциональных характеристик больных с синдромом раздраженного кишечника и воспалительными заболеваниями кишечника с СРК-подобными симптомами // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. № 12 (113). С. 73–79.

Оптимизация терапевтической тактики при синдроме функциональной диспепсии

Л. И. Буторова¹, М. А. Осадчук¹, М. М. Осадчук², Г. М. Токмулина¹, Т. Э. Плавник³, Н. А. Смирнова⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Городская поликлиника № 52 Департамента здравоохранения города Москвы

³ Городская поликлиника № 195 Департамента здравоохранения города Москвы

⁴ Городская поликлиника № 209 Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: оценка эффективности трех режимов поддерживающей терапии препаратом Хайрабезол (рабепразол) у пациентов с функциональной диспепсией (ФД) по достижении клинической ремиссии.

Материалы и методы. Обследованы 80 больных ФД по Римским критериям III. На момент включения в исследование у всех пациентов была клиническая ремиссия заболевания, а в анамнезе отмечалось рецидивирование симптомов диспепсии (более 3 раз за последние 6 месяцев). В зависимости от метода и схемы лечения больные были разделены на четыре равные группы: 1 — с приемом рабепразола в дозе 10 мг/сут ежедневно; 2 — с приемом рабепразола в дозе 20 мг/сут ежедневно; 3 — с приемом рабепразола в дозе 20 мг/сут по требованию, 4 — с применением антацидов и прокинетики по требованию. Терапия продолжалась 3 месяца. Все пациенты проходили стандартное обследование, проводили самооценку выраженности симптомов диспепсии по шкале Лайкерта.

Результаты. Исследование показало значительное снижение частоты рецидивирования и выраженности симптомов диспепсии на фоне трехмесячной поддерживающей терапии препаратом Хайрабезол. При использовании Хайрабезола в дозе 10 мг/сут клиническая ремиссия заболевания сохранялась в 70% случаев, а в дозе 20 мг/сут — у 80% пациентов с ФД.

Заключение. Трехмесячный курс препарата Хайрабезол в суточной дозе 10 или 20 мг у пациентов с ФД позволяет статистически значимо снизить частоту рецидивирования и выраженность симптомов диспепсии по сравнению с результатами лечения прокинетики и антацидами.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, рабепразол, Хайрабезол.

Optimizing Treatment Strategies for Functional Dyspepsia

L. I. Butorova¹, M. A. Osadchuk¹, M. M. Osadchuk², G. M. Tokmulina¹, T. E. Plavnik³, N. A. Smirnova⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² City Outpatient Clinic No. 52, Moscow Department of Healthcare

³ City Outpatient Clinic No. 195, Moscow Department of Healthcare

⁴ City Outpatient Clinic No. 209, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To assess the efficacy of three regimens of maintenance therapy, using rabeprazole, in patients who have achieved clinical remission of functional dyspepsia (FD).

Materials and Methods: We examined 80 patients with FD who were diagnosed using the Rome III Diagnostic Criteria. At the time of inclusion, all patients had clinical remission and a history of recurrent dyspepsia (more than 3 episodes within the past 6 months).

All patients underwent a standard examination and self-assessed the intensity of their dyspeptic symptoms, using the Likert rating scale. Depending on the treatment method and the regimen used in the study, patients were divided into four equal groups: Group 1 received rabeprazole every day at a dose of 10 mg/day, Group 2 received rabeprazole every day at a dose of 20 mg/day, Group 3 received rabeprazole at a dose of 20 mg/day (on demand), and Group 4 received antacids and prokinetic agents (on demand). The treatment lasted 3 months.

Study Results: The study showed that a 3-month maintenance treatment with rabeprazole significantly reduced the frequency of dyspepsia recurrences and the intensity of dyspeptic symptoms. Rabeprazole 10 mg/day and 20 mg/day helped maintain clinical remission in 70% and 80% of patients with FD, respectively.

Conclusion: In patients with FD, a 3-month course of rabeprazole 10 mg/day or 20 mg/day reduces the frequency of dyspepsia recurrences and the intensity of dyspeptic symptoms more significantly than prokinetic agents and antacids; this difference is statistically significant.

Keywords: functional dyspepsia, rabeprazole, Hirabezol.

Функциональная диспепсия (ФД) — одно из наиболее часто встречающихся функциональных нарушений органов пищеварения в большинстве стран мира [4, 14]. В общей популяции распространенность симптомов ФД

колеблется от 11% до 29% [11]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о неуклонной тенденции к росту частоты встречаемости ее проявлений среди населения [11]. У большинства пациентов заболевание проте-

Буторова Людмила Ивановна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 121059, г. Москва, ул. Можайский Вал, д. 11. E-mail: ludmilabuturova@mail.ru

Осадчук Максим Михайлович — к. м. н., заведующий отделом организационно-методической и клинико-экспертной работы ГБУЗ «ГП № 52 ДЗМ». 117546, г. Москва, ул. Медынская, д. 7, кор. 1. E-mail: maxlife2004@mail.ru

Осадчук Михаил Алексеевич — заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 121059, г. Москва, ул. Можайский Вал, д. 11. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Плавник Татьяна Эдуардовна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ГП № 195 ДЗМ». 121614, г. Москва, ул. Крылатские холмы, д. 51. E-mail: 1175459@gmail.com

Смирнова Наталья Андреевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ГП № 209 ДЗМ». 119607, г. Москва, ул. Раменки, д. 29. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Токмулина Галия Маликовна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 121059, г. Москва, ул. Можайский Вал, д. 11. E-mail: tokmulinagalina@mail.ru

кает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Симптомы заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, что сопряжено с экономическими потерями в результате утраты трудоспособности, затратами на диагностику и лечение. Среди больных ФД 25% обращаются к врачу более 4 раз в год [10], суммарная временная нетрудоспособность этой группы пациентов на 3–4 недели больше средней длительности нетрудоспособности населения [13]. Особую трудность представляет оптимизация лечения болевого синдрома при ФД. В базовую терапию ФД входят ИПП и прокинетики. В последнее время апробируются и другие методы лечения: агонисты рецепторов мотилина и мускариновых M_1 - и M_2 -рецепторов, — однако потребность в безопасных и эффективных методах лечения остается в значительной степени неудовлетворенной [17].

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний ЖКТ (Римские критерии III, 2006), термин «функциональная диспепсия» характеризуются четырьмя основными признаками (табл. 1).

Для постановки диагноза ФД необходимо, чтобы указанные симптомы наблюдались у больного последние 3 месяца и рецидивировали по крайней мере несколько раз в неделю, а первые признаки заболевания появились как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза и чтобы при этом не было обнаружено никакой органической причины диспепсии.

Диагноз ФД устанавливается на основании анализа клинических симптомов, анамнеза заболевания, результатов физикального осмотра больных, а также данных лабораторно-инструментального обследования с обязательным эндоскопическим исследованием верхних отделов ЖКТ и УЗИ органов брюшной полости — по существу, посредством исключения органических заболеваний, при которых могли бы возникать подобные симптомы. Следовательно, диагноз ФД выставляется методом исключения.

Римский консенсус III предлагает выделять два основных клинических варианта ФД: эпигастральную боль и постпрандиальный дистресс-синдром, — которые, впрочем, могут существовать одновременно, а также сочетаться с функциональной тошнотой/рвотой или отрыжкой.

1. *Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)*. О синдроме боли в эпигастрии принято говорить в тех случаях, когда у больного по меньшей мере один раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли не носят постоянного характера, связаны с приемом пищи или возникают натощак,

не иррадируют в другие отделы живота, не уменьшаются после дефекации или отхождения газов и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

2. *Постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС)*. Об этой форме ФД следует вести речь в тех ситуациях, когда у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после приема обычного объема пищи возникает чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение. ППДС может сочетаться с тошнотой и ЭБС.

Существенным отличием Римских критериев III от предыдущих редакций стало признание комитетом экспертов того факта, что у пациентов с симптомами, соответствующими диагностическим критериям ФД (ЭБС и ППДС), могут отмечаться изжога или клинические признаки синдрома раздраженного кишечника (СРК). Наличие изжоги не исключает диагноза ФД, если симптомы диспепсии персистируют несмотря на попытки проведения адекватной кислотоснижающей терапии. Установлено, что сочетание ФД с СРК не оказывает значительного влияния на патофизиологические механизмы развития ФД [6].

По данным классических исследований, **патогенетические звенья** ФД включают в себя нарушения секреции соляной кислоты, расстройства гастродуоденальной моторики и изменение висцеральной чувствительности [1]. Большинство исследователей связывают патогенез ФД с *повышенной висцеральной чувствительностью* (гиперсенситивностью) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к обычным пищевым раздражителям и соляной кислоте, а также со *снижением порога чувствительности к растяжению* [15]. Избыточная чувствительность слизистой оболочки приводит к нарушению рефлекторной регуляции нервно-мышечного аппарата гастродуоденальной зоны на различных уровнях: местном, сегментарном, центральном, — а также вызывает сдвиги в серотонинергической сигнальной системе и гормональном профиле больных (соматостатин, мотилин и др.) [2]. По существу, развитие ФД, подобно формированию других функциональных расстройств, обусловлено дискоординацией работы регуляторных звеньев различного уровня, что приводит к дискинезии подчиненных органов [3].

Что касается собственно *моторных нарушений*, а именно нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, то их роль в патогенезе ФД сводится к:

- расстройствам аккомодации желудка (40%);
- нарушениям миоэлектрической активности (ритма перистальтики) в виде тахи- и брадикастрии (33–66%);
- замедлению эвакуации из желудка (30–40%);

Таблица 1

Характеристика симптомов функциональной диспепсии (Римские критерии III, 2006)

| Симптомы | Описание |
|---|---|
| Боли в эпигастрии | боль определяется как субъективное неприятное ощущение в эпигастральной области, некоторые пациенты расценивают боли как чувство «повреждения тканей». Другие больные могут интерпретировать то, что они испытывают, не как боли, а как неприятные ощущения |
| Чувство жжения в эпигастрии | неприятное субъективное ощущение жара в эпигастральной области |
| Чувство переполнения в эпигастрии после еды | неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке |
| Раннее насыщение | ощущение быстрого наполнения желудка после начала еды, непропорционального объема съеденной пищи, в связи с чем невозможно съесть пищу до конца |

- ослаблению моторики антрального отдела желудка и нарушениям антродуоденальной координации.

Исследования последних лет подтвердили наличие выраженной корреляции между моторно-тонической дисфункцией желудка и развитием ППДС, тогда как у больных с ЭБС такой корреляции не прослеживается [1, 7].

Роль *кислотно-пептического фактора* в развитии функционального гастродуоденального расстройства определяется тем, что: 1) у части (30–40%) больных повышены уровни базальной и стимулированной секреции соляной кислоты и нарушено ощелачивание в антральном отделе желудка [8]; 2) у пациентов с ФД может иметься повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте, особенно при увеличении времени пребывания последней в двенадцатиперстной кишке; 3) ИПП эффективны у больных с язвенноподобным вариантом ФД; 4) у больных с синдромом эпигастральной боли снижены уровни интрагастрального и интрадуоденального pH (особенно в ночное время) и отмечаются субкомпенсированные нарушения ощелачивающей функции антрального отдела желудка; 5) гипо- и анацидный типы pH-граммы у больных с дискинетическим вариантом ФД могут быть отражением эпизодов дуоденогастрального рефлюкса.

Первичная гиперчувствительность к кислоте через нервные и гуморальные механизмы может обуславливать задержку эвакуации содержимого из желудка. В эксперименте доказано, что введение слабого раствора соляной кислоты через эндоскоп в двенадцатиперстную кишку у больных ФД чаще приводит к возникновению болей, чувства жжения в эпигастрии и тошноты, чем у здоровых людей, и сопровождается снижением двигательной функции антрального отдела желудка и повышением моторики тощей кишки [6]. Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34–65% пациентов с ФД, коррелирует с выраженностью признаков как ЭБС, так и ППДС и может играть главную роль в возникновении основного клинического симптома — болей в эпигастральной области.

Таким образом, у многих больных с болевым вариантом ФД основным фактором, вызывающим клинические проявления заболевания, правомерно считать гиперсекрецию соляной кислоты и/или гиперчувствительность слизистой оболочки гастродуоденальной области.

Лечение ФД представляет трудную задачу, особенно при рефрактерном и рецидивирующем характере симптомов. Оно включает в себя общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, исключение вредных привычек, применение антисекреторных лекарственных препаратов и прокинетики, а в ряде случаев — и психотерапевтических методов.

Несмотря на то что значение алиментарных погрешностей и вредных привычек в развитии ФД остается недоказанным, больным (особенно с ППДС) рекомендуется частое (6 раз в сутки) питание небольшими порциями с исключением продуктов, раздражающих слизистую оболочку желудка: горячих блюд, алкоголя (особенно натошак), газированных напитков, острых, копченых, жареных блюд, свежей выпечки, блинов, крепкого кофе, редиса, острых приправ. В рацион могут входить нежирное мясо (рубленое, отварное, тушеное или жареное без панировки в муке или сухарях), различные каши, пудинги, яйца всмятку, фруктовые и ягодные протертые компоты, фруктовые и овощные пюре, кисели, желе, муссы. Больным следует включать в меню блюда, обладающие обволакивающим эффектом: молочный или молочно-овсяный кисель, жидкие каши (манную, рисовую, гречневую, овсяную) с добавлением молока или сливок, овощные

супы-пюре, рубленые отварные мясные и рыбные блюда с молочным и сливочным соусами, омлет, пюре из картофеля или тыквы с добавлением сливок, яичного желтка. Если пациент любит кофе, крепкий чай, не следует категорически требовать от него отказа от любимых напитков, но больному следует рекомендовать добавлять в кофе молоко или сливки и пить чай и кофе после основных блюд. При обострении заболевания в рационе должны преобладать супы на мясном, курином и рыбном бульонах, овощных отварах с крупой, макаронными изделиями, с мелко нарубленными или протертыми овощами.

Главным направлением в *медикаментозной терапии* ФД с позиций доказательной медицины является использование лекарственных средств с антисекреторным эффектом и прокинетики. Часто больные с диспепсией используют антациды, однако результаты большинства двойных слепых контролируемых исследований свидетельствуют об отсутствии их преимуществ перед плацебо.

Результаты многочисленных исследований по оценке применения антисекреторных препаратов в лечении больных ФД свидетельствуют о статистически значимо более высокой эффективности ИПП по сравнению с блокаторами H₂-рецепторов. Канадское многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности применения омепразола (20 мг/сут), ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), цизаприда (20 мг 2 раза в сутки) и плацебо в течение четырех недель в лечении *H. pylori*-отрицательных больных с синдромом диспепсии (исследование CADET-HN) показало, что эффективность омепразола (51%) существенно превосходит таковую при применении ранитидина (36%), цизаприда (31%) и плацебо (23%) [16]. Метаанализ семи работ, включавших в общей сложности 3421 больного ФД, выявил существенные преимущества ИПП над плацебо, при этом стойкое купирование болевого синдрома (в частности, при назначении рабепразола) достигалось уже на первой неделе лечения [12, 16].

ИПП наиболее эффективны у пациентов с ЭБС. При доминировании признаков дискинетических расстройств (ППДС) дополнительно показан прием прокинетики.

По данным большинства исследователей, продолжительность основного курса лечения ФД должна составлять около четырех недель. При обострении симптомов диспепсии ИПП применяют в стандартных суточных дозах (эзомеразол — 40 мг, лансопразол — 30 мг, омепразол — 20 мг, рабепразол — 20 мг, пантопразол — 40 мг). В последующем, в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии, выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии.

Главная цель *поддерживающей терапии* при ФД — сохранение клинической ремиссии и качества жизни пациентов. Для ее проведения необходимо, во-первых, выбрать базисное лекарственное средство, оказывающее стабильное антисекреторное действие и безопасное при длительном приеме, а во-вторых, определить тактику лечения — установить оптимальную дозу, режим и сроки приема препарата.

Если при анализе результатов лечения ФД большинство исследователей сходятся во мнении, что симптомы заболевания эффективно купируются ИПП [9], то в отношении поддерживающей терапии единого мнения нет, рекомендации носят общий характер и имеют низкий уровень доказательности. Предлагаются различные варианты: постоянный прием ИПП в стандартной или половинной дозе ежедневно или через день; прием ИПП в режиме «по требованию»; интермиттирующая терапия (полные курсы при рецидиве

симптомов); терапия при усилении психосоциальных стрессовых факторов; поэтапно снижающаяся базисная терапия (переход от ИПП к регулярному приему блокаторов H₂-рецепторов гистамина или антацидов).

Вероятно, выбор поддерживающего лечения должен определяться такими критериями, как объем начальной терапии, необходимой для купирования симптомов (прежде всего болевого синдрома в эпигастральной области), и индивидуальные факторы — как способствующие, так и препятствующие возникновению рецидива заболевания.

Целью проведенного нами рандомизированного исследования была оценка эффективности трех режимов поддерживающей терапии препаратом Хайрабезол (рабепразол) у пациентов с ФД по достижении ими клинической ремиссии.

Задачи исследования:

- 1) определить количество больных с рецидивами болезни в группах пациентов, получавших поддерживающую терапию Хайрабезолом, и в контрольной группе с другими методами лечения;
- 2) изучить частоту и интенсивность симптомов диспепсии при различных схемах поддерживающей терапии;
- 3) оценить качество жизни пациентов на фоне поддерживающей терапии;
- 4) исследовать безопасность длительного приема Хайрабезола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, выполненном на базе городских поликлиник № 52 и № 195 Департамента здравоохранения города Москвы, участвовали 80 больных — 45 женщин и 35 мужчин; средний возраст — 37 ± 11,5 года. Диагноз ФД был поставлен в соответствии с Римскими критериями III, у всех пациентов на момент включения в исследование отмечалась клиническая ремиссия заболевания, а в анамнезе имелось рецидивирование симптомов диспепсии (более 3 раз за последние 6 месяцев). У 37 (46,25%) пациентов клиническая ремиссия была достигнута на фоне монотерапии Хайрабезолом в суточной дозе 20 мг, у 34 (42,50%) — на фоне применения Хайрабезола в комбинации с прокинетики (итоприд или домперидон), и у 9 (11,25%) человек симптомы заболевания купировались в результате лечения прокинетики (итоприд) в комбинации с антацидами по требованию.

В зависимости от метода и схемы лечения больные были разделены на четыре равные группы:

- 1) прием Хайрабезола в дозе 10 мг/сут ежедневно (первая группа, n = 20);
- 2) прием Хайрабезола в дозе 20 мг/сут ежедневно (вторая группа, n = 20);
- 3) прием Хайрабезола в дозе 20 мг/сут по требованию (третья группа, n = 20);
- 4) применение антацидов и прокинетики по требованию (четвертая, контрольная, группа, n = 20).

Распределение по группам поддерживающей терапии было случайным. Больные каждой группы были сопоставимы по возрасту, длительности болезни и другим существенным признакам (табл. 2).

Перед включением в исследование всем пациентам назначали ЭГДС с проведением быстрого уреазного теста на *H. pylori*, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови.

Пациенты вели ежедневный дневник, в котором фиксировали время возникновения рецидивов заболевания и выраженность симптомов диспепсии по шкале Лайкерта: 1 — симптомы отсутствуют; 2 — выраженность симптомов слабая (можно не замечать, если не думать); 3 — умеренная (симптомы не удается не замечать, но они не нарушают дневную активность или сон); 4 — сильная (симптомы нарушают дневную активность и сон); 5 — очень сильная (симптомы значительно нарушают дневную активность или сон, требуется отдых). При рецидиве диспепсии больным разрешалось дополнительно принимать Хайрабезол (в первой группе — 10 мг, во второй и третьей — 20 мг) или антациды и прокинетики (в контрольной группе). Сопутствующая патология в момент исследования ни в одном случае не требовала медикаментозной коррекции.

Динамику состояния больных оценивали ежемесячно на протяжении трех месяцев. Оценку переносимости терапии выполняли на основании дневниковых записей в конце каждого месяца наблюдения. Для определения качества жизни использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) в сантиметрах. По завершении наблюдения всем пациентам проводили повторную ЭГДС, общеклиническое и биохимическое исследование крови.

При обработке материала определяли средние значения, ошибку, доверительный интервал. При сравнении сред-

Таблица 2

Характеристика больных обследуемых групп

| Показатель | Группы пациентов | | | |
|---|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | первая (n = 20) | вторая (n = 20) | третья (n = 20) | четвертая (n = 20) |
| Продолжительность болезни, лет | 4,55 ± 1,50 | 4,95 ± 1,50 | 4,75 ± 1,50 | 4,55 ± 2,50 |
| Предшествующая терапия для достижения клинической ремиссии, n: | | | | |
| • Хайрабезол 20 мг/сут | 9 | 11 | 9 | 8 |
| • Хайрабезол 20 мг/сут + прокинетики | 11 | 7 | 8 | 8 |
| • прокинетики + антациды | 0 | 2 | 3 | 4 |
| Инфицированность <i>H. pylori</i> (на момент включения в исследование), n | 4 | 5 | 5 | 4 |
| Эрадикационная терапия в анамнезе, n | 3 | 5 | 4 | 5 |
| Курение, n | 6 | 7 | 9 | 7 |
| Связь рецидивов диспепсии с воздействием стрессовых факторов (мнение пациента), n | 14 | 16 | 15 | 14 |

них показателей различных групп использовали t-критерий Стьюдента. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 7.0, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота рецидивов на фоне поддерживающей терапии в разных группах представлена в *таблице 3*. У пациентов первой и второй групп рецидивы симптомов диспепсии происходили статистически значимо реже ($p < 0,05$). На фоне постоянного приема Хайрабезола их отметили только 25% пациентов, при этом пациенты, ежедневно принимавшие 20 мг Хайрабезола, зафиксировали появление диспепсии только на третий месяц поддерживающей терапии. Возврат клинических симптомов выявлен у 65% больных, принимавших Хайрабезол в режиме «по требованию», и у 70% пациентов контрольной

группы (с применением антацидов и прокинетиков по требованию).

При оценке выраженности рецидивирующих симптомов диспепсии все пациенты первой и второй групп определяли эпигастральную боль или сочетание боли с тяжестью в подложечной области после еды как слабые либо умеренные ощущения; большинство пациентов третьей группы — как умеренные (45%) либо сильные (10%). Сходное распределение больных отмечено и в контрольной группе: с умеренной выраженностью симптомов диспепсии — 50%, с сильной — 5% больных (*табл. 4*).

При определении количества дней с симптомами диспепсии различной степени выраженности за все время наблюдения установлено, что у большинства пациентов трех первых групп симптомы обострения заболевания продолжались не более 7 дней, а у 45% пациентов контрольной груп-

Таблица 3

Количество пациентов с рецидивами диспепсии на фоне различных схем поддерживающей терапии

| Симптомы и время первого появления рецидива функциональной диспепсии | Группы пациентов | | | |
|---|------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| | первая (n = 20) | вторая (n = 20) | третья (n = 20) | четвертая (n = 20) |
| Синдром эпигастральной боли, n | | | | |
| 1-й месяц | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 2-й месяц | 2 | 0 | 2 | 3 |
| 3-й месяц | 2 | 2 | 3 | 3 |
| Синдром эпигастральной боли + постпрандиальный дистресс-синдром, n | | | | |
| 1-й месяц | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 2-й месяц | 1* | 0* | 3 | 2 |
| 3-й месяц | 1* | 2* | 4 | 3 |
| Всего по каждой группе, n (%) | 6 (30,0) | 4 (20,0) | 13 (65,0) | 14 (70,0) |
| Всего, n (%) | 10 (25,0) | | 13 (65,0) | 14 (70,0) |

* $P < 0,05$ (в сравнении с третьей и четвертой группами).

Таблица 4

Оценка выраженности симптомов диспепсии на фоне поддерживающей терапии, n (%)

| Оценка симптомов диспепсии по шкале Лайкерта | Группы пациентов | | | |
|--|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | первая (n = 20) | вторая (n = 20) | третья (n = 20) | четвертая (n = 20) |
| 1 — симптоматика отсутствует | 14 (70,0) | 16 (80,0) | 7 (35,0) | 6 (30,0) |
| 2 — слабые симптомы | 4 (20,0) | 2 (10,0) | 2 (10,0) | 3 (15,0) |
| 3 — умеренные симптомы | 2 (10,0) | 2 (10,0) | 9 (45,0) | 10 (50,0) |
| 4 — сильные симптомы | 0 | 0 | 2 (10,0) | 1 (5,0) |
| 5 — очень сильные симптомы | 0 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 5

Длительность симптомов диспепсии при различных режимах поддерживающей терапии, n (%)

| Длительность симптомов, дни | Группы пациентов | | | |
|-----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | первая (n = 20) | вторая (n = 20) | третья (n = 20) | четвертая (n = 20) |
| Менее 7 | 5 (25,0) | 4 (20,0) | 10 (50,0) | 3 (15,0) |
| 7–14 | 1 (5,0) | 0 | 3 (15,0) | 8 (40,0) |
| Более 14 | 0 | 0 | 0 | 3 (15,0) |

пы длительность диспепсических симптомов превышала 7 дней (табл. 5).

По данным ВАШ поддерживающая терапия позволяла сохранять качество жизни, достигнутое в ходе курсового лечения, при использовании всех трех режимов поддерживающей терапии рабепразолом, при этом статистически значимого различия между первой и второй группами, ежедневно применявшими Хайрабезол в суточных дозах 10 и 20 мг соответственно, не обнаружено. Прием Хайрабезола в каждом режиме позволял обеспечивать более высокий уровень качества жизни, чем у пациентов контрольной группы (табл. 6).

В ходе анализа дневниковых записей пациентов очень хорошая переносимость лечения Хайрабезолом выявлена у 51 (85%), хорошая — у 5 (8,3%), удовлетворительная — у 4 (6,7%) больных. Нежелательное явление (легкая головная боль, не требовавшая прекращения приема препарата и терапии для купирования) отмечена у 2 (3,3%) пациентов. Остальные больные (58 человек, или 96,7%) перенесли курс поддерживающего лечения без нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства больных ФД заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. При назначении лекарственных препаратов на основной и поддерживающий курсы лечения следует исходить из варианта ФД. При ЭБС целесообразно назначение антисекреторных препаратов, прежде всего ИПП, в стандартных дозах. Больным с ППДС показан прием прокинетики.

Выбор препарата Хайрабезол (рабепразол) в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ФД обоснован следующими фактами:

1) доказана высокая клиническая эффективность рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний, подтвержденная клиническими исследованиями. Особая структура таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которая предотвращает разрушение активного вещества соляной кислотой и позволяет создавать его максимальную концентрацию непосредственно в слизистой оболочке желудка, обеспечивает эффективное долговременное снижение кислотности желудочного сока;

2) более длительный период полувыведения рабепразола, в сравнении с другими ИПП, предопределяет продолжительность антисекреторного действия в течение 24 часов при приеме 1 раз в сутки [9]. Антисекреторный эффект после перорального приема 20 мг препарата наступает в течение 1 часа и достигает максимума через 2–4 часа; угнетение базальной и стимулированной пищи секреции кислоты через 23 часа после приема первой дозы составляет 62% и 82% соответственно;

3) известно, что все ИПП подвергаются биотрансформации в печени. Этот метаболизм включает в себя окисление системой ферментов цитохрома Р450 (СYP2С19 и СYP3А4). Указанные ферменты встречаются у человека в виде различных изоформ, которые метаболизируют ИПП с различной скоростью [13]. Поэтому у разных людей, имеющих быстрый или медленный тип метаболизма, обусловленный данными ферментами, эффективность препаратов существенно различается: пациент — быстрый метаболизатор может быть нечувствительным к лекарственным средствам, и доза ИПП у него должна быть повышена. Ввиду того что в повседневной клинической практике методы определения скорости метаболизма ИПП отсутствуют, клинически выгоднее применять препараты, эффективность которых меньше зависит от цитохромов печени. Рабепразол в значительной степени подвергается неферментному превращению, его выведение в меньшей степени определяется печеночным метаболизмом, что обеспечивает предсказуемую антисекреторную эффективность у всех пациентов;

4) Хайрабезол безопасен при длительном использовании и может применяться совместно с другими лекарственными средствами, в том числе с антацидами;

5) Хайрабезол имеет разные дозировки в таблетированной форме выпуска (10, 20 мг) и отличается от аналогичных средств более низкой стоимостью;

6) Хайрабезол разрешен к применению у детей с 12 лет. Результаты исследования показали значительное снижение частоты рецидивирования и выраженности симптомов диспепсии (как ЭБС, так и ППДС), а также обеспечение хорошего качества жизни пациентов с ФД на фоне трехмесячной поддерживающей терапии препаратом Хайрабезол. Использование Хайрабезола в дозе 10 мг ежедневно позволяло сохранять клиническую ремиссию заболевания в 70% случаев, а в дозе 20 мг — у 80% больных. Практически одинаковая эффективность поддерживающей терапии у пациентов первой и второй групп является основанием для того, чтобы в равной степени рекомендовать прием Хайрабезола в стандартной или половинной дозе. У 70% пациентов, не получавших поддерживающую терапию ИПП, отмечены рецидивы диспепсических симптомов.

При сопоставлении клинической эффективности различных режимов поддерживающей терапии Хайрабезолом по формальным показателям, т. е. по частоте рецидивирования симптомов, выявлено, что режим «по требованию» наименее эффективен: рецидивы эпигастральной боли отмечались у 65% больных третьей группы. При детальном изучении количества дней с симптомами диспепсии и ее интенсивности также оказалось, что режимы лечения, использовавшиеся в первой и второй группах, статистически значимо

Таблица 6

Динамика данных визуальной аналоговой шкалы оценки качества жизни у больных разных групп, см ($x \pm m_x$)

| Группы пациентов | После курсового лечения | Через 1 месяц поддерживающей терапии | Через 3 месяца поддерживающей терапии |
|------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Первая | 9,7 ± 0,5 | 9,8 ± 0,2* | 9,7 ± 0,3* |
| Вторая | 9,4 ± 0,3 | 9,6 ± 0,4* | 9,5 ± 0,3* |
| Третья | 9,6 ± 0,4 | 9,5 ± 0,2* | 9,4 ± 0,2* |
| Четвертая | 9,5 ± 0,2 | 8,9 ± 0,5 | 8,6 ± 0,3 |

* P < 0,05 (в сравнении с четвертой группой).

превосходят режимы, применявшиеся в третьей и тем более в четвертой группе. Однако сохранение хорошего качества жизни, достигнутого в ходе курсового лечения, а также факты быстрого купирования симптомов диспепсии приемом 20 мг Хайрабезола у пациентов третьей группы позволяют в некоторых случаях рекомендовать и такой вариант поддерживающей терапии. Он может быть рекомендован, в частности, пациентам, которые с предубеждением относятся к регулярному применению лекарств либо в силу различных обстоятельств не имеют возможности соблюдать режим ежедневного приема препарата. Поддерживающая терапия по требованию может быть обоснованной также в фармакоэкономическом аспекте, который имеет важное значение для многих пациентов. Как следует из *таблицы 7*, количество принятых таблеток у больных третьей группы более чем в 5 раз меньше, чем во второй группе.

Выводы

1. Проведение трехмесячного курса поддерживающей терапии препаратом Хайрабезол (рабепразол) в суточной дозе 10 или 20 мг пациентам с ФД существенно снижает частоту рецидивирования и выраженность симптомов диспепсии по сравнению с результатами применения прокинетики и антацидов.
2. Использование Хайрабезола в дозе 20 мг ежедневно в нашем исследовании позволяло поддерживать клиническую ремиссию заболевания у 80% пациентов с ФД, а в дозе 10 мг — у 70%.
3. Быстрое купирование симптомов диспепсии при применении 20 мг Хайрабезола дает основания в отдель-

Количество таблеток Хайрабезола 20 мг, необходимых для поддерживающей терапии пациентам с функциональной диспепсией, шт.

| Группы | Количество таблеток |
|------------------------|---------------------|
| Вторая группа (n = 20) | 1800 |
| Третья группа (n = 20) | 350 |

ных случаях рекомендовать поддерживающее лечение этим препаратом в режиме «по требованию».

4. Установлена хорошая переносимость трехмесячного курса поддерживающей терапии Хайрабезолом. Побочные явления были отмечены у 2 из 60 пациентов и выражались в легкой головной боли, не требовавшей отмены препараты или применения дополнительных лекарственных средств.
5. Препарат Хайрабезол может быть успешно использован для поддержания клинической ремиссии заболевания у пациентов с ФД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трехмесячный курс препарата Хайрабезол (рабепразол) в суточной дозе 10 или 20 мг у пациентов с функциональной диспепсией позволяет статистически значимо снизить частоту рецидивирования и выраженность симптомов заболевания по сравнению с результатами лечения прокинетики и антацидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В. Т., Шентулин А. А., Киприанис В. А. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 112 с.
2. Шентулин А. А., Колмакова О. З. Синдром неязвенной диспепсии // В кн.: Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шентулина. М., 2001. С. 33–35.
3. Brun R., Kuo B. Functional dyspepsia // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2010. Vol. 3. N 3. P. 145–164.
4. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J. et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. N 6. P. 1152–1159.
5. Di Stefano M., Vos R., Vanuytsel T., Janssens J. et al. Prolonged duodenal acid perfusion and dyspeptic symptom occurrence in healthy volunteers // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. N 7. P. 712–717.
6. El-Omar E., Penman I., Ardill J. E., McColl K. E. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients // *Gut.* 1995. Vol. 36. N 4. P. 534–538.
7. Fruehauf H., Steingoetter A., Fox M. R., Kwiatek M. A. et al. Characterization of gastric volume responses and liquid emptying in functional dyspepsia and health by MRI or barostat and simultaneous C-acetate breath test // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. N 7. P. 697–705.
8. Haag S., Talley N. J., Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consultants and non-consulters // *Gut.* 2004. Vol. 53. N 10. P. 1445–1451.

9. Kamiya T., Shikano M., Mizushima T. et al. Comparison of rabeprazole and itopride in treatment of functional dyspepsia sub-analysis: Nagoya multicentre randomized comparative trial. DDW, New Orleans, 2010. Abstr. T1095.
10. Koloski N. A., Talley N. J., Boyce P. M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. N 9. P. 2290–2299.
11. Mahadeva S., Goh K. L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. N 17. P. 2661–2666.
12. Moayyedi P., Delaney B. C., Vakil N., Forman D. et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 127. N 5. P. 1329–1337.
13. Muller-Lissner S., Koelz H. R. Dyspepsienfibel. Berlin-Heidelberg-NY, 1991. 67 p.
14. Tack J., Talley N. J., Camilleri M., Holtmann G. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. N 5. P. 1466–1479.
15. Talley N. Defining FD: from pathophysiology to indentifying treatment targets // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes.* Abstr. book. Montreal, 2005. P. 21–22.
16. Veldhuyzen van Zanten S. J., Chiba N., Armstrong D., Barkun A. et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. N 7. P. 1477–1488.
17. Zala A. V., Walker M. M., Talley N. J. Emerging drugs for functional dyspepsia // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2015. N 2. P. 1–13. ■

Библиографическая ссылка:

Буторова Л. И., Осадчук М. А., Осадчук М. М., Токмулина Г. М. и др. Оптимизация терапевтической тактики при синдроме функциональной диспепсии // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 80–86.

Использование саморасправляющихся стентов при злокачественных стенозах пищевода

П. Л. Щербаков¹, Н. А. Мамметсахадов², О. А. Щипков³

¹ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

² Международный центр лечения онкологических заболеваний, г. Ашхабад, Туркменистан

³ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, г. Москва

Цель обзора: показать эволюцию методов лечения злокачественных стенозов пищевода с помощью восстановления его просвета путем установки стентов; описать возможности современных стентов в повышении качества жизни онкологических больных, страдающих синдромом дисфагии.

Основные положения. В клинической картине опухолей пищевода превалирует дисфагия. Исторически их паллиативное лечение заключалось в наложении гастростомы или использовании жестких пластиковых стентов, проведение которых ниже уровня опухоли сопровождалось техническими сложностями. Поэтому были разработаны металлические саморасправляющиеся стенты, затем их стали частично, а позднее и полностью покрывать силиконовой или пластиковой пленкой. Выбор типа, длины и диаметра расправляющегося стента для паллиативного лечения опухолей пищевода зависит от характера роста опухоли, ее протяженности, степени сужения просвета.

Заключение. В обзоре литературы и на собственном опыте авторы показывают, что использование саморасправляющихся стентов позволяет проводить эффективное паллиативное лечение и адекватную подготовку онкологических больных к операции, восстанавливая проходимость пищевода, преодолевая синдром дисфагии и повышая качество жизни.

Ключевые слова: стеноз пищевода, опухоль, дисфагия, стент, стентирование, эндоскопия.

Using Self-Expanding Stents to Treat Malignant Esophageal Stenosis

P. L. Shcherbakov¹, N. A. Mammetsakhadov², O. A. Shchipkov³

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

² International Cancer Treatment Center, Ashkhabad, Turkmenistan

³ B. V. Petrovsky Russian Research Surgical Center, Moscow

Objective of the Review: To describe the evolution of stenting techniques used to restore esophageal patency in patients with malignant esophageal stenosis and to describe the potential of using modern stents to improve the quality of life of cancer patients who suffer from dysphagia.

Key Points: Dysphagia is a predominant abnormality in patients with esophageal neoplasms. Palliative treatment for these neoplasms used to include gastrostomy or rigid plastic stents, which were technically difficult to insert through the tumor site. This led to the development of metal self-expanding stents. Subsequently, they began to be covered partially, and later completely, in silicon or plastic. In patients with esophageal tumors, the type, length and diameter of a self-expanding stent used for palliative treatment depends on the tumor growth and extent and the degree of stenosis.

Conclusion: Using literature data and their own experience, the authors show that self-expanding stents can be effectively used both to provide palliative treatment and to prepare cancer patients for further surgery, in an appropriate manner. This is because they restore esophageal patency, help treat dysphagia, and improve quality of life.

Keywords: esophageal stenosis, dysphagia, stent, stenting, endoscopy.

Среди злокачественных заболеваний ЖКТ рак пищевода, конечно, уступает пальму первенства злокачественным новообразованиям желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, но при этом распространенность его остается достаточно высокой и, к сожалению, имеет тенденцию к увеличению.

В клинической картине опухолей пищевода превалирует дисфагия, и даже при сохранении способности к глотанию больные часто жалуются на задержку пищевых масс за грудиной, сопровождающуюся болями в результате давления растущей опухоли, или, в тяжелых случаях, на рвоту только что съеденной пищей [2]. К другим симптомам можно отнести выраженное слюноотделение.

Исторически паллиативное лечение опухолей и стриктур пищевода заключалось в наложении гастростомы или использовании жестких пластиковых стентов, проведение

которых ниже уровня опухоли сопровождалось всевозможными техническими сложностями. Эти стенты устанавливали в пищеводе методом проталкивания по проводнику (струне) или с помощью визуального эндоскопического контроля. Часто установка подобного стента могла осуществиться только при сочетании эндоскопических и лапароскопических манипуляций с предварительным выведением гастростомы, бужированием пищевода и проведением баллонной дилатации. У более чем 80% больных их установка была сопряжена с осложнениями — перфорацией полого органа (до 10%), кровотечениями (18%), чувством инородного тела (36%), затруднением дыхания (6%), беспокойством и чувством тревоги (30%) [6].

С появлением первых саморасправляющихся металлических стентов в начале 1990-х годов проблема стриктур, казалось, была решена. С тех пор пластиковые жесткие стенты

Мамметсахадов Нурмурат Ашырович — заведующий отделением эндоскопии Международного центра лечения онкологических заболеваний. 744000, Туркменистан, г. Ашхабад, пр-т Арчабиль, д. 10. E-mail: nurmurat_85@mail.ru

Щербаков Петр Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: pol_ochka@rambler.ru

Щипков Олег Александрович — врач-эндоскопист, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского». 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. E-mail: olegs@endomedics.ru

практически вышли из употребления. Металлические саморасправляющиеся стенты значительно улучшили качество жизни больных, устраняя причины дисфагии практически сразу же после установки более чем в 70% случаев [4, 8, 12]. По сравнению с пластиковыми стентами металлические снизили смертность больных, уменьшив количество перфораций на 9,6% и миграций стента на 8% [9]. Однако, как оказалось, металлические стенты достаточно быстро врастают в стенку пищевода — в 13% случаев против 1,6% случаев при использовании пластиковых стентов [10, 20].

В дальнейшем стенты стали частично покрывать силиконовой или пластиковой пленкой поверх металлического сетчатого каркаса для предотвращения врастания его в стенку опухоли. Однако непокрытые концы стентов очень быстро прорастали грануляциями разрастающейся опухоли, что мешало удалять стенты или позиционировать их [17]. Появившиеся в начале XXI века полностью покрытые стенты (покрытие призвано исключить врастание), по сравнению с чисто металлическими, оказывали большее давление на опухоль, сдавливая ее, и это зачастую приносило дискомфорт пациентам.

В последнее время появились новые модели полностью или частично покрытых саморасправляющихся стентов, лишенные этих недостатков. Они состоят из специальных сплавов никеля и титана, которые по сравнению с хирургической сталью меньше склонны к врастанию. Кроме того, новые композитные стенты обладают антирефлюксным механизмом и способностью к биологическому разложению.

Выбор типа, длины и диаметра расправляющегося стента для паллиативного лечения опухолей пищевода зависит от характера роста опухоли, ее протяженности, степени сужения просвета.

Протяженность опухоли перед установкой стента должна определяться в ходе эндоскопического исследования при возможности проведения эндоскопа за опухоль. В случае значительного сужения просвета используются эндоскопы малого диаметра — детские модели, трансназальные эндоскопы или бронхоскопы. Если провести эндоскопию не представляется возможным, протяженность опухоли оценивают рентгенологически. Длина устанавливаемого стента определяется после оценки протяженности опухоли: стент должен быть достаточно длинным, чтобы расправить стриктуру и предотвратить прорастание опухоли в его непокрытые концы, а для этого необходимо, чтобы стент после раскрытия выступал на 2–4 см за края опухоли. Следует учитывать, что при раскрытии стенты сокращаются до одной четверти своей длины.

Если просвет пищевода слишком заужен, то перед проведением стента после предварительного рентгенологического контроля просвет дилатируется с помощью стандартных пищеводных баллонов. Современные саморасправляющиеся стенты, в отличие от аналогов предыдущих лет и более старых моделей, имеют диаметр доставочного устройства не более 6 мм и, соответственно, в меньшей степени нуждаются в предварительном бужировании просвета, что, в свою очередь, снижает вероятность травматизации.

Использование разных моделей стентов позволяет эффективно проводить лечение стеноза пищевода при различной локализации опухолей. Наилучшим местом для расположения стента является средняя треть пищевода, где достаточно легко его установить и при необходимости репозиционировать. Современные стенты возможно устанавливать и в дистальной части пищевода, но это сопряжено с повышением риска развития гастроэзофагеального рефлюкса. В таком случае рекомендуется устанавливать специальные стенты,

снабженные антирефлюксным клапаном, хотя их преимущество до сих пор оспаривается некоторыми исследователями [15]. В проксимальной части пищевода установка стентов наиболее эффективна, если опухоль располагается не выше 2 см от верхнего пищеводного сфинктера. Однако даже при проксимальном расположении опухолей стентирование может быть эффективным при использовании стентов с коротким верхним фланцем (до 0,7 см в длину) [16].

По сравнению с жесткими пластиковыми стентами современные саморасправляющиеся стенты более пластичны, гибки, что очень важно, особенно при установке стентов в извилистых злокачественных новообразованиях. Рост некоторых опухолей происходит неравномерно, от этого просвет пищевода все время меняет свою конфигурацию, и при установке прямых негибких стентов практически всегда происходит травматизация опухоли.

Покрытые стенты, в отличие от металлических непокрытых, с успехом могут применяться и при стентировании опухолей пищевода, сочетающихся с трахеопищеводными свищами. Покрытые стенты обеспечивают после своего расправления надежную окклюзию свища [19].

Эффективность применения саморасправляющихся стентов подтверждают многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени. В частности R. Conigliaro и соавт. (2007) наблюдали 60 больных с обструкцией пищевода из-за рака пищевода ($n = 52$), рака легких ($n = 7$) и опухоли щитовидной железы ($n = 1$), которым были установлены покрытые стенты Polyflex. Непосредственно после установки стента ранние осложнения, которые не имели критических последствий, были отмечены у 19 (32%) больных (боль в груди, лихорадка, желудочно-пищеводный рефлюкс, неполное раскрытие стента), а серьезные осложнения, приведшие к смерти, зафиксировали у 3 (5%): один случай легочной эмболии и два случая массивного кровотечения. Миграция стента произошла у 5 (8,3%), прорастание опухоли в шейку стента — у 8 (13,3%) пациентов. Средний уровень дисфагии после стентирования снизился с 2,8 до 1,0 балла ($p < 0,001$) [5].

В проспективном исследовании с участием 33 больных со злокачественными стенозами пищевода, которым было проведено паллиативное стентирование саморасправляющимися стентами, снижение дисфагии наблюдалось во всех случаях [7]. Окклюзия стента из-за разрастания опухоли имела место в 12,1%, миграция стента — в 6,0% случаев, а количество повторных операций составило 21,1% [7]. В другом исследовании у всех 66 пациентов с неоперабельным раком пищевода при использовании саморасправляющихся стентов Polyflex исчезла дисфагия, авторы отметили низкую скорость разрастания опухоли и незначительное количество миграции стентов [18].

Все саморасправляющиеся стенты поставляются в сжатом виде. Это позволяет использовать систему доставки малого диаметра. Как правило, практически все стенты имеют предусмотренную систему доставки, и при выполнении стентирования действия врача заключаются только в правильном позиционировании такой системы с последующим раскрытием стента. Лишь некоторые модели требуют предварительной сборки стента и доставочного устройства непосредственно перед выполнением процедуры. Размеры системы доставки варьируются от 6 до 14 мм. Все они имеют рентгеногегативные маркеры, указывающие на размеры сжатого стента, а также метки расположения стента после раскрытия.

В частности, Ultraflex (Boston Scientific, США) представляют собой саморасправляющиеся сетчатые стенты, сплетенные из трикотажных и нитиноловых волокон, с полиуре-

тановой оболочкой, покрывающей основную рабочую часть стента. В неактивном состоянии стент находится в сжатом виде на пластиковом стержне. После позиционирования стента, которое контролируется с помощью рентгеногативных меток или по визуальным маркерам, удерживающая нить снимается и стент расправляется самостоятельно. Благодаря его большой гибкости и незначительной силе раскрытия сетчатого каркаса снижается риск травматизации опухоли, для полного раскрытия иногда приходится использовать баллонную дилатацию, которая проводится под визуальным контролем эндоскопа после частичного раскрытия стента.

Другой вид стентов — Wallflex (Boston Scientific, США). Он выпускается в двух типах — с полным и с частичным покрытием. В отличие от других стентов, полностью покрытый Wallflex во время установки может быть реконструирован (вновь закрыт) до 75% от максимальной степени расправления до двух раз в течение процедуры для правильного позиционирования стента. Кроме того, эти стенты имеют специальные тефлоновые петли на проксимальном конце, с помощью которых возможно репозиционирование уже установленного стента или его удаление.

После установки стента просвет пищевода расправляется вследствие механического воздействия его каркаса на стенки опухоли. Полное раскрытие стента происходит в течение 3–20 часов в зависимости от модели стента, степени стенозирования пищевода, плотности опухоли. Сразу после установки стента, несмотря на то что большинство пациентов начинают чувствовать себя значительно лучше (исчезают явления дисфагии), им не рекомендуется принимать пищу и жидкости. При установке стентов, даже с самой небольшой силой расправления, сохраняется вероятность повреждения стенки полого органа.

После установки необходимо провести рентгенологическое исследование с барием, чтобы убедиться в правильном позиционировании стента и отсутствии перфораций. Пациентам разрешается пероральный прием пищи не ранее чем через 12 часов после установки, чтобы плотные фрагменты ее не смогли сдвинуть стент. Кроме того, пациентам дают инструкции по приему в первое время после операции щадящей жидкой или гомогенизированной пищи с обязательным запиванием жидкостью для отмывания стентов от остатков пищи, способных задержаться на каркасе. Для предупреждения рефлюкса желудочного содержимого в пищеводе больным рекомендуется спать на постели с приподнятым головным концом (примерно на 30 градусов).

При размещении стента в области кардиоэзофагеального перехода и формировании искусственного зияющего перехода из пищевода в желудок назначают ИПП и прокинетики для предотвращения возможного воздействия агрессивной среды желудка на стенки пищевода [1].

Несмотря на то что стентирование опухолей пищевода за последнее время прошло колоссальный путь развития — от жестких пластиковых и металлических стентов до саморасправляющихся стентов с возможностью повторного закрытия и репозиционирования, — современные научные разработки позволяют далее совершенствовать системы стентирования стенозов и опухолей полых органов.

В последних работах предлагают использовать биоразлагаемые стенты, созданные на основе полимолочных полимеров. Такие системы показали хорошую переносимость и эффективность при лечении доброкачественных ригидных опухолей пищевода, особенно после эндоскопических операций (подслизистой резекции, туннелирования, рассечения подслизи-

стой оболочки) [3, 13, 14]. В недавних публикациях упоминается о появлении стентов с нанесенными на них лекарственными препаратами, которые направлены на медикаментозное воздействие на опухоль и участки воспаления [9, 11].

Наш собственный опыт постановки саморасправляющихся стентов фирмы Boston Scientific (США) больным со злокачественными стенозами пищевода является первым в Туркменистане. Под наблюдением в Ашхабадском Международном центре лечения онкологических заболеваний находились 6 пациентов: 4 мужчины и 2 женщины. Их средний возраст составил 52,3 года. У всех пациентов имелась стриктура пищевода вследствие внутрисветного роста злокачественных опухолей. К моменту осмотра и постановки стента диаметр просвета пищевода составлял в среднем 5,2 мм (от 4,0 до 6,8 мм), протяженность опухоли — от 2,0 до 12,0 см. У всех больных, отобранных в данную группу, опухоль располагалась в средней трети пищевода.

Всем участникам перед установкой стента проводилось эндоскопическое обследование для определения характера и протяженности опухоли, проходимости пищевода. У 4 пациентов с диаметром просвета свыше 6 мм его делали с помощью детского гастроскопа диаметром 6 мм; у 2 человек с диаметром просвета 4–4,5 мм пищевод исследовали, используя бронхоскоп (рис. 1, 2).

Через инструментальный канал эндоскопа во время осмотра желудка в него устанавливали гибкий проводник — струну (рис. 3). Перед проведением доставочного устройства стентов у больных с небольшим диаметром просвета (4–4,5 мм) выполнили его предварительное расширение

Рис. 1. Рост опухоли в просвет пищевода. Полулунное сужение. Диаметр просвета свыше 6 мм. Эндоскопия П. А. Щербакова

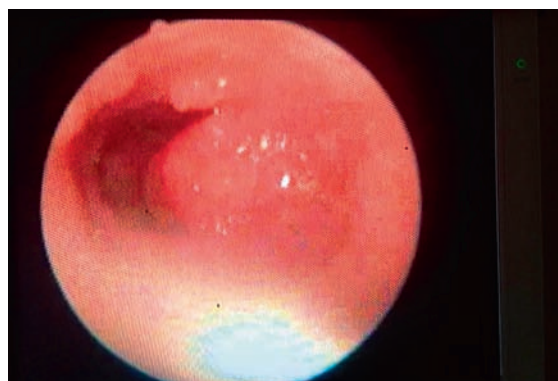
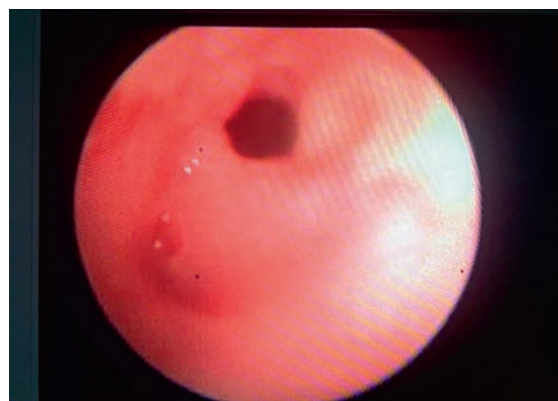


Рис. 2. Стеноз пищевода диаметром 4–4,5 мм. Эндоскопия П. А. Щербакова



методом баллонной дилатации. После расширения просвета пищевода до 5 мм в него под контролем эндоскопа вводилось доставочное устройство со стентом. Параллельно доставочному устройству заводился трансназальный эндоскоп или бронхоскоп (рис. 4). В зависимости от протяженности опухоли и ее расположения, степени выраженности стеноза мы использовали два типа стентов — покрытые Ultraflex 18/120 или Wallflex 23/150 (рис. 5).

Позиционирование стентов контролировали с помощью рентгенологического исследования во время проведения эндоскопии. Используя наши стенты можно было репозиционировать до полного их раскрытия. Процесс раскрытия стента проводили под эндоскопическим контролем (рис. 6, 7). После раскрытия у всех пациентов отмечалось улучшение. Через месяц после стентирования 4 больным была выполнена радикальная операция. У 2 человек стент был установлен в качестве паллиативной помощи, после чего качество их жизни значительно улучшилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфагия, вызванная злокачественным внутрипросветным ростом опухоли, является патогенетически сложным состоянием, часто требующим междисциплинарного подхода для проведения оптимального лечения. Стентирование пищевода оказалось безопасным и эффективным способом лечения ригидных стенозов с дисфагией. Современные технологии,

Рис. 3. Проведение струны через стеноз перед низведением по ней стента. Стеноз пищевода свыше 6 мм. *Эндосфото П. А. Щербакова*

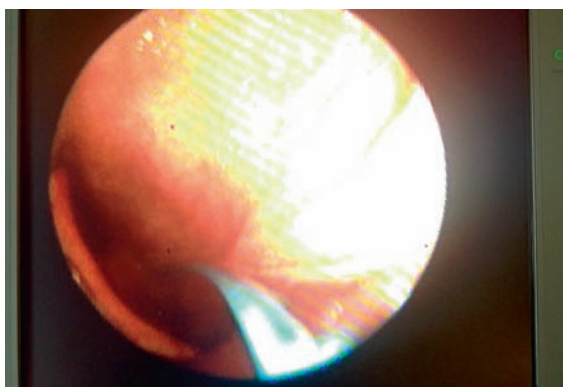
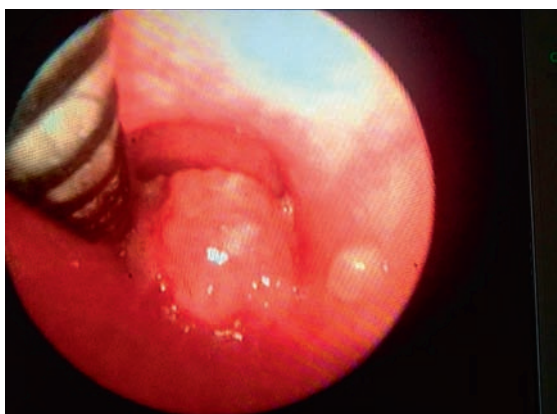


Рис. 4. Этап установки стента. Видно доставочное устройство с метками, заведенное за область стеноза, вызванного опухолью. *Эндосфото П. А. Щербакова*



лежащие в основе производства стентов, позволяют оптимизировать процедуру их установки и максимально уменьшить частоту и выраженность возможных осложнений. В результате улучшается качество жизни таких пациентов.

Именно поэтому установка пищеводных стентов является терапией выбора для паллиативного лечения дисфагии

Рис. 5. Саморасправляющиеся стенты Wallflex (Boston Scientific, США). *Фото авторов*



Рис. 6. Эндоскопический контроль на этапе установки стента. В центре — удаляемая струна стента. *Эндосфото П. А. Щербакова*

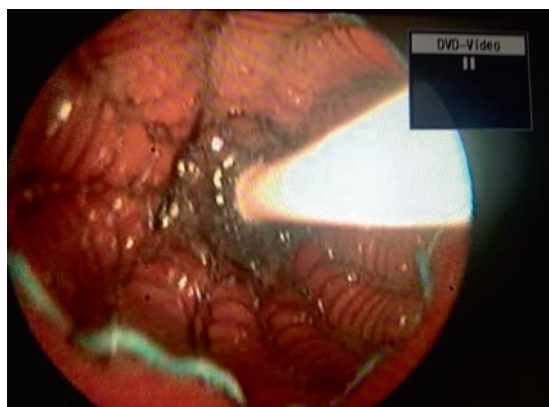
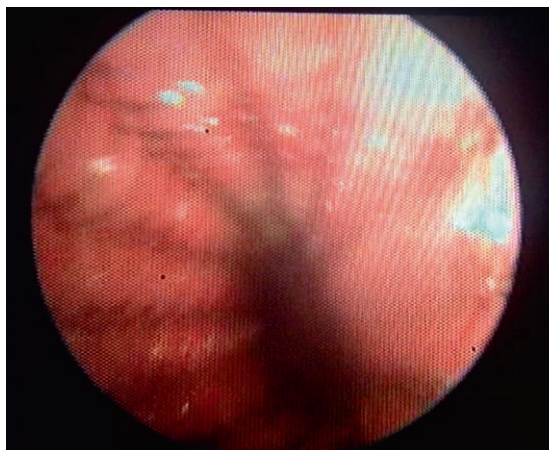


Рис. 7. Эндоскопический контроль после установки стента. Восстановление просвета пищевода. *Эндосфото П. А. Щербакова*



и перспективным направлением исследований, посвященных обеспечению длительного и эффективного уменьше-

ния симптомов дисфагии и повышения качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baerlocher M. O., Asch M. R., Dixon P., Kortan P. et al. *Interdisciplinary Canadian guidelines on the use of metal stents in the gastrointestinal tract for oncological indications* // *Can. Assoc. Radiol. J.* 2008. Vol. 59. N 3. P. 107–122.
2. Brierley J. D., Oza A. M. *Radiation and chemotherapy in the management of malignant esophageal strictures* // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 1998. Vol. 8. N 2. P. 451–463.
3. Černá M., Köcher M., Válek V., Aujeský R. et al. *Covered biodegradable stent: new therapeutic option for the management of esophageal perforation or anastomotic leak* // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2011. Vol. 34. N 6. P. 1267–1271.
4. Christie N. A., Buenaventura P. O., Fernando H. C., Nguyen N. T. et al. *Results of expandable metal stents for malignant esophageal obstruction in 100 patients: short-term and long-term follow-up* // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71. N 6. P. 1797–1802.
5. Conigliaro R., Battaglia G., Repici A., De Pretis G. et al. *Polyflex stents for malignant oesophageal and oesophagogastric stricture: a prospective, multicentric study* // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 19. N 3. P. 195–203.
6. Cusumano A., Ruol A., Segalin A., Norberto L. et al. *Push-through intubation: effective palliation in 409 patients with cancer of the esophagus and cardia* // *Ann. Thorac. Surg.* 1992. Vol. 53. N 6. P. 1010–1014.
7. Dormann A. J., Eisendrath P., Wiggingshaus B., Huchzermeyer H. et al. *Palliation of esophageal carcinoma with a new self-expanding plastic stent* // *Endoscopy.* 2003. Vol. 35. N 3. P. 207–211.
8. Fugger R., Niederle B., Jantsch H., Schiessel R. et al. *Endoscopic tube implantation for the palliation of malignant esophageal stenosis* // *Endoscopy.* 1990. Vol. 22. N 3. P. 101–104.
9. Jeon S. R., Eun S. H., Shim C. S., Ryu C. B. et al. *Effect of drug-eluting metal stents in benign esophageal stricture: an in vivo animal study* // *Endoscopy.* 2009. Vol. 41. N 5. P. 449–456.
10. Knyrim K., Wagner H. J., Bethge N., Keymling M. et al. *A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer* // *New Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. N 18. P. 1302–1307.
11. Lei L., Liu X., Guo S., Tang M. et al. *5-fluorouracil-loaded multilayered films for drug controlled releasing stent application: drug release, microstructure, and ex vivo permeation behaviors* // *J. Control. Rel.* 2010. Vol. 146. N 1. P. 45–53.
12. Parker C. H., Peura D. A. *Palliative treatment of esophageal carcinoma using esophageal dilation and prosthesis* // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 1991. Vol. 20. N 4. P. 717–729.
13. Repici A., Vleggaar F. P., Hassan C., van Boeckel P. G. et al. *Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study* // *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 72. N 5. P. 927–934.
14. Saito Y., Tanaka T., Andoh A., Minematsu H. et al. *Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection* // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53. N 2. P. 330–333.
15. Sharma P., Kozarek R. *Role of esophageal stents in benign and malignant diseases* // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. N 2. P. 258–273.
16. Shim C. S., Jung I. S., Bhandari S., Ryu C. B. et al. *Management of malignant strictures of the cervical esophagus with a newly-designed self-expanding metal stent* // *Endoscopy.* 2004. Vol. 36. N 6. P. 554–557.
17. Siersema P. D., Hop W. C. J., van Blankenstein M., Dees J. *A new design metal stent (Flamingo stent) for palliation of malignant dysphagia: a prospective study. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group* // *Gastrointest. Endosc.* 2000. Vol. 51. N 2. P. 139–145.
18. Szegedi L., Gál I., Kósa I., Kiss G. G. *Palliative treatment of esophageal carcinoma with self-expanding plastic stents: a report on 69 cases* // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 18. N 11. P. 1197–1201.
19. Weigel T. L., Frumiento C., Gaumintz E. *Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma* // *Surg. Clin. N. Am.* 2002. Vol. 82. N 4. P. 747–761.
20. Yakoub D., Fahmy R., Athanasiou T., Alijani A. et al. *Evidence-based choice of esophageal stent for the palliative management of malignant dysphagia* // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32. N 9. P. 1996–2009. ■

Библиографическая ссылка:

Щербаков П. Л., Маметзаханов Н. А., Щипков О. А. Использование саморасправляющихся стентов при злокачественных стенозах пищевода // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 87–91.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--|--|
| АД — артериальное давление | НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты |
| АТФ — аденозинтрифосфат | ОР — относительный риск |
| ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения | РНК — рибонуклеиновая кислота |
| ГКС — глюкокортикостероиды | СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита |
| ДИ — доверительный интервал | УЗИ — ультразвуковое исследование |
| ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота | ФГДС — фиброгастродуоденоскопия |
| ЖКТ — желудочно-кишечный тракт | ФНО — фактор некроза опухоли |
| ИБС — ишемическая болезнь сердца | ЦНС — центральная нервная система |
| ИЛ — интерлейкин | ЧСС — частота сердечных сокращений |
| ИМТ — индекс массы тела | ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия |
| ИПП — ингибиторы протонной помпы | ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма |
| ИФН — интерферон | HBV — hepatitis B virus (вирус гепатита В) |
| КоА — коэнзим А | HCV — hepatitis C virus (вирус гепатита С) |
| КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма | HLA — Human Leucocyte Antigens (человеческие лейкоцитарные антигены) |
| МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра | Ig — иммуноглобулин |
| МРТ — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма | NK — natural killer (естественные киллеры) |