

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Авторы номера

Маев И. В.
Щербаков П. Л.
Андреев Д. Н.
Самсонов А. А.
Цуканов В. В.
Дичева Д. Т.
Каспаров Э. В.
Тонких Ю. Л.
Бакулин И. Г.
Климов А. Е.
Нижевич А. А.
Васютин А. В.
Винницкая Е. В.
Кит О. И.
Сатаев В. У.
Франциянц Е. М.
Шестопалов А. Е.
Домарев Л. В.
Малиевский В. А.
Малиевский О. А.
Сандлер Ю. Г.
Козлова Л. С.
и другие

Фрэнсис Мегро

Интервью с доктором медицины,
профессором бактериологии,
Университета Бордо (Франция)
читайте на с. 4-5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 10 (127), 2016

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология
№ 10 (127), 2016 год

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

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология

ЩЕРБАКОВ П. Л.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр физико-
химической медицины Федерального
медико-биологического агентства»

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология

БАКУЛИН И. Г.,
д. м. н., профессор

БОРДИН Д. С.,
д. м. н.

ВЕСЕЛОВ В. В.,
д. м. н., профессор

КУЗЬМИН-КРУТЕЦКИЙ М. И.,
д. м. н., профессор

НЕЧИПАЙ А. М.,
д. м. н., профессор

ОСИПЕНКО М. Ф.,
д. м. н., профессор

РУСТАМОВ М. Н.,
к. м. н., доцент

СТАРКОВ Ю. Г.,
д. м. н., профессор

ЦУКАНОВ В. В.,
д. м. н., профессор

ШЕПТУЛИН А. А.,
д. м. н., профессор

COSTAMAGNA GUIDO,
MD, Prof.

DEVIERE JACQUES,
MD, Prof.

DITE PETR,
MD, Prof.

MALFERTHEINER PETER,
MD, Prof.

MEGRAUD FRANCIS,
Prof.

O'MORAIN COLM,
MSc, MD, Prof.

SERGEY V. KANTSEVOY,
MD, Prof.

TONRU ITON,
MD, Prof.

С полной версией списка членов
редакционного совета журнала «Доктор.Ру»
можно ознакомиться на сайте
www.medicina-journal.ru

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



Щербаков Петр Леонидович

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель стационара
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической
медицины Федерального медико-биологического агентства»

Дорогие читатели,

вы держите в руках очередной выпуск журнала
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология.

Хочу обратить ваше внимание на интервью с профессором
бактериологии Университета Бордо (Франция),
руководителем бактериологической лаборатории госпиталя
Pellegrin, Бордо, доктором Фрэнсисом Мегро (Francis Mégraud). Доктор Ф. Мегро — один
из основателей Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты, инициатор
проведения и соавтор знаменитых Маастрихтских консенсусов по диагностике и лечению
заболеваний, ассоциированных с хеликобактером. Являясь членом редакционного совета
нашего журнала, профессор любезно согласился поделиться с нами своими взглядами
на историю изучения и современное состояние проблемы хеликобактерной инфекции.

Тему хеликобактериоза продолжает материал профессора, члена-корреспондента РАН
И. В. Маева и соавторов, содержащий анализ положений последнего Киотского
консенсуса (2015). Вопросы, связанные с распространенностью инфекции *Helicobacter
pylori* и заболеваниями, ассоциированными с персистенцией этого микроорганизма,
исследуются в работах авторских коллективов из Уфы и Красноярска.

Кроме того, в данном выпуске вы, уважаемые читатели, найдете статьи, посвященные
сочетанной патологии пищевода и злокачественному поражению этого отдела
пищеварительного тракта. В работе группы авторов под руководством профессора
И. Г. Бакулина представлены результаты обследования и лечения пациентов, которые
страдают болезнями печени, протекающими на фоне сахарного диабета. В сообщении
доктора биологических наук, доктора медицинских наук, профессора кафедры
медицинской биологии Фармакологического института Щецинского медицинского
университета (Польша) К.-Й. Гундерманна (K.-J. Gundermann) дается оценка
использованию эссенциальных фосфолипидов при лечении заболеваний печени.

Темами эндоскопической части выпуска стали адекватная подготовка кишечника
с использованием новых высокоэффективных препаратов, возможность проведения
капсульной эндоскопии как скрининговой методики, а также применение
саморасправляющихся стентов в качестве паллиативного лечения при стенозах желудка.

И, конечно же, мы продолжаем публиковать ставшие традиционными для нашего журнала
работы, посвященные хирургическим проблемам в гастроэнтерологии. В центре внимания
проблема интраабдоминальной гипертензии при остром панкреатите; причины развития
острого панкреатита после эндоскопических манипуляций на протоковой системе
поджелудочной железы и «желчном дереве»; послеоперационное парентеральное
питание в коррекции метаболических нарушений у больных кардиальным раком
пищевода, а также малоинвазивный способ папиллотомии путем антеградного
рассечения большого сосочка двенадцатиперстной кишки высокоэнергетическим
излучением гольмиевого лазера.

От всей души желаю вам, дорогие читатели, плодотворной работы в своих клиниках
и кабинетах, интересных встреч и новых знаний!

4–5 INTERVIEW

F. Megraud: "The determination of the infectious nature of peptic ulcers changed lives of thousands of patients..."

GASTROENTEROLOGY

6–11 **Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori*-Associated Disorders Using Results of 2015 Kyoto Global Consensus Meeting.**

I. V. Maev, D. N. Andreev, A. A. Samsonov, D. T. Dicheva

12–15 ***Helicobacter pylori* Infection in Children with Type I Diabetes Mellitus.**

A. A. Nizhevich, G. M. Yakupova, O. A. Malievskiy, V. A. Malievskiy, V. U. Sataev, D. S. Valeeva, D. S. Nurmukhametova, R. A. Akhmetova

16–22 **Diabetes Mellitus and New Point of View: from Hepatic Steatosis to Fibrosis.**

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

23–28 **Capsule Endoscopy as Screening Method for Examining Gastrointestinal Tract in Outpatient Settings: Model of Reference Centers.**

P. L. Shcherbakov

29–33 **Levels of Growth Factors in Tissues of Esophageal Squamous-Cell Carcinoma: Gender Differences.**

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, E. N. Kolesnikov, N. D. Cheryarina, L. S. Kozlova, Yu. A. Pogorelova

34–36 **Low Prevalence of Peptic Ulcer in Mongoloids Living in High Latitudes: Northern Paradox?**

V. V. Tsukanov, E. V. Kasparov, Yu. L. Tonkikh, A. V. Vasyutin, E. P. Bronnikova

37–40 **Self-expanding Stents in Treatment of Gastric Antral Obstruction.**

P. L. Scherbakov, A. A. Arkhipov, O. A. Schipkov

42–45 SYMPOSIUM

Role of Essential Phospholipids in Treating Fatty Liver Disease.

K.-J. Gundermann

SURGICAL GASTROENTEROLOGY

46–50 **Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis: Literature Review.**

V. S. Fomin, A. I. Isaev, L. V. Domarev, A. B. Dzhadzhiev, A. M. Magomedaliev

51–57 **Using Parenteral Nutrition Containing ω 3-Fatty Acids for Treatment of Metabolic Disorders in Surgical Patients.**

N. G. Arykan, V. V. Stets, V. A. Zyryanov, M. D. Lyubimov, A. E. Shestopalov

58–60 **Causes of Post-Procedural Pancreatitis: Literature Review.**

A. E. Klimov, M. V. Petrova, E. Yu. Sadovnikova, M. Yu. Persov, A. A. Barkhudarov, S. S. Andreev

61–63 **Laser Treatment for Benign Stenosis of Major Duodenal Papilla.**

N. V. Levchenko, V. V. Khryachkov, R. R. Shavaliev

64 LIST OF ABBREVIATIONS

41, 64 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gastroenterology
No. 10 (127), 2016

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
YU. 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, antoniadi@rusmg.ru

Science Editors:
D. S. Bordin
E. V. Vinnitskaya
I. E. Gridchik
M. I. Kuzmin-Krutetsky
N. I. Moiseeva
M. F. Osipenko
E. A. Spiridonova
Yu. G. Starkov
V. V. Tsukanov
M. Yu. Shcherbakova

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

Editorial Board
redaktor@rusmg.ru

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

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

Office Manager
reception@rusmg.ru

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

Journal Central Office:
23 Novaya Basmannay 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 MORE Agency
Frequency: 12 issues a year
Circulation: 10,000 copies

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

**Директор
журнала** Антониади Е. Г.,
antoniadi@rusmg.ru

**Научные
редакторы** Бордин Д. С., д. м. н.,
Винницкая Е. В., д. м. н.,
Гриджик И. Е., д. м. н.,
Кузьмин-Кругецкий М. И.,
д. м. н., профессор
Моисеева Н. И., к. м. н.,
Осипенко М. Ф., д. м. н.,
профессор
Спиридонова Е. А., д. м. н.,
профессор
Старков Ю. Г., д. м. н.,
профессор
Цуканов В. В., д. м. н.,
профессор
Щербакова М. Ю., д. м. н.,
профессор

**Руководитель
проекта** Елисова О. В., к. м. н.,
proekt@rusmg.ru

Редакция redaktor@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Отдел развития Калинина А. О.,
np@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

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

Фото на обложке, с. 4, 42
из личных архивов
на с. 1 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

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: 12 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.

Электронная версия: www.medicina-journal.ru

До́ктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

№ 10 (127), 2016 ГОД

4–5 ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

Ф. Мегро: «Признание того, что пептические язвы — инфекционное заболевание, изменило жизни тысяч пациентов...»

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

6–11 Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, через призму рекомендаций Киотского консенсуса (2015).

Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А., Дичева Д. Т.

12–15 Инфекция *Helicobacter pylori* при сахарном диабете 1 типа у детей.

Нижевич А. А., Якупова Г. М., Малиевский О. А., Малиевский В. А., Сатаев В. У., Валеева Д. С., Нурмухаметова Д. С., Ахметова Р. А.

16–22 Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени.

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

23–28 Капсульная эндоскопия как скрининговая методика обследования желудочно-кишечного тракта в амбулаторных условиях. Модель референс-центров.

Щербаков П. Л.

29–33 Содержание факторов роста в ткани плоскоклеточного рака пищевода: гендерные различия.

Кит О. И., Франциянц Е. М., Колесников Е. Н., Черярина Н. Д., Козлова Л. С., Погорелова Ю. А.

34–36 Низкая распространенность язвенной болезни у монголоидов высоких широт: северный парадокс?

Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В., Бронникова Е. П.

37–40 Использование саморасправляющихся стентов при обструкции выходного отдела желудка.

Щербаков П. Л., Архипов А. А., Щипков О. А.

42–45 СИМПОЗИУМ

Эссенциальные фосфолипиды в лечении жирового гепатоза.
Гундерманн К.-И.

ХИРУРГИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

46–50 Абдоминальный компартмент-синдром при остром панкреатите (обзор литературы).

Фомин В. С., Исаев А. И., Домарев Л. В., Джаджиев А. Б., Магомедалиев А. М.

51–57 Парентеральное питание, содержащее омега-3 жирные кислоты, в коррекции метаболических расстройств у хирургических больных.

Арыкан Н. Г., Стец В. В., Зырянов В. А., Любимов М. Д., Шестопалов А. Е.

58–60 Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы).

Климов А. Е., Петрова М. В., Садовникова Е. Ю., Персов М. Ю., Бархударов А. А., Андреев С. С.

61–63 Лазер в лечении доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка.

Левченко Н. В., Хрячков В. В., Шавалиев Р. Р.

64 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

41, 64 НОВОСТИ

«Открытие *Helicobacter pylori* показало, что мы не должны слепо следовать принятым представлениям...»

Доктор Фрэнсис Мегро (Francis Mégraud) — профессор бактериологии Университета Бордо (Франция), руководитель бактериологической лаборатории больницы Pellegrin, Бордо, и член группы U1053¹ Национального института здоровья и медицинских исследований Франции (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale — INSERM).

Возглавляет Национальный референсный центр по *Campylobacter* и *Helicobacter* во Франции. Один из членов-основателей и действующий секретарь Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (European *Helicobacter* and Microbiota Study Group — EHMSG).



— Какое значение имело открытие *Helicobacter pylori*?

— В течение многих десятилетий патогенез пептических язв оставался неизвестным. Эту болезнь, которая отличается тем, что всегда рецидивирует, даже считали психосоматической, вызванной стрессом, и часто лечили хирургическим путем. Открытие инфекционной природы заболевания было очень важным. Видимая воспалительная реакция (гастрит) могла привести к соответствующим мыслям, но ранее принятая концепция, согласно которой бактерии не могут жить в такой кислой среде, была настолько убедительной, что мы даже не рассматривали вариант инфекции, а бактерии, которые иногда находили, считали привнесенными из ротовой полости. Заслуга нобелевских лауреатов Робина Уоррена и Барри Маршалла — в том, что они сумели быть независимыми от предубеждений.

Сейчас признано, что пептические язвы — инфекционное заболевание, которое можно вылечить двухнедельным курсом антибиотиков, и это изменило жизни тысяч пациентов, которые раньше вынуждены были пожизненно принимать антисекреторные препараты или проходить хирургическое лечение. Кроме того, открытие *H. pylori* показало, что мы не должны слепо следовать принятым представлениям. Несообразный результат, который ставит теорию под сомнение, нужно не отбрасывать, а тщательно изучать, потому что он может кардинально изменить наши взгляды.

— Как происходило последующее изучение *H. pylori*?

— За годы, прошедшие после открытия *H. pylori*, стало очевидно, что эта бактерия может быть причиной не только пептических язв, но и других серьезных заболеваний желудка. Еще в 1994 году рабочая группа Международного агентства по изучению рака — IARC (агентство ВОЗ), опираясь на эпидемиологические исследования, заявила, что инфекцию *H. pylori* можно считать канцерогеном первого типа. Действительно, рак желудка — распространенное заболевание и один из самых значимых раков с летальным исходом в мире — всегда развивается на воспаленной слизистой, и теперь понятно, что его причиной является инфекция *H. pylori*. Сейчас стоит вопрос: может ли мы предотвратить рак желудка путем эрадикации *H. pylori* и, если это так, нужно ли начинать организованную кампанию по эрадикации? Имеющиеся данные показывают, что эрадикация *H. pylori* позволяет предотвратить развитие некоторых форм рака желудка, но на определенных стадиях предраковых поражений не может полностью излечить заболевание. Тем не менее такая профилактика ценна в странах с высокой распространенностью рака желудка.

В настоящее время у нас достаточно данных в пользу того, что примерно в 90% случаев аденокарцинома желудка — позднее следствие инфекции *H. pylori*. Это делает инфекцию *H. pylori* наиболее важной среди тех, которые ведут к раку.

— Что сегодня известно о патогенетических механизмах развития рака желудка?

— Еще не до конца понятно, каким образом клетка желудка становится раковой. Считается, что фоновое воспаление ведет к накоплению мутаций под действием постоянно образующихся свободных кислородных радикалов. Однако в последние годы говорят о непосредственном участии *H. pylori* в патогенезе, а именно о вовлечении в процесс определенных белков, синтезируемых бактерией, например CagA. Эта молекула проникает в клетки желудка, где фосфорилируется и нарушает сигнальные пути, активируя канцерогенез. На трансгенных мышцах с экспрессией CagA продемонстрировано, что эта молекула может вызвать рак желудка у животных. Есть и другие важные патогенетические факторы, например цитотоксин VacA.

В последние годы также обсуждается вопрос о том, какие именно клетки становятся раковыми. Показано, что местные клетки эпителия способны к трансформации в мезенхиму и могут становиться раковыми стволовыми клетками, но в четверти случаев и привлекаемые к поражению стволовые клетки из костного мозга могут стать раковыми стволовыми клетками на фоне воспаления.

— Какие перспективы имеют разработки неинвазивных диагностических тестов для выявления *H. pylori*?

— В связи с трудностями обследования ниши, в которой живет *H. pylori*, — желудка, было много попыток

¹ Подразделением INSERM U1053 проводятся исследования в области трансляционной онкологии. — Примеч. ред.

определить наличие бактерии неинвазивным путем. Уже разработаны некоторые тесты, например уреазный дыхательный тест, который считается эталонным при проведении его согласно стандартному протоколу. Это первый тест с использованием нерадиоактивных изотопов в медицине. Сейчас предпринимаются попытки разработать удобную и недорогую аммиачную пробу, исходя из того же принципа: существенного количества уреазы, выделяемого *H. pylori*.

Другие неинвазивные тесты преимущественно основаны на распознавании антигенов или ДНК *H. pylori* в кале, для этого используются методы твердофазного иммуноферментного анализа или ПЦР соответственно, однако применение ПЦР кала ограничивается сложностью извлечения ДНК без ингибиторов ПЦР. Эти методы пытаются упростить с помощью быстрых иммунохроматографических тестов или упрощенной ПЦР, в настоящее время такие тесты проходят исследования.

То же можно сказать и об анализе крови: есть высоконадежные наборы, но сейчас разрабатываются новые быстрые тесты.

— **Обязательно ли полностью побеждать *H. pylori*?**

— *H. pylori* жила в желудке человека миллионы лет, и некоторые даже считают ее комменсалом! Но условия жизни за последние десятилетия изменились. Основное изменение в рассматриваемом контексте — существенное увеличение продолжительности жизни. На молодой организм инфекция *H. pylori* оказывает небольшое влияние. В рамках «гигиенической гипотезы» показано даже, что она помогает защититься от аллергии, например от астмы, стимулируя ранний иммунный ответ

организма-хозяина. Когда продолжительность жизни составляла 30 или 40 лет, *H. pylori* не была проблемой, но при ее увеличении до 70–80 лет и более начали развиваться тяжелые заболевания желудка, включая рак, и *H. pylori* стала серьезным патогеном. Поэтому потребность в эрадикации этой бактерии существует, особенно у молодых людей — для сохранения здорового желудка на всю жизнь!

— **Как выиграть в борьбе против *H. pylori*?**

— Лечение есть, и оно позволяет добиться высокой частоты эрадикации. Однако имеющиеся режимы сложны и требуют многих ресурсов. Кроме того, они вызывают нежелательные явления, влияют на микрофлору кишечника и способствуют развитию резистентности бактерии. Эти методы не подходят для массовой эрадикации. Чтобы окончательно победить *H. pylori*, нужен простой препарат, который можно было бы принимать, например, раз в день в течение недели. Но сейчас такого нет.

Попытки получить медико-биологический препарат не увенчались успехом. Действительно, непросто сделать мишенью бактерию, которая фактически живет за пределами организма, в просвете желудка. Идеальным решением могла бы стать вакцина, но предлагавшиеся вакцины не дали результата, что не очень-то удивляет: всегда трудно перехитрить природу и, по-видимому, сложно избавиться от *H. pylori* по собственному желанию. Тем не менее недавнее исследование в Китае показало хорошие результаты профилактики у детей, это дает надежду на будущее!

— **Изучение *H. pylori* идет быстрыми темпами, об этом свидетельству-**

ет, в частности, история EHMSG. Расскажите о ней, пожалуйста.

— Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* (EHPSG) была создана еще в 1987 году западноевропейскими энтузиастами, которые хотели объединить свои усилия для исследования этой новой области. Позднее стало понятно, что не стоит забывать и о других видах *Helicobacter*, и группа была переименована в Европейскую группу по изучению *Helicobacter* (EHSG).

Следующим шагом, связанным с техническим прогрессом, в особенности с появлением секвенирования следующего поколения, стало открытие в желудке других бактерий, способных влиять на исход инфекции *H. pylori*. Так, при атрофических изменениях слизистой оболочки в желудке могут сохраняться бактерии полости рта и кишечника, которые не выживают в кислой среде и могут выделять канцерогенные вещества, например нитрозамины и ацетальдегид. Эти бактерии, попадающие в желудок после инфекции *H. pylori*, могут играть ведущую роль в развитии рака желудка. Нужно учитывать также уже упомянутое воздействие применяемого в настоящее время лечения на микрофлору кишечника и роль пробиотиков. Стало очевидно, что мы не можем их игнорировать, поэтому мы решили сделать еще шаг вперед и включить в наши исследования микрофлору кишечника. Название было изменено на Европейскую группу по изучению *Helicobacter* и микробиоты (EHMSG).

Сложность состоит в том, что в мире конкуренции нужно успевать за быстрым развитием технологий и подстраиваться под новые сферы, например биоинформатику.

Специально для **Доктор.Ру**
Щербаков П. Л.

Деятельность доктора Фрэнсиса Мегро

Участвует в ежегодных семинарах EHMSG с 1988 г., принимал участие в большинстве конференций CHRO по проблемам, связанным с *Campylobacter*, *Helicobacter* и родственными микроорганизмами.

Руководил проектом в европейской биомедицинской программе Eurohepygast, после чего участвовал в программе INCA Европейского союза. С 2004 по 2015 г. возглавлял группу INSERM U853¹.

Состоял в научном комитете Национального института здравоохранения Франции и в научном комитете Объединенной европейской гастроэнтерологической федерации.

Заинтересовался *Campylobacter* и *H. pylori* вскоре после их открытия. Участвовал в эпидемиологических исследованиях и клинических исследованиях эрадикации *H. pylori*. В настоящее время изучает роль *H. pylori* в развитии рака желудка и резистентности к противомикробным препаратам.

¹ Подразделение INSERM U853 занимается изучением инфекции *Helicobacter*, воспаления и рака. — Примеч. ред.

Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, через призму рекомендаций Киотского консенсуса (2015)

И. В. Маев, Д. Н. Андреев, А. А. Самсонов, Д. Т. Дичева

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

Цель обзора: осветить положения Киотского консенсуса (2015), посвященного актуализации существующих систем классификации хронического гастрита, анализу роли данной нозологической единицы в формировании и прогрессировании предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), а также возможностям ранней диагностики и эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (HP) как методов канцеропревенции.

Основные положения. HP-ассоциированный гастрит должен рассматриваться как отдельное инфекционное заболевание, даже если пациент не предъявляет жалоб и вне зависимости от наличия язвенной болезни или рака желудка. У HP-инфицированных больных с диспепсическими явлениями симптомы могут быть обусловлены персистенцией инфекции, в случае если ЭТ привела к длительному купированию имевшейся симптоматики; при этом речь идет о HP-ассоциированной диспепсии, которая является отдельной нозологической единицей. Инфекция HP — главная причина развития рака желудка. Риск рака желудка коррелирует с выраженностью и распространенностью атрофического гастрита. Системы гистологического стадирования Operative Link for Gastritis Assessment и Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment, а также серологические маркеры (пепсиноген I, пепсиноген II и антитела к HP) позволяют стратифицировать риск рака желудка. Эрадикация HP уменьшает риск этого заболевания, степень уменьшения зависит от наличия, тяжести и распространенности атрофических процессов к моменту назначения эрадикации. Прогностический эффект ЭТ в рамках канцеропревенции максимален при ее проведении до развития атрофических процессов в СОЖ.

Заключение. Киотский консенсус сыграл важную роль в современном осознании проблемы HP-ассоциированного гастрита и определении путей ее разрешения. В его рамках был четко определен алгоритм дифференциации органической (HP-ассоциированной) и функциональной диспепсии, что позволило в реальной практике применять конкретные методы лечения, адекватные характеру патологического процесса.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастрит, диспепсия, функциональная диспепсия, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, эрадикация.

Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori*-Associated Disorders Using Results of 2015 Kyoto Global Consensus Meeting

I. V. Maev, D. N. Andreev, A. A. Samsonov, D. T. Dicheva

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

Objective of the Review: To describe the results of the Kyoto Global Consensus Meeting (2015), which focused on raising awareness of the current classifications of gastritis associated with *Helicobacter pylori* (HP) infection, analyzing the role of this disorder in the development and progression of precancerous changes in the gastric mucosa (GM), and discussing the possibilities of early diagnosis of HP infection and HP eradication therapy (ET) as means of cancer prevention.

Key Points: HP-associated gastritis should be considered a separate infectious disease, even if the patient has no complaints, and regardless of the presence of peptic ulcer or cancer. In patients with HP infection associated with dyspepsia, symptoms can be caused by persistence of infection; a long symptom-free period after ET is a sign of HP-associated dyspepsia, which is a separate entity. HP infection is the main cause of gastric cancer. The risk for gastric cancer correlates with the severity and extent of atrophic gastritis. Using the Operative Link for Gastritis Assessment and the Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment histological staging systems as well as serum markers (pepsinogen I, pepsinogen II, and anti-HP antibodies) helps stratify the risk for gastric cancer. Eradication of HP reduces this risk. The degree of risk reduction depends on the presence, severity, and extent of atrophy at baseline (prior to ET). In terms of cancer prevention, ET is most effective when administered prior to the appearance of gastric mucosa atrophy.

Conclusion: The Kyoto Global Consensus Meeting has played a key role in the current understanding of HP-associated gastritis and in identifying approaches to its management. It provided an algorithm that helps clearly distinguish organic (HP-associated) and functional dyspepsia. In real-life practice, this algorithm allows specialists to use adequate therapies suitable for specific disorders.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, dyspepsia, functional dyspepsia, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, eradication.

В 2015 г. состоялся Киотский консенсус, целями которого были систематизация и представление с позиций доказательной медицины накопленных за последние несколько лет данных о заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (HP) [2, 35]. На текущий момент широкая

распространенность инфекции HP в популяции в сочетании с ее ассоциацией с широким спектром заболеваний гастродуоденальной зоны (хроническим гастритом, хроническим дуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомой, а также аденокарциномой желудка)

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: dna-mit8@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: di.di4eva@yandex.ru

Маев Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: igormaev@rambler.ru

Самсонов Алексей Андреевич — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: aleksey.samsonov@gmail.com

остро ставит вопрос о своевременной диагностике и эрадикации микроорганизма как о тактике, позволяющей не только профилактировать развитие заболеваний, склонных к формированию жизнеугрожающих осложнений, но и снизить экономические затраты практического здравоохранения [4, 5, 27].

В рамках Киотского консенсуса экспертным советом широко обсуждались вопросы, связанные с актуализацией существующих систем классификации хронического гастрита, анализировались роль данной нозологической единицы в формировании и прогрессировании предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), а также возможности ранней диагностики и эрадикационной терапии (ЭТ) *HP*-инфекции в качестве методов эффективной канцеропревенции [2, 35].

В настоящей статье нами представлены основные положения Киотского консенсуса, снабженные как оригинальными, так и собственными комментариями. Предложенные материалы знакомят российских гастроэнтерологов с мировыми трендами в отношении тактики ведения пациентов с *HP*-ассоциированными заболеваниями, и в первую очередь с *HP*-ассоциированным гастритом.

УТВЕРЖДЕНИЯ КИОТСКОГО КОНСЕНСУСА

В процессе обсуждения в рамках Киотского консенсуса экспертным советом были сформулированы 24 положения различных классов рекомендаций и уровней доказательности.

Положение 1. Классификация гастрита в системе МКБ-10 является устаревшей, так как она не отражает данных об этиологической роли инфекции *HP* (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Классификация гастрита по системе МКБ-10 (K29) была предложена в 1989 г. и к настоящему времени используется в большинстве стран, которые являются членами ВОЗ. Данная классификационная система не дает информации о широкой этиологической структуре гастрита, известной к настоящему времени. Открытие этиологической роли инфекции *HP* не было принято во внимание в силу недостаточной доказанности на момент составления классификации. Исследования последующих лет позволили определить ведущую этиологическую роль *HP* в формировании гастритических изменений, что открыло новую главу в изучении этой проблемы [20, 28]. Таким образом, в настоящее время ни одна система классификации гастрита не может рассматриваться как актуальная без выделения формы заболевания, ассоциированной с *HP*.

Положение 2. Новая редакция классификации гастрита и дуоденита по системе МКБ-11β представляет собой улучшенный вариант, так как она базируется на этиологических факторах (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: умеренный).

Комментарии. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11β (от января 2011 г.) является неокончатальной версией и в настоящее время не утвержден ВОЗ. Классификация гастрита в системе МКБ-11β основана в первую очередь на каузативных факторах и включает три основные формы: *HP*-ассоциированный, лекарственно-индуцированный, аутоиммунный гастрит. Экспертным советом Киотского консенсуса была предложена обновленная версия классификации гастрита, представленной в системе МКБ-11β, которая также базируется на этиологических факторах, однако структурирована по несколько другому принципу (табл.). Данная система тоже представляется актуальной, но для ее внедрения в клиническую практику необходима широкая валидизация в различных странах мира.

Положение 3. Целесообразно классифицировать *HP*-ассоциированный гастрит по локализации, поскольку развитие рака желудка и язвенной болезни коррелирует с вовлеченным в патологический процесс отделом органа (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Знание локализации *HP*-ассоциированного гастрита позволяет прогнозировать, наряду с активностью воспалительного процесса, индивидуальный риск развития серьезных гастродуоденальных осложнений, в частности рака желудка [23, 39]. Так, пациенты с выраженным атрофическим гастритом (с кишечной метаплазией или без нее) в теле желудка имеют повышенный риск развития рака как кишечного, так и диффузного типа [9, 39]. В этой же когорте наблюдается увеличенный риск язвенной болезни желудка, тогда как у больных с антральным гастритом выше риск язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [1, 4].

Положение 4. Целесообразно классифицировать гастрит по гистологическим признакам, поскольку риск развития рака желудка на фоне *HP*-ассоциированного гастрита варьирует в зависимости от распространенности и активности воспалительного процесса и выраженности явлений атрофии (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Таблица

Классификация форм гастрита на основе этиологических факторов, предложенная в рамках Киотского консенсуса (2015)

Аутоиммунный гастрит
Инфекционный гастрит: <ul style="list-style-type: none"> • <i>HP</i>-ассоциированный; • гастрит, обусловленный другими бактериями (ассоциированный с <i>Helicobacter heilmannii</i>, энтерококковый, микобактериальный, вторичный сифилитический); • флегмонозный; • вирусный (цитомегаловирусный, энтеровирусный); • грибковый (мукоморикоз, кандидоз и гистоплазмоз желудка); • паразитарный (ассоциированный с нематодной инфекцией, с криптоспоридиями, со <i>Strongyloides stercoralis</i>)
Гастрит, обусловленный другими агентами: <ul style="list-style-type: none"> • лекарственный; • алкогольный; • радиационный; • химический; • обусловленный дуоденальным рефлюксом; • обусловленный другими экзогенными агентами
Гастрит, обусловленный другими факторами: <ul style="list-style-type: none"> • аллергический; • лимфоцитарный; • болезнь Менетрие; • эозинофильный
Гастрит, обусловленный другими заболеваниями, не классифицируемыми в других рубриках: <ul style="list-style-type: none"> • болезнью Крона; • саркоидозом; • васкулитом

Комментарии. Патоморфологическая оценка гастрита является клинически релевантной, поскольку разные фенотипы *HP*-ассоциированного гастрита детерминируют различный риск развития гастродуоденальных осложнений. Выраженность и распространенность атрофического гастрита и кишечной метаплазии являются предикторами риска возникновения рака желудка [1, 29]. Новые системы стадирования атрофии и кишечной метаплазии в различных отделах желудка, такие как Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) и Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM), позволяют более подробно проанализировать индивидуальный риск рака желудка [7, 31].

Положение 5. Эрозии СОЖ должны описываться отдельно от гастрита, так как естественное течение и клинические проявления эрозивных повреждений слизистой оболочки зависят от этиологических факторов и требуют дальнейшего уточнения (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: низкий).

Комментарии. Эрозии СОЖ могут быть ассоциированы с инфекцией *HP*, однако чаще эти дефекты бывают индуцированы приемом НПВП [15]. У таких пациентов при наличии множественных эрозий существенно возрастает риск язвенного дефекта и ассоциированных осложнений [16]. Поэтому в клиническом диагнозе эрозии СОЖ должны быть описаны вне рамок гастрита, что требует разработки классификации этих поражений с учетом их этиологических факторов и клинического течения.

Положение 6. *HP*-ассоциированный гастрит следует считать самостоятельным инфекционным заболеванием, даже если пациент не предъявляет жалоб и вне зависимости от наличия язвенной болезни или рака желудка (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Инфекция *HP* — наиболее распространенная бактериальная инфекция человека, приводящая к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц [5]. На фоне гастрита повышается риск развития других *HP*-ассоциированных заболеваний, включая язвенную болезнь и злокачественные поражения желудка. Эрадикация инфекции *HP* приводит к регрессу воспалительного процесса в СОЖ, заживлению эрозивно-язвенных повреждений и уменьшению и/или полному нивелированию диспепсических симптомов [4, 5]. Помимо этого, ЭТ может способствовать профилактике других патологий, ассоциированных с инфекцией, включая язвенную болезнь и рак желудка. С учетом того что хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с инфекцией *HP*, способен прогрессировать в более тяжелые формы гастрита, включая атрофическую (с кишечной метаплазией или без нее), увеличивающую риск рака желудка, ЭТ должна включаться в алгоритмы ведения этой группы пациентов в качестве способа канцеропревенции [1, 5, 12].

Положение 7. *HP*-ассоциированный гастрит является причиной явлений диспепсии у ряда пациентов (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Наиболее явный доказательный базис роли инфекции *HP* в генезе явлений диспепсии у ряда больных — данные клинических исследований, демонстрирующие небольшой, но статистически значимый эффект в купировании симптоматики после эрадикации микроорганизма с показателем number needed to treat, равным 8 и 14 [26, 43]. Как правило, после ЭТ нивелирование симптомов занимает по меньшей мере 6 месяцев, что, по-видимому,

определено временем, необходимым для регресса воспалительных изменений в СОЖ [36]. Тем не менее на сегодняшний день нет критериев, позволяющих предсказать, будут ли купированы диспепсические симптомы у конкретного пациента после проведенной ЭТ.

Положение 8А. У *HP*-инфицированных пациентов с явлениями диспепсии симптомы могут быть обусловлены персистенцией инфекции, в случае если ЭТ привела к длительному купированию имевшейся симптоматики (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Положение 8В. *HP*-ассоциированная диспепсия является отдельной нозологической единицей (класс рекомендаций: сильный, уровень доказательности: умеренный).

Комментарии. Некоторые случаи гастрита, ассоциированного с *HP*, могут рассматриваться в рамках органической диспепсии, если ЭТ приводила к регрессу жалоб. Пациенты с *HP*-ассоциированным гастритом, у которых симптоматика продолжает персистировать, несмотря на успешную ЭТ, должны быть отнесены к группе функциональной диспепсии (ФД). Стабильный регресс симптоматики после ЭТ позволяет рассматривать инфекцию *HP* как органическую причину появления симптомов диспепсии и считать *HP*-ассоциированную диспепсию отдельной нозологической единицей (рис. 1).

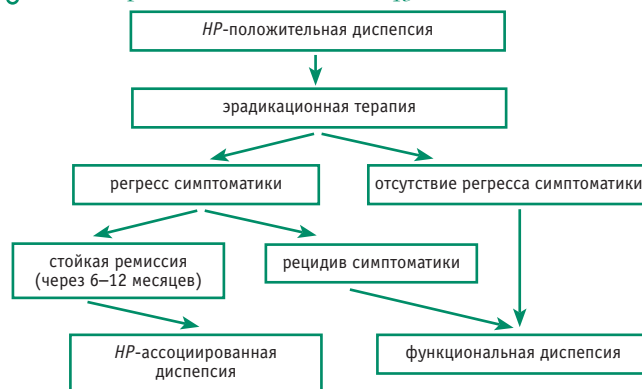
Положение 9. Эрадикация *HP* должна быть терапией первой линии у пациентов с *HP*-ассоциированной формой диспепсии (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Исходя из положения 8, существует целая когорта больных с *HP*-ассоциированной диспепсией, для которых инфекция *HP* — каузативный фактор клинических симптомов. ЭТ у таких пациентов должна купировать явления диспепсии (но не моментально). После успешной эрадикации данные больные могут быть полностью «излечены». На сегодняшний день это единственная тактика, приводящая к таким результатам, что позволяет определить ЭТ как терапию первой линии.

Положение 10. С целью купирования диспепсических симптомов ЭТ более эффективна, нежели плацебо, у пациентов с *HP*-ассоциированной формой диспепсии и является предпочтительным вариантом лечения (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Изучение эффективности ЭТ у *HP*-инфицированных пациентов с ФД продемонстрировало уменьшение диспепсических жалоб у ряда больных [21, 36]. Таким образом, даже несмотря на то что обычно после ЭТ регресс симптоматики занимает по меньшей мере 6 месяцев, данный метод должен быть предпочтительным.

Рис. 1. Алгоритм диагностики диспепсии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*



Положение 11. Состояние, когда у пациента сохраняются диспепсические симптомы после успешной ЭТ, следует считать ФД (класс рекомендаций: слабый; уровень доказательности: умеренный).

Комментарии. Исходя из утверждения 8, *HP*-инфицированные больные с явлениями диспепсии, но без макроскопических изменений слизистой оболочки (по результатам эндоскопического исследования), у которых отмечен регресс симптоматики после ЭТ, страдают именно от *HP*-ассоциированной диспепсии. Напротив, если при успешной ЭТ симптоматика не уменьшается, это позволяет сделать вывод, что *HP*-ассоциированный гастрит не является причиной симптомов у таких пациентов. Соответственно, их следует отнести к страдающим ФД.

Положение 12. Атрофия СОЖ и кишечная метаплазия могут быть идентифицированы с помощью современных методов эндоскопического обследования после соответствующей подготовки персонала (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Конвенционные методы эндоскопии не являются адекватным инструментом для идентификации атрофии и кишечной метаплазии, и требуется обязательное проведение биопсии для детальной оценки гистоморфологических изменений СОЖ по Сиднейской системе [30]. Тем не менее современные эндоскопические методики (узкоспектральная эндоскопия, эндоскопия высокого разрешения, хромоэндоскопия, лазерная конфокальная эндомикроскопия) — точные и воспроизводимые методы диагностики предраковых изменений СОЖ в руках обученного персонала [6, 38].

Положение 13. Точная гистологическая оценка гастрита требует взятия биоптатов слизистой как из тела, так и из антрального отдела желудка (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Для детальной гистологической оценки гистоморфологических изменений СОЖ необходима биопсия как из участка антрального отдела, так и из тела желудка. Данная тактика позволяет более точно оценить риск развития рака желудка. Сиднейская система рекомендует взятие биоптатов из пяти участков, к ним относятся большая и малая кривизна антрального отдела, угол, а также тело желудка по большой и малой кривизне (рис. 2) [30].

Положение 14А. Риск рака желудка коррелирует с выраженностью и распространенностью атрофического гастрита (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Положение 14В. Системы гистологического стадирования OLGA и OLGIM позволяют стратифицировать риск рака

Рис. 2. Рекомендуемые участки взятия биоптатов для последующей патоморфологической оценки слизистой желудка [4]



желудка (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: низкий).

Комментарии. Рак желудка развивается в рамках многоэтапного пути канцерогенеза, известного как каскад P. Correa. Эта модель предполагает, что существует временная последовательность предраковых изменений, которые в конечном счете приводят к возникновению рака желудка [1, 9]. У пациентов, инфицированных *HP*, воспалительный процесс в СОЖ вызывает атрофический гастрит (потерю железистой ткани) с последующим прогрессированием в кишечную метаплазию, дисплазию, ранний рак желудка и впоследствии в распространенный рак. Согласно многочисленным исследованиям, формирование атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии значительно увеличивает риск рака желудка. Так, в популяционном исследовании в Нидерландах, включавшем около 98 тысяч пациентов с предраковыми изменениями СОЖ, было показано, что риск развития рака желудка возрастает на 2–3% в течение 10 лет [11]. К группе максимального риска относятся пациенты с дисплазией. Патоморфологический анализ биоптатов СОЖ является высокоинформативным методом для стратификации риска рака желудка. В качестве основных методов гистологической оценки могут использоваться системы OLGA и OLGIM [32, 33]. Больные с III и IV стадиями процесса по этим стратификационным системам имеют высокий риск [31, 34].

Положение 15. Серологические тесты (пепсиноген I и II, антитела к *HP*) имеют значение для индивидуальной оценки риска рака желудка (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Уровень пепсиногена I ≤ 70 нг/л и соотношение пепсиноген I/пепсиноген II ≤ 3 — негативные прогностические факторы, отражающие повышенный риск рака желудка [24, 25]. У лиц с нормальными значениями пепсиногенов вне зависимости от инфицирования *HP* ежегодная частота прогрессирования в рак очень низка. У пациентов с нарушенными уровнями сывороточных пепсиногенов данный показатель намного выше и достигает 3,5–6 случаев на 1000 в год [40].

Положение 16. Целесообразно скрининговое обследование на *HP* среди молодых людей до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии с учетом локальных эпидемиологических данных (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: умеренный).

Комментарии. ЭТ снижает риск рака желудка, однако этот эффект, как правило, достигается лишь у пациентов, у которых отсутствовали явления атрофии и метаплазии [8, 13]. У больных с данными предраковыми состояниями ЭТ приводит к регрессу воспалительных изменений СОЖ, но может не остановить дальнейшее прогрессирование в рак [10]. Исходя из этого, целесообразно проводить скрининговые мероприятия у пациентов младших и средних возрастных групп до формирования у них явлений атрофии и кишечной метаплазии. В основе такой тактики должны лежать локальные эпидемиологические данные о распространенности предраковых изменений желудка в конкретных возрастных группах [42].

Положение 17. *HP*-инфицированные лица должны быть подвергнуты ЭТ при отсутствии противопоказаний к ее проведению и других причин (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Потенциальные преимущества ЭТ для каждого больного включают остановку прогрессирующего повреждения СОЖ, профилактику и лечение *HP*-ассоци-

рованной язвенной болезни, уменьшение риска гастроинтестинальных осложнений, связанных с терапией НПВП, снижение риска рака желудка [1, 4, 17]. Преимущества ЭТ для популяции в целом: уменьшение числа зараженных, способных передавать инфекцию, и снижение затрат здравоохранения, связанных с диагностикой и лечением *HP*-ассоциированных заболеваний и их осложнений [4, 5]. Таким образом, *HP*-инфицированные пациенты должны получать курс ЭТ, за исключением тех из них, для кого эрадикация микроорганизма на текущий момент не является приоритетной задачей (лица с конкурирующими коморбидными состояниями), а также случаев, когда локальная политика здравоохранения не предусматривает ЭТ в качестве необходимого инструмента для имплементации во всей популяции инфицированных.

Положение 18. Прогностический эффект ЭТ в рамках канцеропревенции максимален при ее проведении до развития атрофических процессов в СОЖ (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Максимальный канцеропреентивный эффект ЭТ проявляется в том случае, если она была успешно проведена до развития хронического атрофического гастрита и других предраковых состояний желудка [8, 13]. Частота рака желудка возрастает с возрастом, как и частота развития хронического атрофического гастрита. Как только процесс атрофии принимает выраженный и распространенный характер, риск развития рака желудка возрастает экспоненциально [4, 27]. Таким образом, целесообразно проводить скрининговые мероприятия и, при необходимости, назначать ЭТ с целью канцеропревенции до развития хронического атрофического гастрита.

Положение 19. Выбор протокола эрадикации инфекции *HP* должен основываться на локальных данных по эффективности конкретных схем ЭТ, антибиотикорезистентности и уровню потребления конкретных антибиотиков в рассматриваемой популяции. Оптимальным является подбор схемы ЭТ на основании индивидуальной чувствительности штамма (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Эффективность ЭТ зависит от распространенности антибиотикорезистентности штамма в популяции и от индивидуальных генетических особенностей пациента, связанных с метаболизмом препаратов (полиморфизмы генов *CYP2C19*, *MDR1*) и иммунным ответом (полиморфизм гена *IL-1b*) [3, 18]. Распространенность антибиотикорезистентности *HP* к основным препаратам, которые используются в схемах ЭТ, широко варьирует в мире и ассоциирована с уровнем потребления конкретных антибиотиков в регионе [5, 22]. Только схемы ЭТ с эффективностью $\geq 90\%$ должны использоваться в качестве эмпирической терапии [14, 41].

Положение 20. Эрадикация *HP* уменьшает риск развития рака желудка. Степень снижения риска зависит от наличия, тяжести и распространенности атрофических процессов к моменту назначения эрадикации (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Инфекция *HP* является ведущей причиной развития рака желудка [1, 4, 5, 9]. Успешная эрадикация *HP* нивелирует основной каузативный фактор рака и тем самым снижает частоту этой неоплазии в популяции. Эффективность эрадикации *HP* в рамках превенции рака желудка зависит от выраженности и распространенности

атрофических изменений слизистой оболочки на момент назначения ЭТ и варьирует от полного нивелирования риска у пациентов с неатрофическим гастритом до стабилизации или уменьшения риска у больных с уже сформировавшимися атрофическими изменениями [8, 13, 37]. Индивидуальный риск возникновения рака желудка может быть определен с использованием валидизированных стратификационных систем патоморфологической оценки биоптатов OLGa и OLGIM [32–34].

Положение 21. Необходим контроль эффективности назначенной схемы ЭТ, предпочтение должно отдаваться неинвазивным тестам (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. С учетом того что частота неудачи при назначении ЭТ достаточно высока, в каждом индивидуальном случае необходим контроль успешности эрадикации [3, 5]. Предпочтение следует отдавать неинвазивным тестам, таким как уреазный дыхательный тест или ИФА кала на антиген *HP* [5, 19]. У пациентов, которым требуется динамическое эндоскопическое наблюдение (например, после эндоскопического удаления аденомы желудка), контроль эффективности ЭТ может проводиться путем гистологической оценки биоптата.

Положение 22. Эрадикация *HP* не может полностью элиминировать риск развития рака желудка. Пациенты с выраженными и распространенными явлениями атрофии СОЖ остаются в группе риска. Для этой когорты целесообразно длительное динамическое наблюдение с регулярной эндоскопической и гистологической оценкой (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Комментарии. Пациентам, у которых инфекция *HP* была диагностирована неинвазивным путем (уреазный дыхательный тест или ИФА кала), может потребоваться дополнительная гистологическая оценка биоптата для индивидуальной стратификации риска рака желудка. К ним относятся лица старших возрастных групп, у которых возрастает вероятность атрофических изменений СОЖ, а также пациенты с отягощенным анамнезом по язвенной болезни желудка и те, у кого уровень пепсиногена I ≤ 70 нг/л и соотношение пепсиноген I/пепсиноген II ≤ 3 . У таких больных высок риск развития рака желудка, они нуждаются в длительном наблюдении и регулярных эндоскопических обследованиях [1, 4, 24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом Киотский консенсус по проблеме хронического гастрита стал своеобразным рубежом, который, с одной стороны, подвел итоги многолетних исследований по данному распространенному страданию, а с другой — очертил круг важных задач, требующих решения сегодня, и намечил отчетливые перспективы дальнейшего движения. Самым главным, стратегическим, направлением в настоящее время является канцеропревенция, а среди способов ее обеспечения приоритет имеет преодоление резистентности пилорического хеликобактера как основной причины гастрита и его грозного осложнения — рака желудка. Немаловажно и то, что наконец четко определен алгоритм дифференциации органической (ассоциированной с *Helicobacter pylori*) и функциональной диспепсии, позволяющий в реальной практике применять конкретные методы лечения, адекватные характеру патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В., Андреев Д. Н. Рак желудка: факторы риска и возможности канцеропревенции // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. № 12. С. 45–50.

2. Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А., Дичева Д. Т. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материа-

- лам Киотского консенсуса, 2015) // Фарматека. 2016. № 6. С. 24–33.
3. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 73–79.
 4. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 976 с.
 5. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
 6. Anagnostopoulos G. K., Yao K., Kaye P., Fogden E. et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis and gastric atrophy // *Endoscopy*. 2007. Vol. 39. N 3. P. 202–207.
 7. Capelle L. G., De Vries A. C., Haringsma J., Ter Borg F. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 71. N 7. P. 1150–1158.
 8. Chen H. N., Wang Z., Li X., Zhou Z. G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis // *Gastric Cancer*. 2016. Vol. 19. N 1. P. 166–175.
 9. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42. N 2. P. 211–217.
 10. de Vries A. C., Kuipers E. J., Rauws E. A. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. N 6. P. 1342–1345.
 11. de Vries A. C., van Grieken N. C., Looman C. W., Casparie M. K. et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. N 4. P. 945–952.
 12. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C., Marcos-Pinto R. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP) and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy*. 2012. Vol. 44. N 1. P. 74–94.
 13. Ford A. C., Forman D., Hunt R. H., Yuan Y. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2014. Vol. 348: g3174.
 14. Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 2. P. 177–186.e3.
 15. Hart J., Hawkey C. J., Lanas A., Naesdal J. et al. Predictors of gastroduodenal erosions in patients taking low-dose aspirin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. N 1. P. 143–149.
 16. Hawkey C. J., Wilson I., Naesdal J., Långström G. et al. Influence of sex and *Helicobacter pylori* on development and healing of gastroduodenal lesions in non-steroidal anti-inflammatory drug users // *Gut*. 2002. Vol. 51. N 3. P. 344–350.
 17. Lee Y. C., Chen T. H., Chiu H. M., Shun C. T. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. 2013. Vol. 62. N 5. P. 676–682.
 18. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyi Yu. A., Dicheva D. T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori* // *World Applied Sci. J.* 2014. Vol. 30. P. 134–140.
 19. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C., Atherton J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. 2012. Vol. 61. N 5. P. 646–664.
 20. Marshall B. J., Armstrong J. A., McGeachie D. B., Glancy R. J. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* // *Med. J. Aust.* 1985. Vol. 142. N 8. P. 436–439.
 21. Mazzoleni L. E., Sander G. B., Francesconi C. F., Mazzoleni F. et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial // *Arch. Intern. Med.* 2011. Vol. 171. N 21. P. 1929–1936.
 22. Mégraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut*. 2013. Vol. 62. N 1. P. 34–42.
 23. Meining A., Stolte M., Hatz R., Lehn N. et al. Differing degree and distribution of gastritis in *Helicobacter pylori*-associated diseases // *Virchows Arch.* 1997. Vol. 431. N 1. P. 11–15.
 24. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels — “ABC method” // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2011. Vol. 87. N 7. P. 405–414.
 25. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // *Gastric Cancer*. 2006. Vol. 9. N 4. P. 245–253.
 26. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2: CD002096.
 27. Morgan D. R., Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / Ed. by M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 10th ed. Philadelphia, 2015. P. 856–884.
 28. Morris A., Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH // *Am. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 82. N 3. P. 192–199.
 29. Naylor G. M., Gotoda T., Dixon M., Shimoda T. et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients // *Gut*. 2006. Vol. 55. N 11. P. 1545–1552.
 30. Price A. B. The Sydney system: histological division // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991. Vol. 6. N 3. P. 209–222.
 31. Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Dig. Liv. Dis.* 2008. Vol. 40. N 8. P. 650–658.
 32. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Farinati F. et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. N 41. P. 4596–4601.
 33. Rugge M., Kim J. G., Mahachai V., Miehke S. et al. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk // *Int. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 16. N 2. P. 150–154.
 34. Rugge M., Meggio A., Pennelli G., Pisciole F. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system // *Gut*. 2007. Vol. 56. N 5. P. 631–636.
 35. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. 2015. Vol. 64. N 9. P. 1353–1367.
 36. Suzuki H., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10. N 3. P. 168–174.
 37. Take S., Mizuno M., Ishiki K., Nagahara Y. et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. Suppl. 17. P. S21–27.
 38. Uedo N., Ishihara R., Iishi H., Yamamoto S. et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy // *Endoscopy*. 2006. Vol. 38. N 8. P. 819–824.
 39. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N. et al. *H. pylori* infection and the development of gastric cancer // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. N 11. P. 784–789.
 40. Watabe H., Mitsushima T., Yamaji Y., Okamoto M. et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study // *Gut*. 2005. Vol. 54. N 6. P. 764–768.
 41. Wu J. Y., Liou J. M., Graham D. Y. Evidence-based recommendations for successful *Helicobacter pylori* treatment // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 8. N 1. P. 21–28.
 42. Zhang Y. Y., Xia H. H., Zhuang Z. H., Zhong J. Review article: ‘true’ re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication — worldwide annual rates, risk factors and clinical implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. N 2. P. 145–160.
 43. Zhao B., Zhao J., Cheng W. F., Shi W. J. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up // *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48. N 3. P. 241–247. **D**

Библиографическая ссылка:

Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А., Дичева Д. Т. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, через призму рекомендаций Киотского консенсуса (2015) // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 6–11.

Инфекция *Helicobacter pylori* при сахарном диабете 1 типа у детей

А. А. Нижевич¹, Г. М. Якупова², О. А. Малиевский¹, В. А. Малиевский¹, В. У. Сатаев¹, Д. С. Валеева¹, Д. С. Нурмухаметова², Р. А. Ахметова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

² Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

Цель исследования: установить частоту встречаемости хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (HP), у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД-1).

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. Проведены клинические наблюдения и специальные исследования 139 детей. В основную группу входили 108 пациентов с СД-1 (61 девочка и 47 мальчиков) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — 13,1 ± 1,9 года). В зависимости от длительности диабета дети были разделены на две подгруппы: I подгруппа — 57 детей с длительностью заболевания до 5 лет включительно; II подгруппа — 51 ребенок с длительностью СД-1 более 5 лет. Группу сравнения составил 31 ребенок с хронической гастродуоденальной патологией — 19 девочек и 12 мальчиков, не страдавших сахарным диабетом, в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — 12,7 ± 1,4 года). Для диагностики HP-инфекции наряду с традиционным гистологическим методом был использован современный HpSA-тест.

Результаты. Гистологически бактериальные тела HP были обнаружены у 19 (33,3%) пациентов I подгруппы, 31 (60,8%) ребенка II подгруппы и 23 (74,2%) детей в группе сравнения. Биопсийный уреазный ХЕЛПИЛ-тест продемонстрировал положительный результат у 16 (28,1%) участников I подгруппы и 29 (56,9%) детей II подгруппы. При сопоставлении общего числа пациентов с HP-инфекцией в обеих подгруппах основной группы с числом инфицированных в группе сравнения — 45 (41,7%) против 21 (67,7%) — было обнаружено, что среди детей, не страдающих СД-1, HP встречается чаще, чем у детей с СД-1 ($p = 0,009$). Наличие HP-инфекции с помощью HpSA-теста было подтверждено у 17 (29,8%) и 29 (56,9%) детей I и II подгрупп соответственно и у 21 (67,7%) ребенка группы сравнения.

Заключение. HP-инфекция не играет столь значительной роли в развитии патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с СД-1, как у больных с клиническими проявлениями диспепсии. Применение неинвазивных тестов для диагностики HP у детей с СД-1 более предпочтительно, чем использование инвазивных методов диагностики пилорического хеликобактериоза.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori Infection in Children with Type I Diabetes Mellitus

A. A. Nizhevich¹, G. M. Yakupova², O. A. Malievskiy¹, V. A. Malievskiy¹, V. U. Sataev¹, D. S. Valeeva¹, D. S. Nurmukhametova², R. A. Akhmetova¹

¹ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa

² Republic Children's Clinical Hospital, Ufa

Study Objective: To estimate the prevalence of chronic gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* (HP) in children with type I diabetes mellitus (T1DM).

Study Design: This was an open-label prospective study.

Materials and Methods: Clinical observation and specific examinations covered 139 children. The main group included 108 patients with T1DM (61 girls and 47 boys), aged from 5 to 17 (the mean age was 13.1 ± 1.9). The children were divided into two subgroups by the duration of diabetes: subgroup I included 57 children with a history of diabetes of 5 years or less; subgroup II included 51 children with a history of T1DM of more than 5 years. The control group included 31 children with chronic gastroduodenal pathology — 19 girls and 12 boys without diabetes mellitus, aged from 5 to 17 (the mean age was 12.7 ± 1.4). Together with the traditional histological method, a modern HpSA test was used to diagnose HP infection.

Study Results: Histological analysis detected HP bacterial bodies in 19 (33.3%) patients from subgroup I, 31 (60.8%) children from subgroup II, and 23 (74.2%) children from the control group. The biopsy urease HELPIL-test gave a positive result in 16 (28.1%) patients from subgroup I and in 29 (56.9%) children from subgroup II. A comparison of the total number of HP-infected patients in both subgroups of the main group with that in the control group — 45 (41.7%) vs. 21 (67.7%) — showed that children without T1DM were more often infected with HP than children with T1DM ($p = 0.009$). The HpSA test confirmed HP infection in 17 (29.8%) and 29 (56.9%) children from subgroups I and II, respectively, and in 21 (67.7%) children from the control group.

Conclusion: In patients with T1DM, the role of HP infection in the development of gastrointestinal tract disorders is not as significant as in patients with clinical signs of dyspepsia. In children with T1DM, non-invasive tests should be preferred over invasive diagnostics of pyloric HP infection.

Keywords: children, type I diabetes mellitus, *Helicobacter pylori*.

В последнее десятилетие распространенность сахарного диабета 1 типа (СД-1) у детей и взрослых во всем мире неуклонно растет [3, 9]. СД-1 представляет собой аутоиммунное заболевание с полисистемным поражением организма (патология почек, сосудистого русла, органа зрения и т. д.). Если патология сердца, почек, органа зрения, сосудистые пора-

жения у детей с СД-1 достаточно детально изучены, то патология пищеварительного тракта, в частности желудка, исследована совершенно недостаточно. Опубликованы единичные работы, посвященные поражению желудка у детей с СД-1 [5].

Зарубежные исследования выявили кислотно-пептическую болезнь у 7% детей с СД-1 [12]. У 93,5% из них был установлен

Ахметова Руза Ангамовна — д. м. н., профессор кафедры педиатрии с курсом ИПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450057, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: ruza2000@bk.ru

Валеева Диана Салаватовна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450057, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: valeeva.ds@gmail.com

(Окончание на с. 13.)

диагноз хронического гастрита, у 38,7% — в сочетании с хроническим дуоденитом, а у 35,5% — с язвенной болезнью. Авторы высказали точку зрения, согласно которой дети, страдающие СД-1, принадлежат к группе риска по развитию патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

Отечественные авторы выявляли инфекцию *Helicobacter pylori* (HP) в слизистой оболочке желудка (СОЖ) у детей с СД-1 значительно чаще: в 65–84% случаев [2, 4, 7]. Г. В. Римарчук и соавт. [7] отметили также, что хеликобактериоз чаще обнаруживается у пациентов с давностью заболевания до 5 лет: 77% против 48,8% при впервые выявленном СД-1.

Цель нашей работы — установить частоту встречаемости хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с HP, у детей с СД-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведены клинические наблюдения и специальные исследования 139 детей, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа) (главный врач — заслуженный врач РФ Р. З. Ахметшин). Все пациенты были обследованы в период с 08.01.2009 по 30.12.2014.

В основную группу входили 108 пациентов с СД-1 (61 девочка и 47 мальчиков) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — $13,1 \pm 1,9$ года). В зависимости от длительности заболевания дети с СД-1 были разделены на две подгруппы: I подгруппа — 57 детей с длительностью СД-1 до 5 лет включительно; II подгруппа — 51 ребенок с длительностью заболевания более 5 лет. Все пациенты с СД-1 постоянно получали интенсифицированную инсулинотерапию, включавшую введение ультракороткого аналога инсулина перед едой (инсулин аспарт или инсулин лизпро) и длительно действующего аналога инсулина (инсулин гларгин или инсулин детемир). Средняя суточная доза инсулина составила $0,82 \pm 0,12$ ЕД/кг.

Группу сравнения составил 31 ребенок с хронической гастродуоденальной патологией — 19 девочек и 12 мальчиков, не страдавших СД-1, в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — $12,7 \pm 1,4$ года). Дети группы сравнения находились на госпитализации в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ РДКБ (г. Уфа), куда поступили в связи с выраженным диспепсическим синдромом.

Всем больным, поступившим на стационарное лечение, проведено полное клиническое обследование, включавшее изучение жалоб, анамнеза заболевания, а также объективных клинических данных.

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта было осуществлено эзофагогастродуоденоскопом Exera GIF-Q180 (Olympus, Япония). Фибро-

эзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) проводилась у пациентов с СД-1 только после достижения компенсации гликемии натошак, до плановой инъекции инсулина. ФЭГДС во всех случаях производили в условиях местной анестезии с использованием 10%-ного спрей-раствора лидокаина (после получения информации об отсутствии непереносимости препаратов этого ряда).

При наличии признаков воспаления биопсийный материал брали из мест с максимально выраженной гиперемией и отеком. Его забирали из СОЖ у всех больных с признаками ее воспаления. Биопсийный материал получали из тела желудка (2 фрагмента), антрального отдела (2 фрагмента), из дна желудка (1 фрагмент).

Взятый в ходе ФЭГДС материал СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки направляли на гистологическое исследование, 1 биоптат антрального отдела желудка изучался для обнаружения HP. Эндоскопическую диагностику HP проводили с использованием уреазного теста ХЕЛПИЛ (ООО АМА, г. Санкт-Петербург). Биоптат антрального отдела желудка помещали на поверхность индикаторного диска на 3 минуты (порог перехода от желтой окраски к ярко-синей), после чего направляли на гистологическое исследование. Чувствительность данного теста, согласно данным литературы [8], достигает 95%, а специфичность — 100%. Препараты в дальнейшем подвергались стандартной окраске гематоксилином и эозином для оценки структуры слизистой и элективной окраске по Романовскому — Гимзе для выявления бактериальных тел HP с использованием 2%-ного раствора краски Гимзы.

Оценку морфологических изменений в СОЖ проводили с учетом визуально-аналоговой шкалы модифицированной Сиднейской системы, предложенной в Хьюстоне в 1994 г. [1]. Выделялись неатрофический и атрофический (аутоиммунный, мультифокальный) хронический гастрит (ХГ) и особая форма — реактивный рефлюкс-гастрит. Такие особые формы ХГ, как лимфоцитарный (вариолиформный), гранулематозный и эозинофильный гастрит, у изучавшихся нами больных не встречались. Морфологические изменения оценивали полуколичественно: обсеменение HP (отсутствует, слабое, умеренное, выраженное), инфильтрация нейтрофилами (отсутствует, слабая, умеренная, выраженная), хроническое воспаление (отсутствует, слабое, умеренное, выраженное), атрофия (отсутствует, слабая, умеренная, выраженная). Регистрировали также феномены, не требовавшие полуколичественной оценки: кишечную метаплазию (полную, неполную), потерю муцина с повреждениями поверхности эпителия (эрозии), лимфатические узелки, фовеолярную гиперплазию.

Наряду с гистологическими методами был использован экспресс-тест для качественного одноэтапного выявления

Малиевский Виктор Артурович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450057, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: vmalievsky@mail.ru

Малиевский Олег Артурович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450057, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: malievsky@list.ru

Нижевич Александр Альбертович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450057, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: aanj@yandex.ru

Нурмухаметова Дилара Сагитовна — заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ РДКБ. 450099, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98. E-mail: nurmukhametovad@mail.ru

Сатаев Валерий Уралович — д. м. н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. 450057, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: sataev.valery@gmail.com

Якупова Гульнара Миннехазиловна — заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ РДКБ. 450099, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98. E-mail: gulnara66doc@gmail.com
(Окончание. Начало см. на с. 12.)

антигена *HP* в фекалиях человека (HpSA) (Novamed Ltd, Израиль).

Статистическую обработку результатов проводили в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность СД-1 у детей в основной группе — $5,26 \pm 0,35$ года, среди пациентов I подгруппы — $2,33 \pm 0,21$ года, среди детей II подгруппы — $8,53 \pm 0,28$ года.

Гистологически бактериальные тела *HP* были обнаружены у 19 (33,3%) пациентов I подгруппы, 31 (60,8%) ребенка II подгруппы и 23 (74,2%) детей в группе сравнения. У пациентов с СД-1 как I, так и II подгруппы превалировала умеренная степень обсеменения *HP* — 11 (57,9%) детей и 23 (74,2%) ребенка соответственно. Реже у детей I и II подгрупп встречалась слабая степень обсеменения — 8 (42,1%) и 2 (6,5%) соответственно. Выраженная степень отмечена у 6 (19,3%) детей II подгруппы (рис.), а в I подгруппе не наблюдалась вовсе.

В группе сравнения, напротив, превалировала слабая степень обсеменения *HP* (16 (69,6%) детей), а умеренная степень встречалась реже — у 7 (30,4%) участников. Результаты сравнения представлены в таблице.

Биопсийный уреазный ХЕЛПИЛ-тест продемонстрировал положительный результат — от слабоположительного (+) до резко положительного (+++) — у 16 (28,1%) пациентов I подгруппы и 29 (56,9%) II подгруппы. В I подгруппе расхождение результатов отмечено у 3 (5,3%) участников, а во II подгруппе — у 2 (3,9%). Все дети с предполагаемым ложнонегативным результатом уреазного биопсийного теста и в I, и во II подгруппе гистологически имели слабую степень обсеменения СОЖ бактериальными телами *HP*. Случаев ложнопозитивных результатов среди наших пациентов не было.

В группе сравнения положительный результат биопсийного уреазного теста был получен у 21 (67,7%) пациента и расхождение его с результатами гистологического исследования наблюдалось у 2 (6,5%) детей.

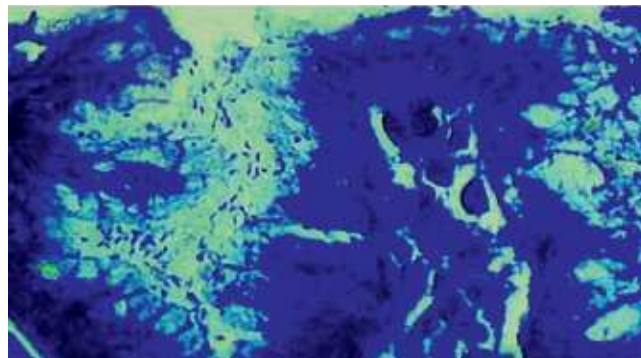
При сравнении общего числа пациентов с *HP*-инфекцией в обеих подгруппах с числом инфицированных в группе сравнения — 45 (41,7%) против 21 (67,7%) — было обнаружено, что среди детей, не страдающих СД-1, *HP*-инфекция встречается чаще, чем у детей с СД-1 ($p = 0,009$).

В то же время в I подгруппе детей с СД-1 HpSA-тест выявил присутствие в кале антигенов *HP* у 17 (29,8%) пациентов с положительным результатом гистологического исследования, а во II подгруппе — у 29 (56,9%). Параллельно в I подгруппе у 1 (1,7%) пациента с негативным результатом ХЕЛПИЛ-теста HpSA-тест продемонстрировал положительный результат. Во II подгруппе положительных результатов HpSA-теста при отрицательном результате ХЕЛПИЛ-теста не получено.

Таким образом, диагноз *HP*-инфекции с помощью HpSA-теста был подтвержден у 17 (29,8%) детей в I подгруппе и у 29 (56,9%) во II подгруппе, а также у 21 (67,7%) ребенка в группе сравнения. У участников группы сравнения было получено 2 (6,5%) негативных результата при положительном результате гистологического исследования. Случаев положительной реакции HpSA-теста при негативном результате гистологического метода не было ни в I, ни во II подгруппе детей с СД-1.

Оценивая показатели чувствительности и специфичности HpSA-теста у пациентов с СД-1 в сравнении с гистологи-

Рис. Колонии *Helicobacter pylori* в желудочных ямках слизистой оболочки желудка у пациента с сахарным диабетом 1 типа. Видны типичные спиралевидные, S-образные формы бактериальных тел. Выраженная степень обсеменения. Окраска по Романовскому — Гимзе (400-кратное увеличение). Фото Г. М. Якуловой



Таблица

Степень обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у детей с сахарным диабетом 1 типа

Группы пациентов (всего детей/число HP*)	Степень обсемененности					
	слабая		умеренная		выраженная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Подгруппа I (n = 57/19)	8	42,1	11	57,9	0	—
Подгруппа II (n = 51/31)	2	6,5	23	74,2	6	19,3
Группа сравнения (n = 31/23)	16	69,6	7	30,4	0	—
P*	$p_{I-II} = 0,0037$ $p_{I-C} = 0,069$ $p_{II-C} < 0,001$		$p_{I-II} = 0,121$ $p_{I-C} = 0,069$ $p_{II-C} = 0,0016$		$p_{I-II} = 0,046$ $p_{I-C} =$ $p_{II-C} = 0,068$	

* Точный тест Фишера.

ческим методом диагностики (как базовым), составившие 100% и 90,41% соответственно, можно отметить его высокую диагностическую значимость. Прогностическая ценность положительного результата — 0,9, прогностическая ценность отрицательного результата — 1, а диагностическая эффективность — 95,21.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время хорошо известно, что хеликобактерии повышают потребность детей с СД-1 в дозах вводимого извне инсулина [10], что указывает на их влияние на уровень гликемического контроля и, следовательно, метаболических процессов в целом. Кроме того, известно, что данные микроорганизмы лучше развиваются в среде с повышенным содержанием сахара. По-видимому, гипергликемия у диабетиков является фактором, способствующим размножению *HP* на поверхности эпителиоцитов желудка [6]. На это может указывать и более высокий уровень гликированного гемоглобина у детей и взрослых с СД-1, инфицированных *HP* [19].

Данная точка зрения получила и экспериментальное подтверждение. Американские исследователи доказали на мышах линии C57BL/6 с экспериментальным (стрептозоциновым) диабетом, что уровень гликированного гемоглобина существенно выше у мышей с *Helicobacter felis* индуцированного гастритом (экспериментальная модель хеликобактерной инфекции человека) [21]. Более того, исследователи обнаружили, что уровень гликированного гемоглобина коррелирует с тяжестью гастрита у экспериментальной модели. Данную точку зрения поддержал целый ряд зарубежных исследователей, показавших, что частота встречаемости *HP* существенно выше среди взрослых пациентов с СД-1, чем в группе сравнения, где не было больных СД-1 [20].

Полученные нами данные у детей с СД-1 не подтвердили результатов исследования I. Tacheci и J. Bures [20], что, возможно, отражает особенность течения СД-1 в детском возрасте. Было показано, что чем больше стаж заболевания СД-1, тем выше частота встречаемости *HP*-ассоциированного ХГ у таких пациентов [13]. Наши сведения в целом подтверждают этот вывод.

В контексте данного подхода следует отметить, что в целом ряде работ продемонстрированы существенно более низкие показатели эрадикации *HP* у пациентов с СД-1 [11, 15, 16], а число рецидивов *HP*-ассоциированного ХГ также было существенно выше среди пациентов с СД-1 [17, 18]. Следует подчеркнуть, что в ряде случаев низкая эффективность эрадикационной терапии *HP* может быть объяснена диабетической микроангиопатией, которая, в свою очередь, обуславливает снижение абсорбции антибиотиков в микроциркуляторном русле СОЖ и, соответственно, ухудшает результаты лечения [14].

Наряду с традиционными способами диагностики *HP*, нами у детей с СД-1 был впервые апробирован неинвазивный *HpSA*-тест для обнаружения антигенов *HP* в фекалиях. Тест продемонстрировал очень высокую чувствительность и специфичность (100% и 94% соответственно), что позволяет рекомендовать его для диагностики пилорического хеликобактериоза у детей с СД-1 в качестве высокоточного и безопасного неинвазивного метода, позволяющего избежать ФЭГДС, проведение которой может быть затруднено у отдельных пациентов с СД-1 в связи с необходимостью задержки приема пищи до прохождения процедуры и развитием тяжелого гипогликемического состояния после утренней инъекции инсулина и при наличии сопутствующих нарушений со стороны свертывающей системы крови, когда биопсия может повлечь за собой развитие кровотечения.


Очевидно, что информативность *HpSA*-теста в диагностике *HP*-инфекции у детей с СД-1 оказалась достаточно высокой. Тест в первую очередь показан пациентам, у которых проведение инвазивной диагностики *HP*-инфекции невозможно в связи с тяжестью основного заболевания или сопутствующей патологии (тромбоцитопения и др.) или при отказе пациента и его родителей от проведения эндоскопического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция *Helicobacter pylori* не играет столь значительной роли в развитии патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД-1), как у больных с клиническими проявлениями диспепсии. Применение неинвазивных тестов для диагностики *H. pylori* у детей с СД-1 более предпочтительно, чем использование инвазивных методов диагностики пилорического хеликобактериоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
2. Лабужева Ю. В. Особенности течения и коррекция патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков с диабетической полинейропатией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2009. 25 с.
3. Майоров А. Ю., Кононенко-Смирнова И. В., Горячева О. А., Харлашина Е. А. Сахарный диабет, возникающий вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита // Сахарный диабет. 2011. № 2. С. 121–125.
4. Мартынова М. И. Поражение органов верхнего отдела пищеварительного тракта при сахарном диабете // Заболевания органов пищеварения у детей / Под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. М., 1996. С. 186–191.
5. Мельникова И. Ю. Состояние верхнего отдела пищеварительного тракта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Рос. семейный врач. 2004. Т. 8. № 4. С. 47–50.
6. Осипенко М. Ф., Жук Е. А., Медведева О. В. Сахарный диабет и синдром диспепсии // Клин. медицина. 2008. № 10. С. 13–16.
7. Римарчук Г. В., Домникова Д. С., Миронова О. С., Ивушкин С. А. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальной патологии у детей, больных сахарным диабетом // Мат-лы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород, 1998. С. 49.
8. Хомерики С. Г., Касьяненко В. И. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. СПб.: АМА, 2011. 110 с.
9. Ширяева Л. В., Зелинская Д. И. Эндокринная патология и ее последствия в детском возрасте // Детская больница. 2011. № 3. С. 50–55.
10. Vegue R. E., Mirza A., Compton T., Gomez R. et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus // Pediatrics. 1999. Vol. 103. N 6. P. e83.

11. Bures J., Smahelová A., Kopáčová M., Rejchrt S. Clinical importance of *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus // Vnitr. Lek. 2004. Vol. 50. N 5. P. 350–353.
12. Burghen G. A., Murrell L. R., Whittington G. L., Klyce M. K. et al. Acid peptic disease in children with type I diabetes mellitus. A complicating relationship // Am. J. Dis. Child. 1992. Vol. 146. N 6. P. 718–722.
13. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., De Luca A. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998. Vol. 10. N 6. P. 469–472.
14. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi F. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. Vol. 11. N 7. P. 713–716.
15. Ojetti V., Migneco A., Manno A. et al. *Helicobacter pylori* reinfection in insulin-dependent diabetes mellitus patients: a 5-year follow-up // Helicobacter. 2005. Vol. 10. P. 483.
16. Ojetti V., Pellicano R., Fagoonee S., Migneco A. et al. *Helicobacter pylori* infection and diabetes // Minerva Med. 2010. Vol. 101. N 2. P. 115–119.
17. Ojetti V., Pitocco D., Bartolozzi F., Danese S. et al. High rate of *Helicobacter pylori* re-infection in patients affected by type 1 diabetes // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. N 8. P. 1485.
18. Ojetti V., Pitocco D., Ghirlanda G., Gasbarrini G. et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in insulin-dependent diabetes mellitus // Minerva Med. 2001. Vol. 92. N 3. P. 137–144.
19. Papamichael K. X., Papaioannou G., Karga H., Roussos A. et al. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is there a link? // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. N 22. P. 2701–2707.
20. Tacheci I., Bures J. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus // Vnitr. Lek. 2011. Vol. 57. N 4. P. 347–350.
21. Ukarapol N., Bégué R. E., Hempte J., Correa H. et al. Association between *Helicobacter felis*-induced gastritis and elevated glycated hemoglobin levels in a mouse model of type 1 diabetes // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 185. N 10. P. 1463–1467. 

Библиографическая ссылка:

Нижевич А. А., Якупова Г. М., Малиевский О. А., Малиевский В. А. и др. Инфекция *Helicobacter pylori* при сахарном диабете 1 типа у детей // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 12–15.

Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени

И. Г. Бакулин^{1, 2}, Ю. Г. Сандлер¹, Е. В. Винницкая¹, В. А. Кейян¹, С. В. Родионова¹

¹ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: скрининговая оценка стеатоза и фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с применением неинвазивных методов — фиброэластографии печени (ФЭ) и фибротестов (ФТ); определение диагностической значимости ФЭ и ФТ и факторов, способствующих развитию фиброза печени.

Дизайн: проспективное одноцентровое открытое клиническое исследование.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 67 пациентов в возрасте 30–82 лет с диагнозом СД-2. Проведена статистическая оценка данных с применением ROC-анализа, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа, множественной логистической регрессии.

Результаты. Цирроз печени обнаружен у 11,9% больных по данным каждого исследуемого метода. Достоверность ФТ и ФЭ в отношении определения стадии F4 оценена как очень хорошая (в обоих случаях AUROC = 0,86). При применении и ФТ, и ФЭ в 21,0% случаев выявлена клинически значимая стадия фиброза печени (F2).

Развитию фиброза печени способствуют такие факторы, как мужской пол, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, стеатоз, ожирение, активность некровоспалительного процесса.

Заключение. Наличие СД-2 у больных неалкогольной жировой болезнью печени является фактором риска развития клинически значимого фиброза печени. Пациенты с СД-2 нуждаются в более подробном обследовании и пристальном внимании врачей с точки зрения риска развития и прогрессирования фиброза печени. ФЭ и ФТ показали сопоставимо высокую достоверность в диагностике цирроза печени у больных СД-2.

Ключевые слова: фиброз печени, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, неинвазивные методы, фиброэластография, фибротесты, AUROC.

Diabetes Mellitus and New Point of View: from Hepatic Steatosis to Fibrosis

I. G. Bakulin^{1, 2}, Yu. G. Sandler¹, E. V. Vinnitskaya¹, V. A. Keiyan¹, S. V. Rodionova¹

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Department of Healthcare

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

Study Objective: To perform a screening evaluation of hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by non-invasive methods — liver transient elastography (TE) and fibrotests (FT); and to determine the diagnostic value of TE, FT and factors that promote hepatic fibrosis.

Study Design: This was a prospective single-site open-label clinical study.

Materials and methods: Sixty-seven patients, aged from 30 to 82, with T2DM underwent a thorough examination. Statistic analysis included ROC-analysis, correlation analysis, single-factor ANOVA, and multiple logistic regression.

Study Results: Hepatic cirrhosis was found in 11.9% of the patients by each study method. The accuracy of TE and FT in determining the F4 stage was considered very high (AUROC 0.86 in both cases). Clinically significant hepatic fibrosis (F2) was found in 21% by both TE and FT. Such factors as male gender, elevated levels of alanine aminotransferase, steatosis, obesity, and the activity of necrosis and inflammation contribute to the development of hepatic fibrosis.

Conclusion: In patients with non-alcoholic fatty liver, T2DM is a risk factor for clinically significant hepatic fibrosis. Given the risk of development and progression of hepatic fibrosis, patients with T2DM need a more elaborate examination and a closer medical attention. TE and FT showed a comparably high accuracy in diagnosing hepatic cirrhosis in patients with T2DM.

Keywords: hepatic fibrosis, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver, non-invasive methods, transient elastography, fibrotests, AUROC.

Стеатоз печени считается первым этапом в совокупности патофизиологических состояний неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Им страдает около 30% населения мира и более 75% больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), при этом у 7–12% больных СД-2 диагностируются клинически значимый фиброз и цирроз печени [8, 9, 19]. Центральная роль печени в поддержании углеводного метаболизма определяет механизмы сопря-

женности развития хронических заболеваний печени (ХЗП) при СД-2 и, наоборот, развития СД-2 при некоторых ХЗП. С учетом того что в последующие десятилетия ожидается рост распространенности ожирения и СД-2, НАЖБП становится самой частой причиной ХЗП во всем мире, и эта тенденция будет только ухудшаться. СД-2 является одним из предикторов развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с НАЖБП, а также основным

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; главный гастроэнтеролог 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: redaktor@rusmg.ru

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

Родионова Светлана Владимировна — врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: redaktor@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

фактором риска развития цирроза печени на поздних стадиях заболевания [25, 29].

В настоящее время НАЖБП более не воспринимается в качестве заурядного и относительно доброкачественного состояния. Научные изыскания последних десятилетий показали, что это заболевание может прогрессировать от неалкогольного стеатогепатита до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Пациенты с циррозом печени в исходе НАЖБП подвергаются значительному риску развития ГЦК (2,6% случаев в год) [2, 29]. СД-2 также ассоциируется с увеличением риска развития ГЦК в 2,9 раза [26].

Скрининг на НАЖБП у пациентов с СД-2 обычно включает в себя проведение стандартных функциональных печеночных проб. Ранее повышение уровня аминотрансфераз рассматривалось как индикатор повреждения гепатоцитов. Однако некоторые детальные исследования выявили, что функциональные печеночные тесты имеют слабую чувствительность в отношении дифференциации больных простым стеатозом и НАЖБП с нормальным уровнем печеночных ферментов [5, 8]. Кроме того, известно, что НАЖБП может прогрессировать до фиброза без значительного повышения уровней печеночных ферментов [4, 12]. Поэтому, вероятно, многие случаи НАЖБП у лиц с СД-2 не определяются и прогрессирование заболевания печени часто не получает должной оценки.

В широкой клинической практике среди визуализирующих методик наиболее часто применяется УЗИ в силу его доступности, низкой стоимости, неинвазивности. Однако результаты значительного числа исследований, подтвержденные гистологическим анализом, указывают на недостаточную чувствительность и низкую специфичность УЗИ при легкой степени стеатоза, а также на то, что с его помощью невозможно дать количественную оценку выраженности стеатоза и определить стадию фиброза [14, 23, 27].

Прогностические индексы активности НАЖБП: fatty liver index, fatty liver score, BARD (BMI, AST/ALT ratio (AAR), type 2 diabetes mellitus) score — к применению в рутинной клинической практике не рекомендованы [7, 16]. Новые методы магнитно-резонансного исследования, такие как магнитно-резонансная спектроскопия, магнитно-резонансная эластография, имеют достаточно высокую точность, однако их применение в клинической практике пока ограничивается научными центрами.

По-прежнему единственным точным и доступным методом диагностики НАЖБП остается пункционная биопсия печени (ПБП), которая позволяет определить индекс активности НАЖБП с учетом индекса стеатоза по системе, предложенной E. M. Brunt и соавт., индекс гистологической активности и стадию фиброза печени по шкале MetaVir [10, 15]. Однако группа американских исследователей провела опрос среди гастроэнтерологов и гепатологов США, который показал, что, хотя ПБП остается «золотым стандартом» для установления диагноза, она выполняется менее чем в 25% случаев [19, 22]. Распространенность НАЖБП и СД-2, ошибки выборки при проведении ПБП в силу гетерогенности процесса, инвазивность процедуры и ее потенциальные осложнения, низкая комплаентность пациентов, отсутствие возможности оценивать прогрессивное или регрессивное развитие заболевания в динамике обуславливают невозможность повсеместного применения ПБП.

В последние годы в клинической практике наблюдается повышенный интерес к неинвазивным методам диагностики стеатоза и фиброза печени. При сравнении диагности-

ческой точности различных тестов применяется рабочая характеристика распределения данных (ROC-кривая), которая является графическим представлением компромисса между ложноотрицательным и ложноположительным результатами, с вычислением площади под ROC-кривой (AUROC). Диагностический тест считается идеальным, когда он имеет AUROC, равную 1 [11].

Фиброэластометрия (ФЭ) печени базируется на физическом методе и соотносится с истинными внутренними физическими показателями паренхимы печени — определяет эластичность печени, которая коррелирует со стадией фиброза при ХЗП, в том числе НАЖБП. Преимущества и недостатки ФЭ представлены достаточно широко [6, 17, 18]. Диагностическая эффективность метода была изучена, в частности, в клиническом исследовании с участием 246 пациентов, имевших диагноз НАЖБП, подтвержденный данными ПБП: AUROC показала высокие значения ФЭ для обнаружения стадий фиброза \geq F2 (0,84), \geq F3 (0,93) и F4 (0,95) [28].

Современным подходом к диагностике стеатоза и фиброза печени является недавно разработанный неинвазивный метод оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) (англ. controlled attenuation parameter). КПЗУ базируется на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации (англ. vibration-controlled transient elastography), встроенной в фиброскан (FibroScan, Echosens, Франция). Он зарекомендовал себя как быстрый и простой метод, позволяющий определять и степень стеатоза, и стадию фиброза печени. Факторы, которые могут влиять на значения КПЗУ, в настоящее время точно не известны по причине пока еще небольшой выборки в исследованиях [1].

Фибротесты (ФТ) относятся к биологическим методам, в них используется несколько неспецифичных для печени серологических и клинических параметров, ассоциирующихся с различными стадиями фиброза печени. Коммерческая панель биохимических маркеров фиброза ФиброМакс имеет хорошую межлабораторную воспроизводимость и потенциальную повсеместную доступность [21]. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что ФТ могут быть полезными для скрининга на клинически значимый фиброз у пациентов с СД-2 старше 46 лет [20, 24]. У больных НАЖБП по данным ФТ можно диагностировать фиброз с AUROC 0,75–0,86 для F2–4 и 0,81–0,92 для F3–4 [13].

Согласно практическим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. European Association for the Study of the Liver) 2015 г. ФЭ может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (*уровень доказательности — A1*), высокодостоверна при вирусных гепатитах (A1), чуть менее достоверна при НАЖБП и других ХЗП (A1) и обладает большей эффективностью при обнаружении цирроза печени, чем стадий фиброза (A1). Алгоритм с сочетанием ФЭ и ФТ представляется наиболее привлекательным и достоверным (A2). Для пациентов с НАЖБП данная стратегия требует дополнительной доказательной базы (A1). Рекомендуется проведение скрининга на фиброз печени всем пациентам с НАЖБП, особенно при СД-2, когда риск фиброза повышен (A1) [11].

Цель исследования: скрининговая оценка стеатоза и фиброза печени у пациентов с СД-2 с применением неинвазивных методов ФЭ и ФТ; определение диагностической значимости ФЭ и ФТ и факторов, способствующих развитию фиброза печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по скрининговой оценке фиброза печени у пациентов с СД-2 с анализом возможных факторов риска его прогрессирования и развития клинически значимых стадий фиброза (F2 и выше) проводилось в Московском клиническом научно-практическом центре Департамента здравоохранения г. Москвы.

За период 2015–2016 гг. комплексно обследованы 67 пациентов (37,3% составляли мужчины и 62,7% — женщины) в возрасте от 30 до 82 лет. Все пациенты находились на лечении в эндокринологическом отделении с диагнозом СД-2. В исследование не включались больные, которые имели положительные маркеры HBsAg и/или anti-HCV.

Помимо рутинных методов всем пациентам проводили скрининг фиброза печени с помощью непрямой ультразвуковой ФЭ печени на аппарате FibroScan, а также выполняли исследование сывороточных маркеров с помощью ФТ панели ФиброМакс (BioPredictive, Франция).

Стадии фиброза на аппарате FibroScan определяли в соответствии с рекомендациями производителя: при эластичности 7,3 кПа по данным ФЭ устанавливали 2-ю стадию фиброза по шкале MetaVir (F2 и выше), а при 12,5 кПа и более — 4-ю стадию (цирроз печени).

Панель ФиброМакс включает в себя пять расчетных алгоритмов: ФиброТест (определение стадии фиброза), АктиТест (определение активности некровоспалительного процесса в печени), СтеатоТест (определение наличия и степени стеатоза печени), НэшТест (определение неалкогольного стеатогепатита у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, сахарным диабетом) и ЭшТест (определение алкогольного стеатогепатита у злоупотребляющих алкоголем). В алгоритмах используются показатели сыворотки крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, триглицериды,

общий холестерин, общий билирубин, ГГТП, α_2 -макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин), а также сведения о поле, возрасте, ИМТ [3, 23]. Биохимические показатели определяли на анализаторе Olympus AU 400 (Ирландия) с помощью реактивов Architect с8000 (Abbott, США).

Оценивали применимость и диагностическую эффективность ФЭ и ФТ без использования «золотого стандарта» (ПБП). Диагностическую значимость этих методов определяли путем построения характеристических кривых (ROC-анализ), достоверность взаимосвязи оценивали по AUROC: значения от 0,9 до 1,0 указывали на отличную достоверность; от 0,8 до 0,9 — на очень хорошую; от 0,7 до 0,8 — на хорошую; ниже 0,7 — на удовлетворительную, а ниже 0,6 — на неудовлетворительную.

Рассчитывали чувствительность и специфичность ФТ и ФЭ для определения стадии фиброза. Проводили корреляционный анализ с помощью множественной логистической регрессии, однофакторный дисперсионный анализ влияния различных факторов на прогноз развития фиброза печени. Наличие F0–1 расценивали как отсутствие фиброза, а F2–4 — как клинически значимые стадии фиброза; при F4 констатировали цирроз печени, при F0–3 — отсутствие цирроза.

Статистический анализ выполнен с помощью модулей для математических вычислений и анализа данных SciPy: Open Source Scientific Tools for Python (0.16.1), Scikit-learn: Machine Learning in Python (0.17.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов в зависимости от пола, возраста, ИМТ, уровней АЛТ, АСТ, глюкозы, холестерина, триглицеридов и других биохимических показателей, стадии фиброза представлена в *таблице 1*. Пациенты старше

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Параметры	Все обследованные	Стадии фиброза (ФиброМакс)			Стадии фиброза (фиброэластометрия)		
		F0–1	F2–4	P	F0–1	F2–4	P
Количество пациентов, n (%)	67 (100,0)	44/67 (65,7)	23/67 (34,3)	–	38/67 (56,7)	29/67 (43,3)	–
В том числе:							
• мужчин	25 (37,3)	13 (29,5)	12 (52,2)	0,071	10 (26,3)	15 (51,7)	0,033
• женщин	42 (62,7)	31 (70,5)	11 (47,8)	0,052	28 (73,7)	14 (48,3)	0,045
Возраст, лет	56,8 ± 13,0	56,8 ± 13,8	56,7 ± 11,7	0,988	56,8 ± 14,0	56,7 ± 11,8	0,962
Рост, м	1,68 ± 0,11	1,67 ± 0,10	1,71 ± 0,10	0,109	1,66 ± 0,10	1,71 ± 0,10	0,081
Вес, кг	92,2 ± 17,1	89,1 ± 15,7	98,2 ± 18,4	0,036	86,3 ± 14,3	99,9 ± 17,6	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	32,7 ± 5,8	32,5 ± 6,0	33,3 ± 5,4	0,583	31,3 ± 5,5	34,6 ± 5,6	0,018
Гаптоглобин, г/л	1,85 ± 2,13	1,66 ± 0,62	2,21 ± 3,55	0,311	1,53 ± 0,62	2,27 ± 3,13	0,158
Альфа-2-макроглобулин, г/л	2,05 ± 0,74	1,76 ± 0,48	2,61 ± 0,84	< 0,001	1,87 ± 0,48	2,28 ± 0,94	0,025
Аполипопротеин А1, г/л	1,45 ± 0,26	1,50 ± 0,26	1,36 ± 0,24	0,042	1,47 ± 0,24	1,42 ± 0,28	0,473
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 ± 8,0	11,7 ± 6,4	17,6 ± 9,3	0,003	12,8 ± 6,8	15,0 ± 9,3	0,262
АЛТ, МЕ/л	49,2 ± 58,0	37,6 ± 25,7	71,4 ± 89,6	0,023	33,8 ± 16,1	69,3 ± 82,8	0,012
АСТ, МЕ/л	35,1 ± 33,6	26,5 ± 12,9	51,5 ± 51,3	0,003	24,9 ± 8,1	48,5 ± 47,4	0,004
ГГТП, МЕ/л	65,1 ± 68,8	50,0 ± 61,3	93,8 ± 74,4	0,012	42,9 ± 26,7	94,1 ± 93,1	0,002
Глюкоза, ммоль/л	9,9 ± 8,4	11,0 ± 10,7	8,0 ± 2,5	0,175	11,2 ± 11,0	8,3 ± 2,1	0,167
Холестерин, ммоль/л	5,54 ± 1,15	5,58 ± 1,07	5,46 ± 1,30	0,687	5,57 ± 1,25	5,51 ± 1,01	0,831
Триглицериды, ммоль/л	2,20 ± 1,22	2,11 ± 1,18	2,38 ± 1,29	0,378	1,97 ± 1,23	2,50 ± 1,14	0,075

Примечания.

1. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза.
2. Данные представлены в формате: среднее значение ± стандартное отклонение.

**Частота выявления разных стадий фиброза печени
в зависимости от применяемого неинвазивного метода оценки фиброза**

Число пациентов, n	Стадии фиброза по шкале MetaVir (ФиброМакс*)										Стадии фиброза по шкале MetaVir (фиброэластометрия)									
	F0		F1		F2		F3		F4		F0		F1		F2		F3		F4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
67	22	32,8	22	32,8	14	21,0	1	1,5	8	11,9	30	44,8	8	11,9	14	21,0	7	10,4	8	11,9

* ФиброТест панели ФиброМакс.

50 лет составили 73,1% (n = 49); больные с ожирением — 71,6% (n = 48), при этом ожирение 1-й степени диагностировалось у 54,2% пациентов, 2-й — у 29,2%, 3-й и выше — у 16,6%. Пациенты, не имевшие стеатоза печени (S0), составили 4,5% (n = 3) (стеатоз печени определялся с помощью СтеатоТеста панели ФиброМакс).

Сравнительная оценка неинвазивных методов диагностики фиброза печени

У пациентов с СД-2 по данным каждого неинвазивного метода — ФТ и ФЭ — цирроз печени выявлен в 11,9% случаев (табл. 2). Фиброз на стадиях F0–1 (отсутствие или минимальная выраженность) определен у 44 человек (65,7%) по данным ФТ и у 38 человек (56,7%) по результатам ФЭ (см. табл. 1).

Оценка частоты встречаемости фиброза печени у пациентов с СД-2 в зависимости от возраста показала, что у лиц до 50 лет (n = 18; 26,9% от числа обследованных) фиброз был диагностирован по данным ФТ только в 22,2% случа-

ев, а по данным ФЭ — в 38,9%. У пациентов старше 50 лет (n = 49; 73,1%) ФП выявлен в 38,8% случаев с помощью ФТ и в 44,9% — при проведении ФЭ (табл. 3).

У пациентов без ожирения (n = 19, 28,4% от числа обследованных) значимый фиброз выявлен в 26,3% случаев по данным и ФТ, и ФЭ, а при наличии ожирения (n = 48, 71,6%) — в 37,5% случаев по данным ФТ и в 50,0% — по результатам ФЭ (табл. 4). Тот факт, что в случае отсутствия ожирения данные обоих методов совпали, а при наличии ожирения по данным ФЭ пациентов со значимым фиброзом оказалось значительно больше, чем по данным ФТ, косвенно свидетельствует о возможном влиянии ожирения на точность определения стадии фиброза при проведении ФЭ.

Таким образом, у пациентов с СД-2 цирроз печени выявлен в 11,9% случаев по данным и ФТ, и ФЭ; при использовании каждого метода у 1/5 больных СД-2 определена уже клинически значимая стадия фиброза — F2. При оценке частоты встречаемости выраженных стадий фиброза

обнаружена прямая корреляция с возрастом пациента и наличием ожирения.

Оценка достоверности фиброэластометрии и фибротестов с помощью ROC-анализа

С применением построения характеристических кривых (ROC-анализ) была проведена оценка диагностической значимости ФТ и ФЭ, и по AUROC определена достоверность взаимосвязи. Коэффициент корреляции стадий фиброза по ФТ и ФЭ составил 0,54589 ($p = 1,7728206$), что расценивается как средняя корреляция.

В общей когорте пациентов стадии F0–1 диагностированы в 65,7% случаев с помощью ФТ и в 56,7% случаев при проведении ФЭ, а стадии F2–4 — в 34,3% и 43,3% наблюдений соответственно.

Кроме того, мы определили долю совпадений стадий фиброза по ФТ и ФЭ. Доля совпадений при определении минимальных стадий фиброза (F0–1) составила 0,55. В случае значимых стадий, фиброза F2 и F3, доля совпадений составила 0,29. В отношении определения цирроза печени, несмотря на тот факт, что он выявлен в 11,9% случаев обоими методами, доля совпадений составила 0,90.

При оценке качества ФЭ (эталон — ФТ) AUROC составила 0,79, т. е. достоверность метода хорошая. Точность

ФЭ — 0,7015, чувствительность — 0,696, специфичность — 0,7045. Значения AUROC для F0, F1, F2, F3 и F4 равны 0,54, 0,44, 0,55, 0,96 и 0,86 соответственно, что указывает на отличную и очень хорошую достоверность ФЭ для стадий F3 и F4 и на ее неудовлетворительную достоверность для стадий F0–1 и F2.

При оценке качества ФТ (эталон — ФЭ) AUROC составила 0,70, т. е. данный метод также имеет хорошую достоверность. Точность ФТ аналогична таковой у ФЭ — 0,7015, чувствительность чуть ниже (0,5517), а специфичность — выше (0,8158). Значения AUROC для F0, F1, F2, F3 и F4 равны 0,53, 0,38, 0,56, 0,57 и 0,86 соответственно, на основании чего можно заключить, что достоверность ФТ является очень хорошей для стадии F4, но неудовлетворительной для стадий F0–1 и F2–3.

Таким образом, неинвазивные методы ФТ и ФЭ обладают очень хорошей достоверностью и точностью при определении фиброза стадии F4 по шкале MetaVir у больных СД-2.

Оценка стеатоза печени по данным фибротестов

В таблице 5 представлены данные по стеатозу печени, которые демонстрируют, что большинство (95,6%) пациентов с СД-2 имели стеатоз печени и только в 4,4% случаев

Таблица 3

Наличие фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным ФиброТеста панели ФиброМакс и фиброэластометрии в зависимости от возраста

Возраст	Стадии фиброза по шкале MetaVir (ФиброМакс)				Стадии фиброза по шкале MetaVir (фиброэластометрия)			
	F0–1		F2–4		F0–1		F2–4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 50 лет (n = 18)	14	77,8	4	22,2	11	61,1	7	38,9
50 лет и более (n = 49)	30	61,2	19	38,8	27	55,1	22	44,9

Таблица 4

Наличие фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным ФиброТеста панели ФиброМакс и фиброэластометрии в зависимости от индекса массы тела

Индекс массы тела	Стадии фиброза по шкале MetaVir (ФиброМакс)				Стадии фиброза по шкале MetaVir (фиброэластометрия)			
	F0–1		F2–4		F0–1		F2–4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 30 кг/м ² (n = 19)	14	73,7	5	26,3	14	73,7	5	26,3
30 кг/м ² и более (n = 48)	30	62,5	18	37,5	24	50,0	24	50,0

Таблица 5

Распределение пациентов со стеатозом печени в зависимости от стадии фиброза

Степень стеатоза по E. M. Brunt	Количество пациентов независимо от стадии фиброза		Стадии фиброза*			
			F0–1 по шкале MetaVir		F2–4 по шкале MetaVir	
	n	%	n	%	n	%
S0	3	4,4	3	100,0	0	0
S1	5	7,5	4	80,0	1	20,0
S2	18	26,9	14	77,8	4	22,3
S3	41	61,2	23	56,1	18	43,9
Всего	67	100,0	44	65,7	23	34,3

* По данным ФиброТеста панели ФиброМакс.

стеатоз печени отсутствовал, что было связано с молодым возрастом, нормальным весом и коротким анамнезом СД-2.

Таким образом, ФТ позволяют выявить стеатоз печени и оценить его степень у пациентов с СД-2. С увеличением степени стеатоза печени клинически значимые стадии фиброза определяются чаще.

Корреляционный анализ влияния различных факторов на достоверность выявления фиброза печени по данным фиброэластометрии и фибротестов

Нами определялось возможное влияние пола, возраста, уровня АЛТ, степени стеатоза и ИМТ на достоверность определения фиброза печени по данным ФТ и ФЭ с расчетом коэффициента корреляции (r) и p -значения. Получены следующие результаты.

1. Пол и фиброз: корреляция пола с фиброзом печени по данным ФТ и ФЭ слабая (хотя у мужчин стадия фиброза несколько выше).

2. АЛТ и фиброз: корреляции между АЛТ и фиброзом по результатам ФТ нет. Корреляция между АЛТ и фиброзом по данным ФЭ умеренная. Возможно, более высокий показатель АЛТ может влиять на точность определения стадии фиброза по данным ФЭ.

3. ИМТ и фиброз: ИМТ (исходя из реальных значений и в бинарном исчислении: отсутствие ожирения при ИМТ до 30 кг/м² и наличие ожирения при ИМТ \geq 30 кг/м²) не коррелирует с фиброзом по результатам ФТ и обнаруживает очень слабую корреляцию по данным ФЭ (прямая зависимость). Таким образом, ИМТ не оказывает прямого влияния на достоверность определения стадии фиброза при применении ФТ, но может влиять на достоверность оценки фиброза с помощью ФЭ.

4. Стеатоз и фиброз: стеатоз не коррелирует с фиброзом по данным ФТ и слабо коррелирует по результатам ФЭ (прямая зависимость). Можно предположить, что высокий уровень стеатоза печени может влиять на достоверность диагностики фиброза при проведении ФЭ.

5. Возраст и фиброз: возраст в реальном исчислении не коррелирует с фиброзом ни по данным ФТ, ни по данным ФЭ. Однако обнаружена слабая корреляция возраста в бинарном исчислении (до 50 лет и старше) со стадией фиброза по результатам ФТ (прямая зависимость).

С помощью множественной логистической регрессии были оценены факторы, влияющие на фиброз печени, по результатам ФТ. Обнаружено, что такие характеристики, как мужской пол (коэффициент регрессии (y) равен 0,53805), АЛТ ($y = 0,68756$), стеатоз ($y = 0,78162$), оказывают влияние на прогрессирование фиброза. Удивительно, что во множественной логистической регрессии большое значение имел пол (мужской). Чтобы проверить, действительно ли показатели связаны, дополнительно был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, который также продемонстрировал, что на прогрессирование фиброза печени, по данным ФТ, влияют мужской пол, АЛТ, стеатоз. При оценке других данных выявлено выраженное влияние α_2 -макроглобулина ($y = 1,49311707$), аполипопротеина А1 ($y = -1,1997674$),

активности некровоспалительного процесса в ткани печени по данным АктиТеста ($y = 1,4033099$).

С помощью множественной логистической регрессии были оценены факторы, влияющие на фиброз печени, по результатам ФЭ. Однофакторный дисперсионный анализ позволил определить, что на развитие фиброза печени, по данным ФЭ, оказывают влияние мужской пол ($y = 0,73302579$), АЛТ ($y = 0,66890232$), стеатоз ($y = 1,04532259$), а также, дополнительно, ИМТ \geq 30 кг/м² ($y = 0,7608358$). При оценке данных с помощью множественной логистической регрессии также выявлено влияние α_2 -макроглобулина, аполипопротеина А1 и активности некровоспалительного процесса, но значения коэффициента регрессии были ниже: $y = 0,6084674$, $y = -0,5528758$ и $y = 1,0325914$ соответственно. Дополнительно обнаружено влияние уровней холестерина ($y = -0,7808203$) и глюкозы ($y = -0,5217131$). Соответственно, на развитие ФП в данном случае влияют такие показатели, как вес, ИМТ, α_2 -макроглобулин, аполипопротеин А1, уровни глюкозы, холестерина, активность воспалительного процесса.

Таким образом, корреляционный анализ данных проведенного исследования продемонстрировал, что на достоверность определения фиброза печени с помощью ФЭ могут повлиять выраженный стеатоз, ожирение и цитоллиз; в отношении ФТ значимых факторов не обнаружено. Дисперсионный анализ и множественная логистическая регрессия выявили, что у больных СД-2 на развитие/прогрессирование ФП оказывают влияние мужской пол, стеатоз, АЛТ, ИМТ \geq 30 кг/м².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) имеют высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени с формированием фиброза печени и его прогрессированием.

Неинвазивные тесты могут быть эффективными методами скрининга фиброза у пациентов с СД-2, так как обладают достаточно хорошей диагностической достоверностью (AUROC = 0,85). Фиброэластометрия (ФЭ) и фибротесты (ФТ) демонстрируют сопоставимые результаты при обнаружении цирроза печени. Совпадение результатов ФЭ и ФТ у пациентов с СД-2 повышает точность диагностики цирроза печени.

Больным, у которых выявлен фиброз печени стадии F4, рекомендовано обращение к гастроэнтерологу/гепатологу для выбора дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. Пациентам, которые имеют высокие риски и нуждаются в оценке конкурирующих заболеваний, следует проводить пункционную биопсию печени.

На развитие фиброза печени у пациентов с СД-2 оказывают влияние различные факторы, среди которых мужской пол, выраженный стеатоз, высокий уровень АЛТ, ожирение. С учетом этих факторов можно определять группы риска для дальнейшего скрининга фиброза. В РФ нужны крупные исследования по одному дизайну, которые позволили бы выявить факторы риска, ассоциирующиеся с развитием клинически значимого фиброза печени у пациентов с СД-2, в целях определения фокус-групп для направления к гепатологу.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. 2015. № 12 (113). С. 57–64.
2. 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.

3. Bedossa P., Burt A. D., Gouw A. S., Lackner C. et al. Utility and appropriateness of the FLIP algorithm and SAF score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2014. DOI: 10.1002/hep.27173.

4. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R., Nuremberg P. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. N 6. P. 1387–1395.
5. Brunt E. M., Kleiner D. E., Wilson L. A., Belt P. et al.; NASH Clinical Research Network (CRN). 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. Castéra 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.
7. Cheurfa N., Brenner G. M., Reis A. F., Dubois-Laforgue D. et al. Decreased insulin secretion and increased risk of type 2 diabetes associated with allelic variations of the WFS1 gene: the Data from Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) prospective study // *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. N 3. P. 554–562.
8. Corey K. E., Klebanoff M. J., Tramontano A. C., Chung R. T. et al. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis // *Dig. Dis. Sci.* 2016. Vol. 61. N 7. P. 2108–2117.
9. Doycheva I., Patel N., Peterson M., Loomba R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2013. Vol. 27. N 3. P. 293–300.
10. 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.
11. 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. Hepatol.* 2015. Vol. 63. N 1. P. 237–264.
12. Fracanzani A. L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. N 3. P. 792–798.
13. Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008. Vol. 32. N 6 (Suppl. 1). P. S22–39.
14. Kahl S., Strassburger K., Nowotny B., Livingstone R. et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986069/> (дата обращения — 10.07.2016).
15. Kleiner D. E., Brunt E. M., Van Natta M., Behling C. et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. N 6. P. 1313–1321.
16. Lee Y. H., Bang H., Park Y. M., Bae J. C. et al. Non-laboratory-based self-assessment screening score for non-alcoholic fatty liver disease: development, validation and comparison with other scores // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25216184> (дата обращения — 10.07.2016).
17. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // *Ann. Med.* 2011. Vol. 43. N 8. P. 617–649.
18. Myers R. P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A. et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients // *Hepatology*. 2012. Vol. 55. N 1. P. 199–208.
19. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C. P. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. N 4. P. 859–871.
20. Perazzo H., Munteanu M., Ngo Y., Lebray P. et al. Prognostic value of liver fibrosis and steatosis biomarkers in type-2 diabetes and dyslipidaemia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. N 9. P. 1081–1093.
21. Perazzo H., Pais R., Munteanu M., Ngo Y. et al.; FibroFrance Group; EPIC3 Group. Variability in definitions of transaminase upper limit of the normal impacts the APRI performance as a biomarker of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: "APRI c'est fini ?" // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2014. Vol. 38. N 4. P. 432–439.
22. Polanco-Briceno S., Glass D., Stuntz M., Caze A. Awareness of nonalcoholic steatohepatitis and associated practice patterns of primary care physicians and specialists // *BMC Res. Notes*. 2016. Vol. 9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4788895/pdf/13104_2016_Article_1946.pdf (дата обращения — 10.07.2016).
23. Poynard T., Lassailly G., Diaz E., Clement K. et al.; FLIP consortium. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303768/> (дата обращения — 10.07.2016).
24. Ratziu V., Massard J., Charlotte F., Messous D. et al.; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *BMC Gastroenterol.* 2006. Vol. 6. URL: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-6> (дата обращения — 10.07.2016).
25. Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // *JAMA*. 2015. Vol. 313. N 22. P. 2263–2273.
26. Welzel T. M., Graubard B. I., Zeuzem S., El-Serag H. B. et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. N 2. P. 463–471.
27. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I., Torres D. M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. N 1. P. 124–131.
28. Wong V. W., Vergniol J., Wong G. L., Foucher J. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. N 2. P. 454–462.
29. Wong V. W., Wong G. L., Choi P. C., Chan A. W. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years // *Gut*. 2010. Vol. 59. N 7. P. 969–974. ■

Библиографическая ссылка:

Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В., Кейян В. А. и др. Сахарный диабет и новый взгляд на проблему: от стеатоза к фиброзу печени // *Доктор.Ру*. 2016. № 10 (127). С. 16–22.

Капсульная эндоскопия как скрининговая методика обследования желудочно-кишечного тракта в амбулаторных условиях. Модель референс-центров

П. Л. Щербаков

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Цель статьи: показать значение видеокапсульной эндоскопии как высокоинформативного диагностического метода изучения состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Метод видеокапсульной эндоскопии позволяет, обеспечивая высокое качество жизни, проводить визуальный осмотр всех отделов ЖКТ с последующим анализом полученных данных. Выполнение анализа и выдача результатов исследования могут быть отсроченными и (или) удаленными от пациента и проводиться в референс-центрах, в то время как само исследование возможно в любом медицинском учреждении (стационар, поликлиника, фельдшерско-акушерский пункт и пр.).

Заключение. Оценка состояния слизистой оболочки ЖКТ с помощью капсульной видеоэндоскопии является высокоинформативным и технически достаточно простым исследованием, позволяющим сохранять высокое качество жизни пациентов. Проведение такого исследования возможно в любом месте независимо от удаленности от экспертных центров по расшифровке полученных данных.

Ключевые слова: видеокапсула, слизистая оболочка, желудочно-кишечный тракт, референс-центр.

Capsule Endoscopy as Screening Method for Examining Gastrointestinal Tract in Outpatient Settings: Model of Reference Centers

P. L. Shcherbakov

Federal Research and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Purpose of the Paper: To show the value of video capsule endoscopy as a highly informative method for examining gastrointestinal (GI) mucosa.

Key Points: Video capsule endoscopy allows visual examination of the entire GI tract with subsequent data analysis, while ensuring the high quality of life. The analysis and the interpretation of the results may be delayed and/or remote from the patient and may take place in reference centers. The examination itself is possible in any medical facility (hospital, outpatient clinic, rural health post, etc.).

Conclusion: The evaluation of GI mucosa by video capsule endoscopy is highly informative and relatively simple from the technical point of view; it also ensures the high quality of life. This examination can be done in any place, irrespective of its remoteness from expert centers that interpret the obtained data.

Keywords: video capsule, mucosa, gastrointestinal tract, reference center.

С момента своего появления до настоящего времени эндоскопическая капсула непрерывно совершенствовалась, накапливался опыт ее применения в клинической практике. На сегодняшний день видеокапсульная эндоскопия является единственным неинвазивным и высокоинформативным методом исследования ЖКТ, преимущественно тонкой кишки. Она позволяет выявить патологические изменения, локализованные в любом отделе кишечника [3].

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

В нескольких крупных эндоскопических центрах России накоплен многолетний опыт по ведению пациентов с патологией тонкой кишки и разработаны рекомендации по применению у таких больных видеокапсульной энтероскопии [1].

Показания к использованию капсульной энтероскопии. Поводом для выполнения капсульной энтероскопии является любое подозрение на органическое заболевание тонкой кишки, наиболее частыми показаниями к назначению исследования служат:

1) скрытое желудочно-кишечное кровотечение;

2) подозрение на болезнь Крона с поражением тонкой кишки;

3) подозрение на опухоль тонкой кишки и наблюдение за больными с наследственными синдромами полипозов;

4) клиническое подозрение на синдром мальабсорбции, обусловленный органическим поражением тонкой кишки (например, целиакией), а также синдром мальабсорбции, не поддающийся лечению.

Противопоказаниями к выполнению капсульной энтероскопии являются:

1) клиническая картина и (или) результаты предварительного обследования, свидетельствующие о наличии кишечной непроходимости, стриктур и свищей тонкой кишки;

2) наличие у пациента электрокардиостимулятора или другого имплантированного электромедицинского устройства;

3) нарушение глотания;

4) беременность;

5) планируемая МРТ.

Щербаков Петр Леонидович — д. м. н., профессор, руководитель стационара ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а. E-mail: petersh@rcpct.org

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

В 2015 г. в журнале *Endoscopy* были опубликованы рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (англ. European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE) по применению видеокапсульной и баллонно-ассистированной эндоскопии в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки [10].

1. Видеокапсульная эндоскопия является основным обследованием при скрытом источнике желудочно-кишечного кровотечения (англ. *obscure gastrointestinal bleeding*), особенно после «отрицательных» гастроскопии и колоноскопии.

2. Проведение видеокапсульной эндоскопии показано пациентам с явной клиникой желудочно-кишечного кровотечения, но с неустановленным источником (англ. *overt obscure*), с целью улучшения диагностики исследование желательно выполнять в первые 14 дней.

3. Повторная рутинная эндоскопия перед проведением видеокапсульной эндоскопии не рекомендована. Однако такое исследование возможно, вопрос о его целесообразности решается в каждом случае индивидуально.

4. У пациентов с положительными результатами видеокапсульной энтероскопии рекомендовано выполнение баллонно-ассистированной энтероскопии с целью подтверждения и возможного лечения патологических изменений, обнаруженных при капсульной энтероскопии.

5. В качестве первой линии обследования пациентов с подозрением на болезнь Крона рекомендована илеоколоноскопия. При ее отрицательных результатах и при условии отсутствия обструктивных симптомов и стенозов таким пациентам показано проведение с диагностической целью видеокапсульной энтероскопии.

У пациентов с обструктивными симптомами стандартная видеокапсульная энтероскопия для изучения проходимости тонкой кишки не рекомендуется. При наличии обструктивных симптомов и/или известном стенозе в первую очередь должна быть выполнена магнитно-резонансная энтерография или КТ.

6. Пациентам с болезнью Крона, установленной по результатам илеоколоноскопии, в первую очередь рекомендовано проведение магнитно-резонансной энтерографии для оценки локализации изменений, а также определения наличия стриктур и экстрапросветных проявлений.

7. При подозрении на целиакию капсульная эндоскопия допустима только у пациентов, которые не хотят или не в состоянии пройти рутинные эндоскопические обследования.

ОСЛОЖНЕНИЯ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

Единственным осложнением, связанным с проведением капсульной эндоскопии, является задержка капсулы, которая происходит в 1–2% исследований. Обструкция капсулой просвета кишки в зоне стеноза бывает в 0,75% случаев [2]. Истинной задержкой считается нахождение капсулы в ЖКТ пациента более двух недель [2]. Риск задержки капсулы зависит от показаний к проведению исследования. При обследовании пациентов с кровотечением из неустановленного источника частота этого осложнения составляет 1,5%; при обследовании пациентов с диагностированной болезнью Крона — 5,0%, а с подозрением на болезнь Крона — 1,4%; при опухолях тонкой кишки — 10–25%; при обследовании здоровых лиц — 0% [4–9, 11, 12].

Для определения риска задержки капсулы перед исследованием необходимо тщательно собирать анамнез: выяснять

наличие жалоб, характерных для кишечной непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота), а также госпитализаций по поводу кишечной непроходимости. Дополнительные методы исследования (пассаж бария по тонкой кишке, МРТ с контрастированием, КТ) не позволяют в 100% случаев определить возможность задержки капсулы.

В случае возникновения задержки капсулы и развития симптомов кишечной непроходимости в зависимости от конкретной клинической ситуации и материальной обеспеченности должна быть предпринята одна из следующих мер:

- медикаментозная терапия: НПВС, инфликсимаб и другие противовоспалительные препараты (особенно при болезни Крона);
- баллонно-ассистированная энтероскопия с извлечением капсулы;
- хирургическая операция.

ОБЗОР ВИДЕОКАПСУЛ

В настоящее время ESGE рекомендованы к использованию пять видеокапсульных систем:

- PillCam (Medtronic, США — Израиль — Ирландия);
- EndoCapsule (Olympus, Япония);
- CapsoCam (CapsoVision, США);
- MiroCam (IntroMedic, Корея);
- OMOM (Jinshan Science and Technology, Китай).

Видеокапсульные эндоскопические системы состоят из трех основных компонентов: эндоскопической капсулы, записывающего устройства с системой настроек и персонального компьютера с программным обеспечением для просмотра и интерпретации изображений. В большинстве случаев видеоэндоскопические капсульные системы позволяют просматривать получаемые изображения в режиме реального времени в течение всего исследования. Исключением является беспроводная система компании CapsoVision (США): она не генерирует и не передает сигналы, все получаемые изображения сохраняются на микрочипе, встроенном в капсулу CapsoCam [10]. Характеристики капсул представлены в *таблице*.

Эндоскопическая система OMOM. Капсульная эндоскопия постоянно совершенствуется в направлениях увеличения площади обзора слизистой оболочки, улучшения качества получаемых изображений, увеличения времени работы аккумулятора, модернизации программного обеспечения, а также повышения комфорта пациента во время исследования.

Капсульные системы OMOM (*рис. 1*) представляют собой одни из самых маленьких устройств, позволяющих оценивать состояние ЖКТ, при этом они достаточно качественны. В настоящее время существуют два поколения этих систем — OMOM-1 и OMOM-2. В первом случае система капсульной эндоскопии снабжена элегантным жилетом, на котором закреплены антенны, воспринимающие данные, передаваемые видеокапсулой. Предварительная подготовка состоит только в очистке кишечника, которая проводится при любом типе капсул. В отличие от других систем, при использовании капсул OMOM пациенту не надо раздеваться и приклеивать электроды, так как жилет с воспринимающими антеннами надевается непосредственно на одежду.

В следующем поколении капсул OMOM разработчики упразднили и сам жилет, заменив его элегантным поясом (в настоящее время такой пояс появился и у других производителей). Как и жилет, пояс надевается поверх одежды и не вызывает каких-либо неприятных ощущений.

Технические характеристики видеокапсульных систем

Капсула	Размер, мм	Количество камер	Освещение, число диодов	Угол обзора, градусы	Продолжительность работы, часы	Скорость съемки, кадры/с	Просмотр в режиме реального времени	Передача информации
PillCam	11 × 26	1	6	156	8	2	да	радиочастота
OMOM 1	12,5 × 25,4	1	6	140	10	2 ± 1	да	радиочастота
OMOM 2	11 × 25,4	1	6	157	14	3 ± 1	да	радиочастота
EndoCapsule	11 × 26	1	6	145	9	2	да	радиочастота
MiroCam	11 × 24	1	6	150	> 11	3	да	технология «коммуникации через тело человека»
CapsoCam	11 × 31	4	16	360	> 15	первые 2 часа — 20, затем 12	нет	беспроводная система (не генерирует и не передает радиочастотные сигналы)

Видеокапсулы OMOM второго поколения являются в настоящее время самыми маленькими капсулами из всех существующих. Несмотря на это, по своим характеристикам они ни в чем не уступают, а по некоторым показателям — превосходят аналоги. Причем чувствительность антенн позволяет отслеживать капсулу от момента проглатывания до выхода из организма, благодаря чему при адекватной подготовке вполне возможно осматривать весь ЖКТ. На *рис. 2–6* продемонстрированы верхние и нижние отде-

лы ЖКТ (пищевод, желудок, ободочная кишка), доступные для оценки состояния этой капсулой. Но, конечно, наибольшую ценность использование капсулы представляет при изучении состояния тонкой кишки, особенно при диагностике опухолей, воспалительных очагов, источников кровотечения, паразитов (*рис. 7–11*).

Необходимо отметить, что система OMOM является наиболее бюджетной, это дает ей неоспоримое преимущество в популяризации метода капсульной эндоскопии. В данной

системе имеются возможности отсечения повторяющихся кадров, поиска кровотечений, панорамного просмотра всех изображений. И, несмотря на некоторые технические недостатки, более низкое качество изображения, чем у лидера капсульной эндоскопии — PillCam, капсульная эндоскопия ОМОН прочно занимает свою нишу в спектре энтероскопических беспроводных методов диагностики.

УДАЛЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИДЕОКАПСУЛ

В настоящее время применение видеокапсульной эндоскопии имеет ряд ограничений в связи с необходимостью в специалистах экспертного класса, которые могли

бы правильно интерпретировать получаемые результаты. Расшифровка одного исследования занимает от 1 до 4 часов и является скрупулезным процессом, требующим постоянного повышенного внимания, усидчивости и опыта.

В клинике Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России накоплен опыт удаленного проведения видеокапсульной эндоскопии. При этом сам процесс исследования может происходить в любом удаленном медицинском учреждении, в офисном кабинете (для применения капсулы не требуется санитарных условий процедурного кабинета). Подключить и активизировать систему, выдать капсулу пациенту и затем произвести запись с рекордера на носитель может

Рис. 1. Интерфейс системы ОМОН. Фото автора



Рис. 2. Кардиальный сфинктер, эзофагит. Фото автора



Рис. 3. Слизистая оболочка желудка, атрофические изменения. Фото автора



Рис. 4. Просвет ободочной кишки. Фото автора



Рис. 5. Сигмовидная кишка. Фото автора



Рис. 6. Ампула прямой кишки. Фото автора



любой медицинский сотрудник со средним или высшим образованием. Файлы с записанными программами через Интернет или на любых электронных носителях доставляются в референс-центр, где специалисты, имеющие опыт интерпретации видеокапсульных исследований, проводят расшифровку полученных данных. Результаты исследования передаются в место первичного проведения с использованием глобальной сети, что значительно экономит расходы на курьерскую службу.

Таким образом, используя систему референс-центров и отдельных точек проведения капсульного исследования, осмотреть ЖКТ и получить полную информацию о состоянии слизистой оболочки в настоящее время можно в любой точке мира — на Северном полюсе, вершине Эвереста или в отдаленном сельском фельдшерско-акушерском пункте. Оперативно получив полную информацию о состоянии кишечника и других отделов ЖКТ, можно значительно сократить время до оказания квалифицированной медицинской помощи больным.

Модель референс-центров существует уже более 10 лет на базе Научного центра здоровья детей РАН, Московского клинического научного центра, Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России. К сожалению, высокая стоимость оборудования и одноразовых капсул (пусть даже и описанного в данной статье бюджетного варианта — ОМОН) не позволяют применять этот высокоинформативный метод диагностики в широких масштабах. По опыту большинства экономически

развитых европейских стран, говорить о широком внедрении этой методики в клиническую практику можно будет только после включения капсульной эндоскопии в систему страховой медицины (ОМС или ДМС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Видеокапсульная эндоскопия является высокоинформативным методом оценки состояния слизистой оболочки кишечника, который обладает рядом преимуществ перед традиционной эндоскопией. Это исследование возможно проводить там, где поблизости от пациента нет специалиста, способного оценить и интерпретировать полученные данные; при дистанционной расшифровке пациенты могут получить высококвалифицированную удаленную консуль-

Рис. 7. Нормальные ворсинки тонкой кишки.

Фото автора

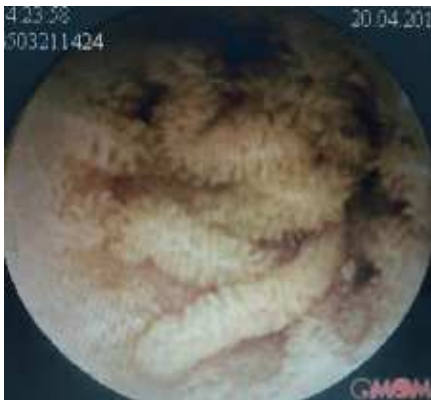


Рис. 8. Токсокара (собачья аскарида) в просвете тонкой кишки (в нижней части снимка на 18–19 часов). Фото автора



Рис. 9. Аскариды в просвете кишки. Фото автора



Рис. 10. Язва глубоких отделов тонкой кишки.

Фото автора

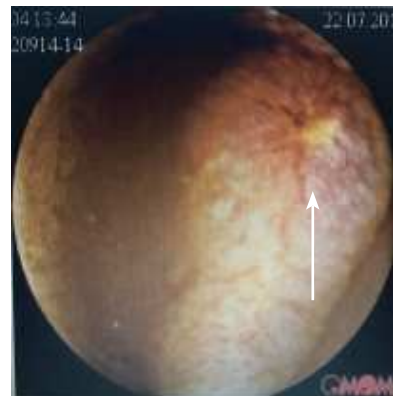


Рис. 11. Кровотечение тонкой кишки. Фото автора



тацию. Кроме того, в настоящее время видеокапсульную эндоскопию с успехом можно использовать как первичную

скрининговую процедуру для оценки состояния пищеварительной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капсульная и баллонно-ассистированная энтероскопия в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки: методическое пособие / Сост. Е. В. Иванова, Е. Д. Федоров. М., 2014. 48 с.
2. Щербаков П. Л. Видеокапсульная эндоскопия: история развития и практическое применение // *Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология*. 2010. № 2. С. 68–73.
3. Щербаков П. Л. Этапы и перспективы развития эндоскопии желудочно-кишечного тракта // *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2012. Т. 91. № 3. С. 120–125.
4. Friedrich K., Gehrke S., Stremmel W., Sieg A. First clinical trial of a newly developed capsule endoscope with panoramic side view for small bowel: a pilot study // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 28. N 9. P. 1496–1501.
5. Herrerias J. M., Leighton J. A., Costamagna G., Infantolino A. et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy // *Gastrointest. Endosc*. 2008. Vol. 67. N 6. P. 902–909.
6. Kong H., Kim Y. S., Hyun J. J., Cho Y. J. et al. Limited ability of capsule endoscopy to detect normally positioned duodenal papilla // *Gastrointest. Endosc*. 2006. Vol. 64. N 4. P. 538–541.
7. Koulaouzidis A., Vitagliano P., Tosetti G., Pastorelli L. et al. The new 360° panoramic-viewing capsule endoscopy system: results of the first multicenter observational study // *Gastrointest. Endosc*. 2015. Vol. 81. Iss. 5 (Suppl.).
8. Nakamura M., Ohmiya N., Shirai O., Takenaka H. et al. Advance of video capsule endoscopy and the detection of anatomic landmarks // *Hepatogastroenterology*. 2009. Vol. 56. N 96. P. 1600–1605.
9. Park S., Chun H. J., Keum B., Seo Y. S. et al. Capsule Endoscopy to Detect Normally Positioned Duodenal Papilla: Performance Comparison of SB and SB2 // *Gastroenterol. Res. Pract*. 2012. 2012: 202935.
10. Pennazio M., Spada C., Eliakim R., Keuche M. et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of smallbowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline // *Endoscopy*. 2015. Vol. 47. P. 352–376.
11. Pioche M., Vanbiervliet G., Jacob P., Duburque C. et al.; French Society of Digestive Endoscopy (SFED). Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems inpatients with obscure digestive bleeding // *Endoscopy*. 2014. Vol. 46. N 6. P. 479–484.
12. Saurin J. C., Delvaux M., Gaudin J. L., Fassler I. et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy // *Endoscopy*. 2003. Vol. 35. N 7. P. 576–584. ■

Библиографическая ссылка:

Щербаков П. Л. Капсульная эндоскопия как скрининговая методика обследования желудочно-кишечного тракта в амбулаторных условиях. Модель референс-центров // *Доктор.Ру*. 2016. № 10 (127). С. 23–28.

Содержание факторов роста в ткани плоскоклеточного рака пищевода: гендерные различия

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Е. Н. Колесников, Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова, Ю. А. Погорелова

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

Цель исследования: изучение уровней факторов роста в тканях плоскоклеточного рака пищевода (ППП), его перифокальной зоны (ПЗ) и в ткани по линии резекции (ЛР) у мужчин и женщин.

Дизайн: сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. Посредством иммуноферментного анализа исследованы ткани, полученные от 32 больных ППП: 21 мужчины и 11 женщин (возраст: от 38 до 74 лет, все женщины в менопаузе; II стадия опухолевого процесса: G2, pTNM). Изучено содержание факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-A, VEGF-C) и их рецепторов, эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста (TGF- β_1), инсулиноподобных факторов роста (IGF-1, IGF-2).

Результаты. В ткани по ЛР у мужчин сравнительно с женщинами установлено достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание всех изученных факторов роста, кроме VEGF-C и IGF-2. В ткани опухоли у мужчин содержание VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C было на порядок больше, чем у женщин, и выше была концентрация TGF- β_1 (во всех случаях $p < 0,05$); уровни VEGF-R3, EGF, IGF у мужчин и женщин не различались. Ткань ПЗ у мужчин содержала достоверно ($p < 0,05$) большие количества VEGF-R1, TGF- β_1 , IGF-1; уровни VEGF-A, VEGF-R3, EGF, IGF-2 у мужчин и женщин были сходны, а показатель VEGF-C у мужчин оказался в несколько раз ниже, чем у женщин.

Заключение. Гендерные различия в содержании факторов роста и рецепторов VEGF у больных ППП проявляются в основном по ЛР опухоли. Количественные изменения в ткани ППП синхронны, однонаправлены и зависят от исходных значений в области ЛР. В отличие от мужчин, у женщин уровни большинства показателей в ткани ПЗ опухоли достоверно выше, чем в области ЛР, и не имеют достоверных отличий от значений в ткани ППП.

Ключевые слова: факторы роста, гендерные различия, плоскоклеточный рак пищевода.

Levels of Growth Factors in Tissues of Esophageal Squamous-Cell Carcinoma: Gender Differences

O. I. Kit, E. M. Frantsiants, E. N. Kolesnikov, N. D. Cheryarina, L. S. Kozlova, Yu. A. Pogorelova

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

Study Objective: To study the levels of growth factors in tissues of esophageal squamous-cell carcinoma (ESCC), its peritumoral area (PA) and surgical margins in men and women.

Study Design: This was a prospective comparative study.

Materials and Methods: Tissues collected from 32 patients with stage II ESCC (G2, pTNM) — 21 men and 11 women (all women were menopausal), aged from 38 to 74 — were examined by enzyme immunoassay. The following factors were measured: vascular endothelial growth factors (VEGF-A and VEGF-C) and their receptors, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF- β_1), and insulin-like growth factors (IGF-1 and IGF-2).

Study Results: Compared to women, men had significantly higher ($p < 0.05$) levels of all studied growth factors in surgical margins, except for VEGF-C and IGF-2. In men, VEGF-A, VEGF-R1, and VEGF-C levels in tumor tissues were almost 10-fold higher than in women; TGF- β_1 levels were also higher ($p < 0.05$ for all comparisons). VEGF-R3, EGF, and IGF levels in men and women did not differ. PA levels of VEGF-R1, TGF- β_1 , and IGF-1 were significantly higher in men than in women ($p < 0.05$); PA levels of VEGF-A, VEGF-R3, EGF, and IGF-2 were similar in men and women, and VEGF-C levels in men were several times lower than in women.

Conclusion: In patients with ESCC, gender differences in the levels of growth factors and VEGF receptors are mainly seen in surgical margins. Quantitative changes in the levels of these factors in ESCC tissues are in-sync, unidirectional, and dependent on their baseline levels in surgical margins. Unlike in men, in women, PA levels of most of these factors significantly exceed their levels in surgical margins, but do not differ significantly from their levels in ESCC tissues.

Keywords: growth factors, gender differences, esophageal squamous-cell carcinoma.

Гендерные различия в распространенности рака различных отделов ЖКТ хорошо известны. При одних заболеваниях доминируют женщины (желчнокаменная болезнь и первичный билиарный цирроз), при других — мужчины (пищевод Барретта и рак толстой кишки) [15, 21, 26]. Во всем мире рак пищевода у мужчин наблюдается в 3–4 раза

чаще, чем у женщин [12], этот гендерный уклон сопровождается мужским доминированием в основных группах риска: среди курящих и потребляющих алкоголь [17]. Причины увеличения частоты рака пищевода у мужчин не изучены в деталях, но некоторые исследователи связывают его с половыми гормонами как факторами риска [14]. В ткани

Кит Олег Иванович — д. м. н., профессор, директор ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gorpon@yandex.ru

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

Колесников Евгений Николаевич — к. м. н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gorpon@yandex.ru

Погорелова Юлия Александровна — к. б. н., научный сотрудник ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gorpon@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории «Изучение патогенеза злокачественных опухолей» ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gorpon@yandex.ru

Черярина Наталья Дмитриевна — врач-лаборант ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gorpon@yandex.ru

рака пищевода обнаружены также андрогенные рецепторы [3, 19, 25]. Показано, что в развитии аденокарциномы пищевода значимую роль играют эстрогенные рецепторы [24, 28]. У пациентов с пищеводом Барретта определены высокие уровни циркулирующего тестостерона и дигидротестостерона [6]. Несмотря на простоту функций пищевода, гендерные различия существуют и при нормальном функционировании органа, и при его болезни. Некоторые компоненты функций пищевода зависят от половой принадлежности, и это необходимо учитывать при интерпретации результатов функционального тестирования. При заболеваниях пищевода, в частности в случаях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта, рака пищевода, существуют половые и гендерные различия в патофизиологии и реакции на лечение [23].

Во многих исследованиях доказано, что эстрогены обладают ангиогенным эффектом [5]. A. R. Gagliardi и соавт. описали антиангиогенное действие антиэстрогенов, вызванное непосредственным ингибированием как фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor — VEGF) типа A, так и основного фактора роста фибробластов (англ. fibroblast growth factor — FGF) [9]. Интерес вызывают исследования системы факторов роста, обуславливающих активацию неоангиогенеза при раке различной локализации. Особое значение имеют VEGF, FGF и трансформирующие факторы роста (англ. transforming growth factor — TGF) альфа и бета, которые известны как факторы запуска ангиогенеза [8].

Факторы роста являются основными переносчиками митогенного сигнала, осуществляют контроль клеточного роста, дифференцировки и регулируют такие функциональные состояния гладких мышечных клеток, как секреция компонентов экстрацеллюлярного матрикса, сократительная активность ткани, экспрессия различных рецепторов, межклеточные контакты, а также ангио- и лимфангиогенез [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней некоторых факторов роста в тканях плоскоклеточного рака пищевода (ППП), его перифокальной зоны (ПЗ) и в ткани по линии резекции (ЛР) у мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 2014–2015 гг. на базе торакоабдоминального отдела ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (руководитель — д. м. н., профессор О. И. Кит). Дизайн был одобрен этическим комитетом института. Получено информированное добровольное согласие всех больных на участие в исследовании.

Изучали образцы тканей, взятых от 32 больных ППП, поступивших на оперативное лечение: 21 мужчины и 11 женщин. Возраст мужчин составлял от 38 до 74 лет ($62,3 \pm 5,8$ года), женщин — от 53 до 74 лет ($66,7 \pm 5,9$ года); все женщины были в менопаузе в течение 3–5 лет. У 30 из 32 больных признаков ожирения не обнаружено.

Все пациенты имели II стадию опухолевого процесса (G2, pTNM). Метастазы в лимфатические узлы были только у 46,7% мужчин. Гистологический контроль осуществляли во всех случаях. В ходе операции производили удаление злокачественных образований пищевода с последующим биохимическим исследованием образцов тканей: опухоли, ее ПЗ, а также ЛР в 3–5 см от края опухолевой ткани.

В 10%-ных цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1%-ный Твин-20 и 1%-ный раствор бычьего сывороточного альбумина, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем

определяли уровни VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (Bender MedSystems, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (Bender MedSystems, Австрия), а также эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor — EGF) (Biosource, США), инсулиноподобных факторов роста (англ. insulin-like growth factor — IGF) 1 и 2 (Mediagnost, США), TGF- β_1 (Bender MedSystems, Австрия).

Статистика: пакет программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные таблиц представляли в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Различия оценивали по Т-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляции между параметрами анализировали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона (r), достоверность констатировали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при изучении содержания факторов роста в тканях у мужчин и женщин при ППП, показаны в *таблице*.

В первую очередь были определены уровни факторов роста в ткани по ЛР, т. е. условно интактной ткани. Такое исследование может дать информацию о фоне, на котором развивается и растет злокачественная опухоль.

Установлено, что уровни VEGF-A и VEGF-R1 в ткани по ЛР у мужчин выше, чем у женщин, в 1,4 и 3,0 раза соответственно, а соотношение VEGF-A/VEGF-R1, характеризующее уровень свободного VEGF-A, в ткани по ЛР у мужчин, напротив, было в 2,1 раза ниже ($p < 0,05$ во всех случаях, см. *табл.*). Содержание VEGF-C в ткани по ЛР у мужчин было в 2,0 раза ниже, чем в соответствующих образцах у женщин, а уровень VEGF-R3 — в 1,2 раза выше, и поэтому соотношение VEGF-C/VEGF-R3 оказалось в 2,5 раза выше в ткани по ЛР у женщин ($p < 0,05$ во всех случаях).

Уровни EGF, TGF- β_1 и IGF-1 в ткани по ЛР у мужчин в 2,3; 1,7 и 1,6 раза соответственно превосходили показатели у женщин ($p < 0,05$ во всех случаях), и только значения IGF-2 не имели достоверных различий.

В ткани опухоли у мужчин уровни VEGF-A и VEGF-R1 превышали показатели у женщин в 7,3 и 9,8 раза соответственно, а соотношение VEGF-A/VEGF-R1 оказалось в 1,3 раза выше у женщин ($p < 0,05$ во всех случаях, см. *табл.*). В этой же ткани содержание VEGF-C у мужчин превосходило аналогичный показатель у женщин в 1,6 раза ($p < 0,05$), значения VEGF-R3 не имели достоверных различий и, соответственно, соотношение VEGF-C/VEGF-R3 у мужчин было в 1,5 раза выше ($p < 0,05$). Показатели EGF, IGF-1, IGF-2 у мужчин и женщин достоверно не различались. Уровень TGF- β_1 в ткани опухоли у мужчин был выше, чем у женщин, в 1,4 раза ($p < 0,05$).

В ткани ПЗ опухоли у мужчин достоверные ($p < 0,05$) различия с женщинами обнаружены по показателям VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-C/VEGF-R3, TGF- β_1 и IGF-1 (см. *табл.*). Причем выше, чем у женщин, были уровни VEGF-R1 (в 2,1 раза), TGF- β_1 (в 1,4 раза) и IGF-1 (в 1,5 раза), а ниже — значения VEGF-A/VEGF-R1 (в 2,2 раза), VEGF-C (в 3,4 раза) и VEGF-C/VEGF-R3 (в 3,5 раза). Содержание VEGF-A, EGF и IGF-2 не имело достоверных отличий от аналогичных показателей у женщин.

Далее было изучено изменение содержания факторов роста в тканях от ЛР до опухоли, включая ее ПЗ, отдельно для мужчин и женщин.

У мужчин в ткани опухоли уровни VEGF-A и VEGF-R1 превосходили показатели в ткани по ЛР в 9,8 и 4,0 раза соответственно, а соотношение VEGF-A/VEGF-R1 — в 2,4 раза (см. *табл.*).

Показатели факторов роста в тканях у мужчин и женщин при плоскоклеточном раке пищевода

Показатели	Исследуемая ткань					
	мужчины			женщины		
	опухоль	перифокальная зона	линия резекции	опухоль	перифокальная зона	линия резекции
VEGF-A, пг/г тк.	1902,8 ± 163,8*	259,5 ± 24,3*	194,1 ± 18,6	260,6 ± 23,5*, **	268,7 ± 27,1*	135,8 ± 14,2**
VEGF-R1, нг/г тк.	78,1 ± 6,9*	17,5 ± 1,8	19,3 ± 2,0	8,0 ± 0,7*, **	8,4 ± 0,9*, **	6,5 ± 0,7**
VEGF-A/VEGF-R1	24,3 ± 2,1*	14,8 ± 1,5*	10,1 ± 0,8	32,5 ± 2,9*, **	31,9 ± 2,8*, **	20,8 ± 1,6**
VEGF-C, нг/г тк.	11,5 ± 1,2*	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,2	7,3 ± 0,8*, **	6,7 ± 0,7*, **	3,6 ± 0,4**
VEGF-R3, нг/г тк.	9,6 ± 0,7*	8,2 ± 0,7	8,1 ± 0,6	9,1 ± 0,8*	9,2 ± 0,9*	6,8 ± 0,5**
VEGF-C/VEGF-R3	1,2 ± 0,1*	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,04	0,8 ± 0,08*, **	0,7 ± 0,06*, **	0,5 ± 0,05**
EGF, пг/г тк.	229,1 ± 23,7*	151,3 ± 14,6	168,7 ± 17,4	219,4 ± 30,3*	172,8 ± 16,8*	73,7 ± 7,9**
TGF-β ₁ , пг/г тк.	3679,9 ± 321,8*	2019,3 ± 176,3	2075,6 ± 194,1	2615,6 ± 215,7*, **	1424,2 ± 138,3**	1190,1 ± 121,4**
IGF-1, нг/г тк.	10,2 ± 1,1*	23,4 ± 1,9	20,9 ± 2,1	9,7 ± 0,8*	15,5 ± 1,4**	13,4 ± 1,2**
IGF-2, нг/г тк.	7,2 ± 0,7*	14,4 ± 1,3	14,8 ± 1,3	6,3 ± 0,6*	15,2 ± 1,5	15,4 ± 1,6

Примечания.

1. EGF — эпидермальный фактор роста; IGF-1, -2 — инсулиноподобные факторы роста 1, 2; TGF-β₁ — трансформирующий фактор роста бета 1; VEGF-A, -C — факторы роста эндотелия сосудов типов A, C; VEGF-R1, -R3 — рецепторы VEGF-A, -C.

2. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия (p < 0,05): (*) — с условно интактной тканью по линии резекции; (***) — с соответствующей тканью мужчин.

Содержание VEGF-C и VEGF-R3 в ткани опухоли было повышено в 6,4 и 1,2 раза соответственно, а показатель VEGF-C/VEGF-R3 — в 6,0 раза. Уровни EGF и TGF-β₁ в ткани опухоли превышали значения в ткани по ЛР в 1,4 и 1,8 раза соответственно, а содержание IGF-1 и IGF-2, напротив, оказалось в среднем вдвое ниже (p < 0,05 для всех изучаемых показателей).

Уровень VEGF-A и соотношение VEGF-A/VEGF-R1 в ПЗ опухоли у мужчин были увеличены относительно таковых в ткани по ЛР в 1,3 и 1,5 раза соответственно, но оставались ниже, чем в ткани опухоли, в 7,3 и 1,6 раза (p < 0,05 во всех случаях). Остальные исследуемые показатели в ПЗ опухоли у мужчин не имели достоверных отличий от показателей в ткани по ЛР.

У женщин уровни VEGF-A и VEGF-R1 в ткани опухоли в сравнении с показателями в ткани по ЛР были выше в 1,9 и 1,2 раза соответственно, а соотношение VEGF-A/VEGF-R1 — в 1,6 раза (см. табл.). Значения VEGF-C, VEGF-R3 и показатель VEGF-C/VEGF-R3 превосходили таковые в ткани по ЛР в 2,0; 1,3 и 1,6 раза соответственно. Уровни EGF и TGF-β₁ были выше в 3,0 и 2,2 раза соответственно. Так же как у мужчин, содержание IGF-1 и IGF-2 в ткани опухоли у женщин оказалось ниже, чем в ткани по ЛР, — в 1,4 и 2,4 раза соответственно (p < 0,05 для всех изучаемых показателей).

В ткани ПЗ опухоли у женщин, в отличие от соответствующей ткани у мужчин, многие показатели достоверно отличались от таковых в ткани по ЛР и не имели достоверных отличий от значений в ткани опухоли. В их число входили факторы ангиогенеза (VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-A/VEGF-R1), лимфангиогенеза (VEGF-C, VEGF-R3, VEGF-C/VEGF-R3) и эпидермальный фактор роста (EGF). Содержание TGF-β₁, IGF-1 и IGF-2 в ткани ПЗ опухоли и в ткани по ЛР у женщин достоверно не различалось.

Таким образом, выявлены различия в уровнях факторов роста в условно нормальной и злокачественной тканях пищевода у мужчин и женщин. Прежде всего, обращают на себя внимание результаты исследования условно интактной ткани по ЛР. Очевидно, что в непораженной ткани пищевода у мужчин уровни большинства изученных факторов роста и их рецепторов выше, чем у женщин; исключение составило

только содержание VEGF-C и IGF-2. Можно предположить, что этот факт связан с разной насыщенностью тканей половыми гормонами — андрогенами и эстрогенами — у мужчин и женщин. Для VEGF-A, VEGF-R1, TGF-β₁ отмеченная закономерность сохраняется и в ткани опухоли.

Представляют интерес факторы роста эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов — VEGF-A, VEGF-C. В ткани пищевода по ЛР у мужчин уровни VEGF-A и VEGF-R1 выше, чем в такой же ткани у женщин. Известно, что для всех членов VEGF-семейства характерна специализация связывания со своими рецепторами. VEGF-A взаимодействует с VEGF-R1 и VEGF-R2. Несмотря на то что VEGF-R1 взаимодействует с VEGF-A с наивысшей аффинностью, предполагают, что этот рецептор функционирует главным образом в качестве ловушки, связывая VEGF и тем самым ингибируя VEGF-опосредованную сигнализацию. Предполагают также, что таким образом происходит регуляция взаимодействия VEGF с VEGF-R2, который считают главным рецептором сигнального пути VEGF [8]. Учитывая изложенное, а также величину соотношения VEGF-A/VEGF-R1, определенную в непораженной ткани пищевода, можно говорить о том, что взаимодействие VEGF с VEGF-R2 выше именно у женщин и нарастает в тканях ПЗ и самой опухоли. Связывание VEGF с VEGF-R2 приводит к димеризации и аутофосфорилированию каталитического домена рецептора, запускающего сигнальный путь Akt — главный сигнальный путь выживания клеток. В результате запускаются экспрессия антиапоптотических белков, активация циклинов и циклинзависимых протеинкиназ, что обуславливает выход эндотелиоцитов из G0-фазы и вступление в клеточный цикл; происходит активация интегринов, стимулирующих клеточную адгезию, миграцию и рост эндотелиальных клеток [10].

Имеются исследования, показывающие, что экспрессия VEGF в тканях ПРП с глубокой инфильтрацией значительно выше, чем в тканях только с поверхностной инфильтрацией, а экспрессия VEGF в злокачественных тканях существенно повышается при наличии метастазов в лимфатические узлы

[30]. Метастазы в лимфатические узлы были обнаружены только у 46,7% мужчин. При сравнительном изучении уровней VEGF-A, VEGF-R1 и соотношения VEGF-A/VEGF-R1 в ткани опухоли у мужчин с метастазами в лимфатические узлы и без таковых оказалось, что содержание VEGF-A в ткани опухоли у больных с метастазами в 3,2 раза выше, чем у больных без метастазов ($3165,2 \pm 411,9$ против $990,7 \pm 75,2$ пг/г тк., $p < 0,05$). Уровни VEGF-R1 не имели достоверных различий, поэтому показатель VEGF-A/VEGF-R1 при метастазах в лимфатические узлы также был в 3,2 раза выше.

VEGF-C связывается с VEGF-R3, запуская лимфангиогенез, в меньшей степени — с VEGF-R2. Известно, что VEGF-C синтезируется в виде пропептида, впоследствии пропептид подвергается протеолизу и происходит его созревание. Короткие незрелые формы связываются с VEGF-R3, а созревшие — с VEGF-R2. Следовательно, соотношение VEGF-C/VEGF-R3 может косвенно указывать на уровень зрелых форм VEGF-C, обеспечивающих плотность лимфатических сосудов [2]. В ткани пищевода по ЛР и в ткани ПЗ опухоли у женщин при ППП соотношение VEGF-C/VEGF-R3 было выше, чем у мужчин ($p < 0,05$), однако в ткани опухоли этот показатель оказался более высоким у мужчин ($p < 0,05$). В ходе сравнительного изучения уровней VEGF-C, VEGF-R3 и соотношения VEGF-C/VEGF-R3 в ткани опухоли у мужчин с метастазами в лимфатические узлы и без таковых обнаружено, что уровень VEGF-C у больных мужчин с метастазами в 1,6 раза выше ($12,6 \pm 1,9$ против $8,1 \pm 1,1$ нг/г тк., $p < 0,05$). Уровни VEGF-R3 не имели достоверных различий, соответственно, соотношение VEGF-C/VEGF-R3 также было выше в 1,5 раза.

Полученные результаты согласуются с данными исследований, которые показали значение повышения уровня VEGF-C в ткани ППП для плохого прогноза и метастазирования в лимфатические узлы [11, 29].

EGF является сильным митогеном для различных клеток эндо-, экто- и мезодермального происхождения. Он регулирует дифференцировку, апоптоз, пролиферацию, подвижность и выживаемость как нормальных, так и опухолевых клеток; рецепторы семейства EGF регулируют ангиогенез. Различия в содержании EGF в интактной ткани у мужчин и женщин в настоящем исследовании, скорее всего, связаны с гендерными особенностями строения пищевода. L. P. Rocha и соавт. при иммуногистохимическом и гистологическом исследовании эпителия пищевода на аутопсийном материале показали, что хотя толщина эпителиального слоя одинакова у больных обоего пола, в образцах ткани, взятых у женщин, имеется больше эпителиальных слоев, клетки которых значительно меньшего размера по сравнению с образцами, взятыми у мужчин [22]. С другой стороны, низкий уровень EGF в ткани по ЛР у женщин может быть маркером более редкой малигнизации органа. Показано, что в эпителии пищевода здоровых женщин в 4 раза больше IgA-, IgG- и IgM-положительных клеток, а также имеется значительно большее количество антигенпредставляющих клеток Лангерганса по сравнению с аналогичной тканью здоровых мужчин, что подтверждает различия защиты слизистых оболочек пищевода у больных разного пола [22]. Известно также, что мужчины более чувствительны к перфузии кислотой при эзофагеальном рефлюксе, чем женщины [20].

Вместе с тем, как показано в нашем исследовании, содержание EGF в тканях опухоли и ее ПЗ не имеет гендерных различий.

Семейство EGF, кроме самого EGF, включает TGF- β . Сигнальный путь TGF- β имеет большое значение для эпите-

лиального гомеостаза и часто тормозится во время прогрессирования ППП. G. F. Le Bras и соавт. показали, что потеря передачи сигналов TGF- β способствует инвазии фибробластов в эпителий [16]. Используя иммортализованные кератиноциты пищевода, авторы продемонстрировали, что лечение ингибиторами TGF- β -сигнализации усиливает инвазию эпителиальных клеток в фибробласты внедряемой матрицы матригель/коллаген I. Это вторжение связано с увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 и EGF-R-лигандов — EGF и TGF- α , изменяет эпителиально-фибробластные взаимодействия, подавляя маркеры активированных фибробластов. Данные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование передачи сигналов TGF- β модулирует множество путей, сочетанное действие которых способствует опухолевой инвазии.

В настоящем исследовании отмечено синхронное изменение содержания TGF- β и EGF. В ткани по ЛР у женщин показатель TGF был ниже, чем у мужчин. В ткани опухоли и у женщин, и у мужчин уровень TGF- β возрастал, как и уровень EGF. Вероятно, TGF- β можно рассматривать как фактор, компенсирующий EGF. Однако существуют исследования, показывающие, что избыточная экспрессия TGF и EGF в пищеводном эпителии и стромальных фибробластах способствует прогрессированию предраковых поражений пищевода через пролиферацию эпителиальных клеток и кровеносных сосудов, а также повышенную регуляцию VEGF [16, 27].

Особое внимание необходимо уделить результатам изучения IGF. Имеются исследования, указывающие на участие оси IGF в прогрессировании рака пищевода. Компоненты оси включают родственные пептиды IGF-1, IGF-2, мРНК-связывающие белки (IGF2BPs) и связывающие белки (IGFBPs), которые регулируют факторы роста посттранскрипционно и постпоступательно, а также рецепторы IGF-1R и IGF-2R [4]. В обзоре M. K. Kashyap указывается, что ось «IGF — IGF-R — IGFBP» задействована в развитии рака органов ЖКТ, в том числе ППП [13]. W. Ma и соавт. [18] выявили более высокую экспрессию IGF-1R в опухолевых тканях ППП по сравнению с соседними нормальными тканями, а также обнаружили, что она связана с прогрессией опухоли. H. Yang и соавт. продемонстрировали связь между генетическими вариантами IGFBP-3 (rs2270628) и риском развития ППП [28]. S. L. Doyle и соавт. показали, что ось «IGF — IGF-R — IGFBP» играет ключевую роль в прогрессировании рака пищевода и представляет собой вероятный механизм, посредством которого висцеральное ожирение воздействует на риск возникновения аденокарциномы и биологию опухоли [7].

Однако мы не обнаружили повышенных уровней IGF-1 и IGF-2 в ткани ППП — напротив, их содержание было снижено как у мужчин, так и у женщин. Более того, при наличии метастазов у мужчин показатели уменьшились: IGF-1 — $15,9 \pm 1,2$ нг/г тк. в опухоли у больных без метастазов и $8,4 \pm 1,1$ нг/г тк. в опухоли у больных с метастазами ($p < 0,05$); IGF-2 — $7,9 \pm 0,8$ и $5,7 \pm 1,0$ нг/г тк. соответственно ($p < 0,05$). Возможно, это было связано с отсутствием ожирения у обследованных больных или с другими особенностями, очевидно, что этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. У мужчин в ткани пищевода, не пораженной раковым процессом (из области ЛР), уровни большинства изученных факторов роста и их рецепторов были выше, чем у женщин. Исключение составили VEGF-C и IGF-2.


2. В ткани ПРП и мужчин, и женщин значения большинства изученных факторов роста были повышены относительно соответствующих показателей области ЛР. Исключение составили IGF-1 и IGF-2.

3. В ткани ПЗ опухоли у мужчин значения всех изученных факторов роста, кроме VEGF-A, были сходны с соответствующими показателями в ткани по ЛР, тогда как у женщин уровни большинства факторов роста в ткани ПЗ не имели достоверных различий с таковыми в ткани опухоли. Исключение составили IGF-1, IGF-2 и TGF- β_1 , содержание которых в ткани ПЗ и области ЛР у женщин достоверно не различалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные гендерные различия в содержании изученных факторов роста и рецепторов VEGF в тканях пищевода в большей степени относятся к их уровням в условно интактной ткани из области линии резекции (ЛР). Количественные их изменения в ткани плоскоклеточного рака пищевода синхронны, однонаправлены и зависят от исходного уровня в ткани по ЛР. Привлекает внимание ткань перифокальной зоны: в отличие от мужчин, большинство показателей у женщин в этой ткани было повышено и не имело достоверных отличий от значений в ткани злокачественной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: изд-во СПбМАПО, 2007. 211 с. URL: 11891_molekulyarnaya-onkologiya-klinicheskie-aspekty.zip (дата обращения — 01.09.2016).
- Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Вестн. РАМН. 2012. Т. 67. № 2. С. 23–33.
- Awan A. K., Iftikhar S. Y., Morris T. M., Clarke P. A. et al. Androgen receptors may act in a paracrine manner to regulate oesophageal adenocarcinoma growth // Eur. J. Surg. Oncol. 2007. Vol. 33. N 5. P. 561–568.
- Brouwer-Visser J., Huang G. S. IGF2 signaling and regulation in cancer // Cytokine Growth Factor Rev. 2015. Vol. 26. N 3. P. 371–377.
- Cohen P. Overview of the IGF-I system // Horm. Res. 2006. Vol. 65. Suppl. 1. P. S3–8.
- Cook M. B., Wood S. N., Cash B. D., Young P. et al. Association between circulating levels of sex steroid hormones and Barrett's esophagus in men: a case-control analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. N 4. P. 673–682.
- Doyle S. L., Donohoe C. L., Finn S. P., Howard J. M. et al. IGF-1 and its receptor in esophageal cancer: association with adenocarcinoma and visceral obesity // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. N 2. P. 196–204.
- Ferrara N., Gerber H. P., Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. 2003. Vol. 9. N 6. P. 669–676.
- Gagliardi A. R., Hennig B., Collins D. C. Antiestrogens inhibit endothelial cell growth stimulated by angiogenic growth factors // Anticancer Res. 1996. Vol. 16. N 3A. P. 1101–1106.
- Gerber H. P., McMurtrey A., Kowalski J., Yan M. et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. N 46. P. 30336–30343.
- Huang J. X., Yao J., Lin M. S., Lin M. et al. Evaluation of tumor metastasis-associated markers for molecular classification in patients with esophageal squamous cell carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8. N 9. P. 15920–15929.
- Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J. et al. Global cancer statistics // CA. Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. N 2. P. 69–90.
- Kashyap M. K. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers // Tumour Biol. 2015. Vol. 36. N 11. P. 8247–8257.
- Lagergren K., Lagergren J., Brusaferri S. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cancer. 2014. Vol. 135. N 9. P. 2183–2190.
- Larsson S. C., Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86. N 3. P. 556–565.
- Le Bras G. F., Taylor C., Koumangoye R. B., Revetta F. et al. TGF β loss activates ADAMTS-1-mediated EGF-dependent invasion in a model of esophageal cell invasion // Exp. Cell Res. 2015. Vol. 330. N 1. P. 29–42.
- Lindblad M., Ye W., Lindgren A., Lagergren J. Disparities in the classification of esophageal and cardia adenocarcinomas and their influence on reported incidence rates // Ann. Surg. 2006. Vol. 243. N 4. P. 479–485.
- Ma W., Zhang T., Pan J., Shi N. et al. Assessment of insulin-like growth factor 1 receptor as an oncogene in esophageal squamous cell carcinoma and its potential implication in chemotherapy // Oncol. Rep. 2014. Vol. 32. N 4. P. 1601–1609.
- Nordenstedt H., Younes M., El-Serag H. B. Expression of androgen receptors in Barrett esophagus // J. Clin. Gastroenterol. 2012. Vol. 46. N 3. P. 251–252.
- Rao S. S., Mudipalli R. S., Mujica V. R., Patel R. S. et al. Effects of gender and age on esophageal biomechanical properties and sensation // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. N 8. P. 1688–1695.
- Richter J. E. Gastroesophageal reflux disease and its complication // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia (USA): Saunders Elsevier, 2006. P. 905–936.
- Rocha L. P., de Melo e Silva A. T., Gomes N. C., Faria H. A. et al. The influence of gender and of AIDS on the immunity of autopsied patients' esophagus // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2011. Vol. 27. N 5. P. 511–518.
- Rohatgi P. R., Correa A. M., Swisher S. G., Wu T. T. et al. Gender-based analysis of esophageal cancer patients undergoing preoperative chemoradiation: differences in presentation and therapy outcome // Dis. Esophagus. 2006. Vol. 19. N 3. P. 152–157.
- Sukocheva O. A., Wee C., Ansar A., Hussey D. J. et al. Effect of estrogen on growth and apoptosis in esophageal adenocarcinoma cells // Dis. Esophagus. 2013. Vol. 26. N 6. P. 628–635.
- Tihan T., Harmon J. W., Wan X., Younes Z. et al. Evidence of androgen receptor expression in squamous and adenocarcinoma of the esophagus // Anticancer Res. 2001. Vol. 21. N 4B. P. 3107–3114.
- Tung B. Y., Kowdley K. V. Sclerosing cholangitis and recurrent suppurative cholangitis // In: M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt, eds. Sleisenger & Fordtran gastro — intestinal and liver disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2006. Chapter 65. P. 1461–1476.
- Xu Z., Wang S., Wu M., Zeng W. et al. TGF β 1 and HGF protein secretion by esophageal squamous epithelial cells and stromal fibroblasts in oesophageal carcinogenesis // Oncol. Lett. 2013. Vol. 6. N 2. P. 401–406.
- Yang H., Sukocheva O. A., Hussey D. J., Watson D. I. Estrogen, male dominance and esophageal adenocarcinoma: is there a link? // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. N 5. P. 393–400.
- Yang Z., Wang Y. G., Su K. VEGF-C and VEGF-D expression and its correlation with lymph node metastasis in esophageal squamous cell cancer tissue // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16. N 1. P. 271–274.
- Zhao Z. H., Tian Y., Yang J. P., Zhou J. et al. RhoC, vascular endothelial growth factor and microvascular density in esophageal squamous cell carcinoma // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. N 3. P. 905–912. 

Библиографическая ссылка:

Кит О. И., Францианц Е. М., Колесников Е. Н., Черярина Н. Д. и др. Содержание факторов роста в ткани плоскоклеточного рака пищевода: гендерные различия // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 29–33.

Низкая распространенность язвенной болезни у монголоидов высоких широт: северный парадокс?

В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, Ю. Л. Тонких, А. В. Васютин, Е. П. Бронникова

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск

Цель исследования: изучить взаимосвязь распространенности инфекции *Helicobacter pylori* и язвенной болезни у коренных и некоренных жителей Эвенкии.

Дизайн: одномоментное поперечное исследование.

Материалы и методы. Распространенность язвенной болезни изучена при помощи фиброэзофагогастродуоденоскопии у 1114 европеоидов (553 мужчин, 461 женщины) и 792 эвенков (379 мужчин и 413 женщин) в Эвенкии на основании 30%-ной случайной выборки. Наличие *H. pylori* определяли у 689 европеоидов и 493 эвенков тремя разными способами: морфологическим и уреазным методами в биоптатах из антрального отдела желудка; иммуноферментным методом в сыворотке крови (регистрировали IgG *H. pylori* и IgG CagA *H. pylori*).

Результаты. Распространенность язвенной болезни — 8,8% среди европеоидов и 1,0% среди эвенков ($p < 0,001$). Частота встречаемости инфекции *H. pylori* в популяциях не различалась и составила 88,8% у европеоидов и 88,6% у эвенков. У европеоидов IgG *H. pylori* были ассоциированы с язвенной болезнью, среди эвенков различие между количеством носителей *H. pylori* с язвенной болезнью и без нее не было статистически значимым из-за небольших размеров группы. Но у эвенков, в отличие от европеоидов, IgG CagA *H. pylori* были статистически значимо ассоциированы с язвенными дефектами.

Заключение. При одинаково высокой частоте встречаемости *H. pylori*, выявленной в исследовании, у коренных жителей Эвенкии распространенность язвенной болезни значительно ниже, чем у проживающих в Эвенкии европеоидов. С нашей точки зрения, этот парадокс объясняется существованием мощных механизмов защиты от агрессивных факторов в желудке аборигенов.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, распространенность.

Low Prevalence of Peptic Ulcer in Mongoloids Living in High Latitudes: Northern Paradox?

V. V. Tsukanov, E. V. Kasparov, Yu. L. Tonkikh, A. V. Vasyutin, E. P. Bronnikova

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

Study Objective: To investigate the relationship between the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in native and non-native residents of Evenkia.

Study Design: cross-sectional study.

Materials and Methods: The prevalence of peptic ulcer was assessed based on fiberoptic esophagogastroduodenoscopy data obtained from a 30% random sample comprising 1,114 Caucasians (553 men and 461 women) and 792 Evenks (379 men and 413 women) living in Evenkia. The presence of *H. pylori* was examined in 689 Caucasians and 493 Evenks by three different methods: a morphological analysis and a urease test performed on biopsy samples taken from the antral stomach, and an evaluation of serum anti-*H. pylori* IgG and anti-CagA IgG antibodies by enzyme immunoassay.

Study Results: These examinations showed that 8.8% of Caucasians and 1.0% of Evenks ($p < 0.001$) had peptic ulcer. The prevalence of *H. pylori* infection was similar in both populations — 88.8% in Caucasians and 88.6% in Evenks. In Caucasians, anti-*H. pylori* IgG antibodies were associated with peptic ulcer; in Evenks, the difference between the numbers of carriers of *H. pylori* with and without peptic ulcer was not statistically significant because of the small group size. However, in Evenks the presence of anti-CagA IgG antibodies was associated with ulcer defects in a statistically significant manner, while in Caucasians this association was not observed.

Conclusion: We found that the prevalence of peptic ulcer in the native population of Evenkia is significantly lower than in Caucasians living on this territory, while the frequency of *H. pylori* infection is similarly high in these groups. We believe that this paradox can be explained by the fact that native residents have powerful mechanisms of gastric protection from aggressive factors.

Keywords: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, prevalence.

Изучение распространенности [3, 5] и факторов риска [2, 4] заболеваний ЖКТ является одним из наиболее актуальных направлений современной медицины. Ранее выполненные исследования у населения Сибири продемонстрировали высокую частоту встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* [16], этнически специфические отличия состава микробиоты ЖКТ [17], возможность популяционной дифференциации распространенности патологии [1]. Это обуславливает целесообразность новых разработок данной проблемы.

Цель исследования: изучить взаимосвязь распространенности инфекции *H. pylori* и язвенной болезни у коренных и некоренных жителей Эвенкии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования были отобраны на основании 30%-ной случайной выборки из списочного состава взрослого населения Эвенкии. Работа проходила в 2012 г. в населенных пунктах Байкит, Суринда, Полигус, Чиринда, Эконда

Бронникова Елена Петровна — к. б. н., заведующая лабораторией планирования научных исследований ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: org@imprn.ru

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: alexander@kraslan.ru

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, временно исполняющий обязанности директора, главный врач клиники ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: imprn@imprn.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@imprn.ru

Байкитского и Илимпейского районов, которые расположены между 61° и 64°17' северной широты.

Обследованный контингент подразделяли на монголоидов, или коренных жителей (эвенков), и всех остальных лиц. С учетом того что во второй популяции более 95% составляли русские, украинцы и белорусы, мы назвали их европеоидами, или некоренными жителями. Средний возраст обследованных европеоидов составил $41,2 \pm 0,6$ года, эвенков — $39,4 \pm 0,7$ года.

Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировались в стандартных анкетах, позволявших фиксировать социальный статус, жалобы, анамнез и результаты объективного осмотра.

Распространенность язвенной болезни изучена при помощи фиброзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС, аппарат EVIS Exera II GIF, тип Q180, Olympus Corp., Япония), которая была проведена 1114 европеоидам (553 мужчинам и 461 женщине) и 792 эвенкам (379 мужчинам и 413 женщинам) на основании 30%-ной случайной выборки. При описании результатов ФЭГДС различали язву желудка и двенадцатиперстной кишки, описывали форму, размеры, локализацию (большая или малая кривизна, кардиальный или пилорический отдел желудка, луковица или нисходящая часть *duodenum*), стадии заболевания (открытая язва, красный рубец, белый рубец). Для дифференциальной диагностики язвы и рака желудка во всех случаях проводили стационарное обследование и биопсию из язвы.

H. pylori определяли у 689 европеоидов (373 мужчин и 316 женщин) и 493 эвенков (229 мужчин и 264 женщин) тремя разными способами: морфологическим и уреазным методами в биоптатах из антрального отдела желудка; иммуноферментным методом в сыворотке крови (выявляли IgG *H. pylori* тест-системами «Иммунокомб» фирмы Orgenics (Израиль) и IgG CagA *H. pylori* тест-системами новосибирской фирмы «Вектор Бест»).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера» (ВРИО директора — д. м. н., профессор Э. В. Каспаров). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проведена на персональном компьютере при помощи пакетов прикладных программ Statistica for Windows (версия 7.0), SPSS for Windows (версия 12.0). Достоверность различий по качественным признакам оценивали при помощи вычисления отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность инфекции *H. pylori* у европеоидов Эвенки составила 88,8% (у мужчин — 89,7%, у женщин — 87,6%), у эвенков — 88,6% (у мужчин — 89,2%, у женщин — 88,1%).

Данные о высокой частоте встречаемости *H. pylori* в арктических регионах подтверждаются как исследованием, выполненным в Канаде [6], так и мультицентровой работой авторов из Северной Америки, скандинавских стран и России [11].

Распространенность язвенной болезни составила 8,8% (у мужчин — 12,8%, у женщин — 6,1%) среди европеоидов

и 1,0% (у мужчин — 1,8%, у женщин — 0,2%) среди эвенков (ОШ = 9,03; ДИ: 4,46–18,31; $p < 0,001$). Соотношение «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки/язвенная болезнь желудка» у европеоидов было равно 4,1 : 1,0, у эвенков — 1,9 : 1,0.

Возникает вопрос: как можно объяснить низкую распространенность язвенной болезни у эвенков? С одной стороны, эпидемиологические исследования частоты язвенной болезни у коренного населения высоких широт являются единичными. Например, в работе, выполненной в США, проанализированы данные о распространенности язвенной болезни у европеоидов, афроамериканцев, лиц латинского происхождения, но отсутствует статистика по частоте патологии у индейцев [7]. С другой стороны, С. Holcombe в Африке [9], а затем Н. Miwa и соавт. [13] и V. Misra и соавт. [12] в Азии описали явления «загадок», которые заключаются в высокой распространенности инфекции *H. pylori* и низкой частоте заболеваний желудка. Применима ли концепция «загадки» к нашей работе?

В нашем исследовании мы верифицировали связь CagA *H. pylori* и язвенной болезни у эвенков, что фактически опровергает взгляд С. Holcombe на сущность «загадки». У европеоидов IgG *H. pylori* были ассоциированы с язвенной болезнью, среди эвенков различие между количеством носителей *H. pylori* с язвенной болезнью и без нее не было статистически значимым из-за небольших размеров группы. Но у эвенков, в отличие от европеоидов, IgG CagA *H. pylori* были статистически значимо ассоциированы с язвенными дефектами (табл.).

С нашей точки зрения, С. Holcombe [9] неверно сформулировал определение «загадки». «Загадка» заключается не в том (как он полагал), что в определенных популяциях *H. pylori* не обладает патогенным действием и не вызывает язвенную болезнь и рак желудка, а в том, что у некоторых популяций, ведущих необычный образ жизни, существуют мощные протективные факторы, которые эффективно защищают желудок от действия *H. pylori*. Оптимальную трактовку этой ситуации дает теория весов [14], которая

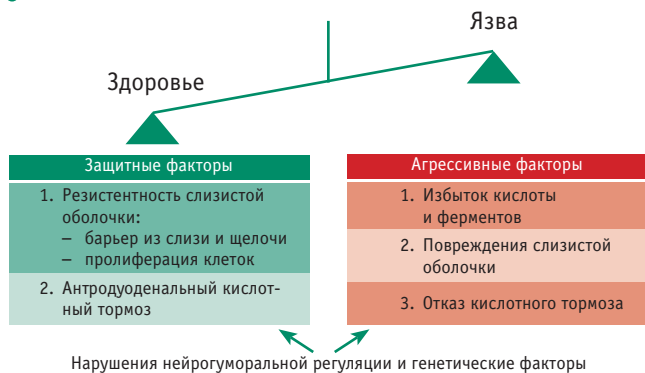
Таблица

Распространенность IgG *H. pylori* и IgG CagA *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью в Эвенкии

Популяция	IgG <i>H. pylori</i>		IgG CagA <i>H. pylori</i>	
	n	%	n	%
1. Европеоиды с язвенной болезнью (n = 99)	96	97,0	65	65,7
2. Европеоиды без язвенной болезни (n = 1015)	878	86,5	599	59,0
3. Эвенки с язвенной болезнью (n = 8)	8	100,0	7	87,5
4. Эвенки без язвенной болезни (n = 784)	694	88,5	340	43,4
P_{1-2} ; ОШ (ДИ)	0,004; 4,32 (1,46–12,73)		0,2; 1,32 (0,86–2,03)	
P_{3-4} ; ОШ (ДИ)	0,6; 2,22 (0,13–38,70)		0,03; 6,53 (1,12–37,89)	

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Рис. Весы Шейя [14]



объясняет вероятность развития патологии нарушением равновесия между агрессивными и защитными факторами


ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е. С., Штыгашева О. В., Рязанцева Н. В., Цуканов В. В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 4. С. 16–21.
2. Бордин Д. С., Янова О. Б., Абдулхаков Р. А., Цуканов В. В. и др. Европейский реестр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты российских центров // Терапевт. арх. 2016. № 2. С. 33–38.
3. Буторин Н. Н., Бичурина Т. Б., Цуканов В. В., Каспаров Э. В. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири // Терапевт. арх. 2013. № 1. С. 62–65.
4. Цуканов В. В., Онучина Е. В., Васютин А. В., Буторин Н. Н. и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования // Терапевт. арх. 2014. № 2. С. 23–26.
5. Цуканов В. В., Третьякова О. В., Амелчугова О. С., Каспаров Э. В. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. № 4. С. 27–31.
6. Cheung J., Goodman K. J., Girgis S., Bailey R. et al. Disease manifestations of *Helicobacter pylori* infection in Arctic Canada: using epidemiology to address community concerns // BMJ Open. 2014. Vol. 4. N 1. P. e003689.
7. Feinstein L. B., Holman R. C., Yorita Christensen K. L., Steiner C. A. et al. Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease, United States, 1998–2005 // Emerg. Infect. Dis. 2010. Vol. 16. N 9. P. 1410–1418.
8. Galloway T., Johnson-Down L., Egeland G. M. Socioeconomic and cultural correlates of diet quality in the Canadian arctic: results from

(рис.). Один из механизмов мощной системы протекции от агрессивных факторов в желудке аборигенов может быть связан с выраженными особенностями фактического питания [8], компоненты которого способны влиять на содержание простагландинов в эпителии [10] и ингибировать действие *H. pylori* [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В выполненном нами большом исследовании распространенности язвенной болезни у монголоидов и европеоидов одного из северных регионов Сибири обнаружено, что при одинаково высокой частоте встречаемости *H. pylori* распространенность язвенной болезни у коренных жителей Эвенкии значительно ниже, чем у проживающих в Эвенкии европеоидов. С нашей точки зрения, этот парадокс объясняется существованием мощных механизмов защиты от агрессивных факторов в желудке аборигенов.

- the 2007–2008 Inuit health survey // Can. J. Diet. Pract. Res. 2015. Vol. 76. N 3. P. 117–125.
9. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma // Gut. 1992. Vol. 33. N 4. P. 429–431.
10. Hollander D., Tarnawski A. Dietary essential fatty acids and the decline in peptic ulcer disease — a hypothesis // Gut. 1986. Vol. 27. N 3. P. 239–242.
11. McMahon B. J., Bruce M. G., Koch A., Goodman K. J. et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary // Epidemiol. Infect. 2016. Vol. 144. N 2. P. 225–233.
12. Misra V., Pandey R., Misra S. P., Dwivedi M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Indian enigma // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. N 6. P. 1503–1509.
13. Miwa H., Go M. F., Sato N. H. *pylori* and gastric cancer: the Asian enigma // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. N 5. P. 1106–1112.
14. Shay H. The pathologic physiology of gastric and duodenal ulcer // Bull. N.Y. Acad. Med. 1944. Vol. 20. N 5. P. 264–291.
15. Thompson L., Cockayne A., Spiller R. C. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of *Helicobacter pylori*: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration // Gut. 1994. Vol. 35. N 11. P. 1557–1561.
16. Tsukanov V. V., Butorin N. N., Maady A. S., Shtygasheva O. V. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia // Helicobacter. 2011. Vol. 16. N 2. P. 107–112.
17. Tyakht A. V., Kostryukova E. S., Popenko A. S., Belenikin M. S. et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia // Nat. Commun. 2013. Vol. 4. P. 2469. 

Библиографическая ссылка:

Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В. и др. Низкая распространенность язвенной болезни у монголоидов высоких широт: северный парадокс? // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 34–36.

Использование саморасправляющихся стентов при обструкции выходного отдела желудка

П. Л. Щербаков¹, А. А. Архипов¹, О. А. Щипков²

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

² Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, г. Москва

Цель статьи: показать возможности и область применения саморасправляющихся стентов.

Основные положения. В работе проанализирована эффективность и описан собственный опыт применения стента в месте выходного отдела желудка и начала двенадцатиперстной кишки в качестве паллиативного лечения злокачественной гастродуоденальной обструкции.

Заключение. Использование саморасправляющихся стентов при гастродуоденальных злокачественных опухолях является возможным, безопасным и эффективным методом, особенно у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни. Эта мера позволяет не только улучшить процесс питания, но и повысить качество жизни больного.

Ключевые слова: злокачественная опухоль желудка, эндоскопия, стентирование.

Self-Expanding Stents in Treating Gastric Outlet Obstruction

P. L. Shcherbakov¹, A. A. Arkhipov¹, O. A. Shchipkov²

¹ Federal Research and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

² B. V. Petrovskiy Russian Research Surgical Center, Moscow

Purpose of the Paper: To show the potentials and applications of self-expanding stents.

Key Points: This publication analyzes the efficacy of stenting the gastric outlet and the first portion of the duodenum as a palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction and describes the authors' experience with this technique in patients with such conditions.

Conclusion: Using self-expandable stents in gastroduodenal malignant tumors is a feasible, safe and effective method, especially for patients with a limited life expectancy. This measure allows improving both the nutritive process and the quality of life.

Keywords: malignant gastric tumor, endoscopy, stenting.

Больные с гастродуоденальными злокачественными опухолями, обтурирующими просвет желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, как правило, имеют неблагоприятный прогноз с низким качеством жизни. Качество жизни у таких больных значительно снижается, в частности, из-за способности усваивать только жидкую пищу, и то не всегда.

Одним из наиболее распространенных методов паллиативного лечения в этом случае являются наложение стомы ниже уровня сужения и проведение в последующем энтерального питания. Хирургическое лечение предпочтительно при проведении долгосрочной программы поддержания больных но, к сожалению, оно неэффективно у пациентов с плохим клиническим статусом и запущенным злокачественным процессом из-за повышенной заболеваемости и смертности. Данный метод не оказывает существенного положительного влияния на качество жизни, а порой даже еще более его усугубляет. Кроме того, наложение стомы ниже уровня обструкции не позволяет эвакуировать содержимое из вышележащих отделов пищеварительного тракта (слюна, пищеварительные соки), что также ухудшает физическое и эмоциональное состояние пациентов. По данным некоторых авторов, лишь менее 40% больных, нуждающихся в паллиативной помощи, имеют такие показания, при которых выполнение хирургической операции может привести к повышению качества жизни. Таким образом, для того чтобы повысить качество жизни,

необходимы другие, менее инвазивные и более безопасные и эффективные методы [1, 3, 20, 21, 25].

Применение стентов для лечения стенозов в ЖКТ способно разрешить эту проблему и обладает некоторыми преимуществами перед хирургическим лечением, хотя, по полученным данным, эффект при использовании указанного метода менее продолжителен, чем при проведении радикальных операций [14, 15, 22]. Эти выводы отличаются от результатов других исследований, показавших более быстрое начало принятия твердой пищи после процедуры с возвратом к твердой пище в тот же день, в который выполнялась процедура, в большом числе (до 52%) случаев [20].

Для принятия решения о выборе того или иного метода лечения больных со стенозирующим процессом злокачественной природы очень важно оценить качество жизни каждого конкретного пациента, его функциональный статус. Для этого существует несколько опросников. К ним относятся, например, шкала оценки статуса ВОЗ (англ. World Health Organization performance status — WHO status), стандартный опросник Short Form 36, шкала Европейской организации исследования и лечения рака (англ. European Organization for Research and Treatment of Cancer scale). При стенозах выходного отдела желудка (англ. gastric outlet obstruction), вызванных злокачественными новообразованиями, способность принимать пищу представляется наиболее важным фактором. Поэтому у таких

Архипов Алексей Анатольевич — к. м. н., заведующий отделением эндоскопии ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а. E-mail: petersh@rcrcst.org

Щербаков Петр Леонидович — д. м. н., профессор, руководитель стационара ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а. E-mail: petersh@rcrcst.org

Щипков Олег Александрович — научный сотрудник отделения эндоскопии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского». 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. E-mail: petersh@rcrcst.org

пациентов для оценки качества жизни с этой точки зрения чаще всего проводится анализ по шкале степени обструкции выходного отдела желудка (англ. gastric outlet obstruction score — GOOS) [28]. В ретроспективном многоцентровом исследовании у 62 пациентов с помощью шкалы GOOS оценивали клиническую эффективность энтерального стентирования. Исследование показало, что все пациенты возобновили пероральный прием пищи, хотя в 14,5% наблюдений ($n = 9$) не было никаких улучшений в счете. Некоторые обследованные имели максимальный балл перед стентированием, и у всех них наблюдалось облегчение симптомов [27].

В недавнем проспективном исследовании, включавшем 101 пациента со злокачественными опухолями выходного отверстия желудка, были определены три независимых предиктора выживания: способность поддерживать самообслуживание (по WHO status), выраженность болей и использование морфомиметиков. Выживаемость менее 30 дней обнаружена у 10% больных, у которых все три прогностических показателя были негативными (WHO status — 3–4; болевой балл > 83; необходимость в использовании морфомиметиков сильнее, чем трамадол). Для такой группы пациентов однозначно рекомендуется проведение паллиативных мероприятий с наименьшим инвазивным вмешательством [21, 27].

Анализ клинического состояния каждого пациента с определением наличия сопутствующих заболеваний и оценкой независимых прогностических индикаторов выживаемости может выявить объективные данные, помогающие сделать выбор между паллиативным стентированием и хирургической операцией при решении вопроса об объеме возможной медицинской помощи таким больным. Больные с лучшим прогнозом и большей ожидаемой продолжительностью жизни должны получить более радикальную хирургическую помощь, обеспечивающую долгосрочную гарантию восстановления проходимости, а у пациентов с более короткой продолжительностью жизни больше пользы может принести эндоскопическое стентирование с восстановлением определенного уровня качества жизни и быстрым возвращением к оральной диете [4, 8, 26].

Правильный выбор стента также очень важен для сокращения числа осложнений и обеспечения хорошей проходимости в области стеноза, что ведет к улучшению качества жизни. Пластиковые стенты ассоциируются с более высокой вероятностью миграции (саморасширяющиеся пластиковые стенты) и перфорации (нерасширяющиеся пластиковые стенты), чем саморасправляющиеся металлические стенты (англ. self-expandable metallic stent — SEMS), которые используются чаще [5, 17, 23]. Металлические стенты могут быть покрыты мембраной, выполненной из различных пластиковых материалов, которая обеспечивает высокую устойчивость к прорастанию опухоли. Но эти стенты чаще утрачивают функциональность из-за более высокой частоты миграции в двенадцатиперстную кишку. Непокрытые SEMS имеют более низкие показатели миграции, поскольку они закрепляются самой опухолью, однако такие стенты связаны с более частой повторяемостью симптомов, вызванных вращением опухоли. Тем не менее они используются чаще, чем покрытые металлические стенты, в кишке и при гастродуоденальной злокачественной обструкции, потому что в целом приносят лучшие результаты [5, 7, 10, 13, 24, 26].

В недавнем рандомизированном проспективном исследовании проведено сравнение эффективности применения покрытых и непокрытых SEMS у пациентов с раком желудка (по 40 человек в каждой группе). Продемонстрирована

более высокая частота миграции покрытых стентов в течение 8 недель после установки (25,8%), чем непокрытых (2,8%). В то же время частота рестеноза, связанного с вращением опухоли, была выше в группе с непокрытыми стентами (25,0%), чем с покрытыми (0,0%) [13].

Все саморасправляющиеся стенты поставляются в сжатом виде. Это позволяет использовать систему доставки меньшего диаметра по сравнению с окончательным диаметром стента после развертывания. Как правило, стенты имеют предустановленную систему доставки и при выполнении стентирования задачи врача сводятся к правильному позиционированию такой системы с последующим раскрытием стента, однако некоторые модели требуют сборки стента и доставочного устройства непосредственно перед выполнением процедуры. Размеры систем доставки варьируются в пределах от 6 до 14 мм. Все системы доставки имеют рентгеногегативные маркеры, указывающие границы сжатого стента, а также метки расположения стента после раскрытия.

В частности, саморасправляющиеся стенты Ultraflex (Boston Scientific, США) представляют собой цельноплетеную конструкцию из одной неразрывной нитиноловой нити, покрытую полиуретаном в центральной части. Исходно стент зафиксирован в сжатом состоянии на пластиковом стержне — системе доставки. После позиционирования стента, которое контролируется с помощью рентгеногегативных меток или по визуальным маркерам, удерживающая нить снимается и стент расправляется самостоятельно. Из-за чрезвычайной гибкости этого стента и незначительной силы раскрытия сетчатого каркаса (снижающих вероятность травматизации опухоли) для полного раскрытия иногда приходится использовать баллонную дилатацию, ее проводят под визуальным контролем эндоскопа после частичного раскрытия стента.

Другой вид стентов представляет WallFlex (Boston Scientific, США). Он выпускается в двух типах — с полным и частичным покрытием. В отличие от других стентов, полностью покрытый WallFlex во время установки может быть реконструирован (вновь закрыт) до 75% от развертывания и до двух раз в течение процедуры для правильного позиционирования. Кроме того, эти стенты имеют специальные тефлоновые петли на проксимальном конце, с помощью которых возможно репозиционирование уже установленного стента или его удаление.

После установки стентов просвет визуально расправляется под механическим воздействием каркаса стента на стенки опухоли. Полное раскрытие стента происходит в течение 3–20 часов (в зависимости от модели стента, степени стенозирования пищевода, плотности опухоли). После установки стента большинство пациентов начинает чувствовать себя значительно лучше, исчезают явления дисфагии, однако больным не рекомендуется сразу же начинать пероральный прием пищи и жидкостей. При установке стентов, даже если они имеют самую небольшую силу расправления, сохраняется риск повреждения стенки полого органа. После проведения этой процедуры необходимо выполнить рентгенологическое исследование с барием для подтверждения правильного позиционирования стента и отсутствия перфораций. Пероральный прием пищи разрешается не ранее чем через 12 часов после эндоскопической установки стента, чтобы плотные фрагменты пищи не смогли изменить его месторасположение. Кроме того, пациентам даются инструкции по приему в первое время после операции щадящей жидкой

Рис. 1. Рентгенологическое изображение до стентирования. Фото авторов

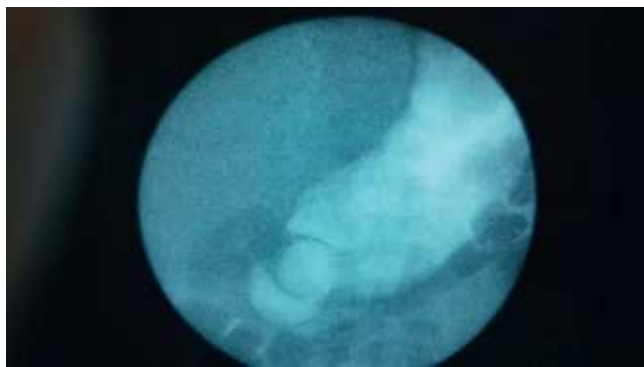


Рис. 2. Саморасправляющийся стент установлен в области стеноза. Фото авторов



или гомогенизированной пищи с обязательным запиванием жидкостью для отмывания стента от остатков пищи, способных задержаться на его каркасе.

Приводим пример установки саморасправляющегося стента у больного, находившегося под нашим наблюдением.

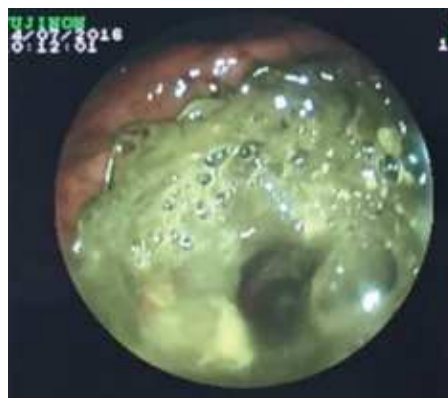
Больной П., 87 лет, с жалобами на боли в области эпигастрия, тяжесть в животе, рвоту съеденной пищей через короткое время после еды. В течение 2 дней после поступления в клинику пациент не принимал не только твердую, но и жидкую пищу. По результатам рентгенологического исследования в области антрального отдела желудка слепо заканчивался, переход в двенадцатиперстную кишку контурировался в виде нитевидного просвета диаметром 1,5–2 мм и протяженностью 4–5 см (рис. 1). При проведении эндоскопии в желудке было определено большое количество химуса. После отмывания желудка от содержимого определился привратник. Диаметр пилорического канала составлял 3 мм, пройти через него даже тонким трансназальным аппаратом не представлялось возможным.

За область стеноза под рентгенологическим контролем был введен проводник. На следующем этапе по проводнику установили саморасправляющийся стент WallFlex с частичным покрытием, что контролировалось как рентгенологически, так и эндоскопически — параллельно введенным эндоскопом. После установки стента таким образом, чтобы его дистальный конец зашел за край стеноза на 2 см, было произведено раскрытие стента. Уже в первые 10 минут процесса раскрытия мы смогли осуществить осмотр двенадцатиперстной кишки, пройдя аппаратом со стандартным диаме-

Рис. 3. Рентгенограмма после установки стента. Фото авторов



Рис. 4. Просвет привратника на следующий день после стентирования. Фото авторов



тром через открывшийся просвет (рис. 2). Рентгенологически определялись правильное расположение стента и восстановление просвета (рис. 3). Практически сразу же после установки стента больной почувствовал облегчение: боли и тяжесть в животе прошли.

При эндоскопическом контроле на следующий день после установки в желудке определялась примесь желчи. Стент находился в том же положении, в каком был установлен накануне (рис. 4). Больной смог самостоятельно принимать пищу через рот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование саморасправляющихся покрытых металлических стентов при гастродуоденальных злокачественных опухолях является возможным, безопасным и эффективным методом, особенно у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни или в особенно критическом состоянии. Эта мера позволяет не только улучшить процесс питания, но и повысить качество жизни больного. Установка самораскрывающихся металлических стентов может служить мостом к окончательному хирургическому лечению у больных с высоким риском злокачественных заболеваний [11, 29], как это произошло при лечении пациента в нашем наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА

- Aslanian H., Jamidar P. The duodenal stent-in-stent: a stent at the crossroads // *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 70. N 4. P. 778–779.
- Baron T. H. Minimizing endoscopic complications: endoluminal stents // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2007. Vol. 17. N 1. P. 83–104.
- Baron T. H., Harewood G. C. Enteral self-expandable stents // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 58. N 3. P. 421–433.
- Das A., Sivak M. V. Jr. Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer // *Cancer Control.* 2000. Vol. 7. N 5. P. 452–457.
- Dek I. M., van den Elzen B. D., Fockens P., Rauws E. A. Biliary drainage of the common bile duct with an enteral metal stent // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. N 19. P. 2423–2424.
- Dormann A., Meisner S., Verin N., Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness // *Endoscopy.* 2004. Vol. 36. N 6. P. 543–550.
- Iwamuro M., Kawamoto H., Harada R., Kato H. et al. Combined duodenal stent placement and endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage for malignant duodenal obstruction with biliary stricture // *Dig. Endosc.* 2010. Vol. 22. N 3. P. 236–240.
- Jeurnink S. M., Polinder S., Steyerberg E. W., Kuipers E. J. et al. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction // *J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45. N 5. P. 537–543.
- Jeurnink S. M., van Eijck C. H., Steyerberg E. W., Kuipers E. J. et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2007. Vol. 7: 18.
- Kaw M., Singh S., Gagneja H. Clinical outcome of simultaneous self-expandable metal stents for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction // *Surg. Endosc.* 2003. Vol. 17. N 3. P. 457–461.
- Kaw M., Singh S., Gagneja H., Azad P. Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction // *Surg. Endosc.* 2003. Vol. 17. N 4. P. 646–650.
- Keränen I., Udd M., Lepistö A., Halttunen J. et al. Outcome for self-expandable metal stents in malignant gastroduodenal obstruction: single-center experience with 104 patients // *Surg. Endosc.* 2010. Vol. 24. N 4. P. 891–896.
- Kim C. G., Choi I. J., Lee J. Y., Cho S. J. et al. Covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant pyloric obstruction in gastric cancer patients: a randomized, prospective study // *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 72. N 1. P. 25–32.
- Kim J. H., Song H. Y., Shin J. H., Choi E. et al. Stent collapse as a delayed complication of placement of a covered gastroduodenal stent // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007. Vol. 188. N 6. P. 1495–1499.
- Larssen L., Medhus A. W., Hauge T. Treatment of malignant gastric outlet obstruction with stents: an evaluation of the reported variables for clinical outcome // *BMC Gastroenterol.* 2009. Vol. 9: 45.
- Lee B. H., Choe D. H., Lee J. H., Kim K. H. et al. Metallic stents in malignant biliary obstruction: prospective long-term clinical results // *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997. Vol. 168. N 3. P. 741–745.
- Lee D. W., Chan A. C., Ng E. K., Wong S. K. et al. Through-the-scope stent for malignant gastric outlet obstruction // *Hong Kong Med. J.* 2003. Vol. 9. N 1. P. 48–50.
- Lindsay J. O., Andreyev H. J., Vlavianos P., Westaby D. Self-expanding metal stents for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction in patients unsuitable for surgical bypass // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. N 8. P. 901–905.
- Moon J. H., Choi H. J., Ko B. M., Koo H. C. et al. Combined endoscopic stent-in-stent placement for malignant biliary and duodenal obstruction by using a new duodenal metal stent (with videos) // *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 70. N 4. P. 772–777.
- Piesman M., Kozarek R. A., Brandabur J. J., Pleskow D. K. et al. Improved oral intake after palliative duodenal stenting for malignant obstruction: a prospective multicenter clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. N 10. P. 2404–2411.
- Pinto I. T. Malignant gastric and duodenal stenosis: palliation by peroral implantation of a self-expanding metallic stent // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1997. Vol. 20. N 6. P. 431–434.
- Pua U. Strut perforation of the duodenum by a WallFlex duodenal stent: detection using multi-detector CT // *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 71. N 1. P. 220–221.
- Simmons D. T., Baron T. H. Technology insight: Enteral stenting and new technology // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 2. N 8. P. 365–374.
- Song G. A., Kang D. H., Kim T. O., Heo J. et al. Endoscopic stenting in patients with recurrent malignant obstruction after gastric surgery: uncovered versus simultaneously deployed uncovered and covered (double) self-expandable metal stents // *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 65. N 6. P. 782–787.
- Tang T., Allison M., Dunkley I., Roberts P. et al. Enteral stenting in 21 patients with malignant gastroduodenal obstruction // *J. R. Soc. Med.* 2003. Vol. 96. N 10. P. 494–496.
- Tierney W., Chuttani R., Croffie J., DiSario J. et al. Enteral stents // *Gastrointest. Endosc.* 2006. Vol. 63. N 7. P. 920–926.
- Van Hooft J. E., Dijkgraaf M. G., Timmer R., Siersema P. D. et al. Independent predictors of survival in patients with incurable malignant gastric outlet obstruction: a multicenter prospective observational study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45. N 10. P. 1217–1222.
- Van Hooft J., Mutignani M., Repici A., Messmann H. et al. First data on the palliative treatment of patients with malignant gastric outlet obstruction using the WallFlex enteral stent: a retrospective multicenter study // *Endoscopy.* 2007. Vol. 39. N 5. P. 434–439.
- Wassef W., Rullan R. Interventional endoscopy // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 21. N 6. P. 644–652. ■

Библиографическая ссылка:

Щербаков П. Л., Архипов А. А., Щипков О. А. Использование саморасправляющихся стентов при обструкции выходного отдела желудка // *Доктор.Ру.* 2016. № 10 (127). С. 37–40.

Эссенциальные фосфолипиды в лечении жирового гепатоза



Гундерманн Карл-Йозеф (Gundermann Karl-Josef) — доктор биологических наук, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии Фармакологического института Щецинского медицинского университета (Польша). Научный сотрудник отделения трансплантологии в хирургической клинике Боннского университета (Германия).

21–22 апреля 2016 г. в Ижевске в Доме дружбы народов прошла XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция Российского научного медицинского общества терапевтов, приуроченная к 135-летию со дня рождения выдающегося отечественного врача и ученого В. Ф. Зеленина. В рамках конференции прозвучали 80 докладов и сообщений по самому широкому спектру вопросов. Мероприятие посетил и выступил на нем профессор Карл-Йозеф Гундерманн (Германия).

По всему миру примерно у 30% населения в тот или иной период жизни возникает ожирение печени, которое, согласно данным литературы, в 30% случаев переходит в стадию так называемого неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — состояния в общем-то обратимого. Тем не менее приблизительно у 20% пациентов стеатогепатит переходит в стадию фиброза, затем в цирроз с формированием печеночной недостаточности и возможным развитием гепатоцеллюлярной карциномы в дальнейшем.

Из-за риска прогрессии заболевания и потенциальных осложнений нужно начинать терапию ожирения печени немедленно. Согласно данным международных публикаций, избыточный вес, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа являются основными факторами риска повышения распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Говоря о России, стоит упомянуть об исследованиях, проведенных академиком Владимиром Трофимовичем Ивашкиным, результаты последнего из них были опубликованы в прошлом году (табл. 1).

Основные факторы риска развития НАЖБП — гиперлипидемия, абдоминальное ожирение, ожирение и наличие сахарного диабета 2 типа. Они едины для всего мира и для России. Развитие НАЖБП сопряжено с повышенным уровнем триглицеридов. Но очень часто из виду упускают, что одновременно снижается уровень фосфатидилхолинов в мембранах клеток печени. Поэтому, снижая уровень триглицеридов, нужно повышать концентрацию фосфатидилхолинов.

Как мы диагностируем НАЖБП? Пациенты могут предъявлять субъективные жалобы, связанные с нарушением пищеварения, может быть выявлено увеличение печени при физикальном осмотре, или картина стеатоза может быть обнаружена при УЗИ. Для дифференциальной диагностики необходимы дополнительные исследования. Сегодня мы все чаще говорим об ожирении печени как о проявлении метаболического синдрома (избыточная масса тела или абдоминальное ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия и гипертония). Конечно, диагноз НАЖБП ставится методом исключения. Это значит, что нужно исключить вторичные причины, например вирусный гепатит или алкогольную болезнь печени (АБП). Если говорить о специфическом маркере НАСГ, то самым перспективным на сегодняшний день является цитокератин 18.

Наиболее распространенная шкала активности НАЖБП в настоящее время — Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score. Это алгоритм расчета коэффициента фиброза, включающий такие параметры, как возраст, ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ, тромбоциты. Группу риска составляют мужчины старше 45 лет и женщины старше 50 лет, люди с ИМТ ≥ 28 кг/м² при наличии неблагоприятных факторов окружающей среды и при неправильных образе жизни и питания (например, если человек употребляет много напитков с высоким содержанием фруктозы).

Имеют значение и висцеральное ожирение, пониженный уровень ЛПВП, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Кроме того, у некоторых пациентов может быть генетическая

Таблица 1

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в России по результатам исследования DIREG 2 [2]

Регион	НАЖБП в целом	Неалкогольный стеатоз печени	Неалкогольный стеатогепатит	Цирроз печени
1. Юг России	19,7	15,6	3,9	0,2
2. Центральноевропейская часть	26,7	22,2	3,7	0,8
3. Волжский регион	30,3	24,9	4,2	1,2
4. Уральский регион	24,5	18,0	5,8	0,7
5. Сибирский регион	31,6	24,9	5,9	0,8
P ₁₋₃	< 0,001	< 0,001	0,5	< 0,001
P ₁₋₅	< 0,001	< 0,001	0,0003	0,002

предрасположенность к НАЖБП. Важны также гистологические признаки: полная дистрофия, фиброз, выявленный при биопсии. В общемировых практических стандартах говорится только о НАЖБП, но в реальной жизни чаще всего приходится сталкиваться с сочетанием заболеваний, например НАЖБП и АБП. Это значит, что необходимо проводить терапию одновременно двух патологий. Единственными стандартными рекомендациями, принятыми по всему миру, на сегодняшний день являются диета и физические упражнения.

Если говорить о медикаментозной терапии, то тиазолидиндионы снижают инсулинорезистентность, уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), воспаление. Но НАЖБП в большинстве случаев предполагает долгосрочную терапию, а тиазолидиндионы не рекомендуются для длительного применения, поскольку при этом повышается риск кардиотоксичности и других побочных эффектов. Поэтому выбор тиазолидиндионов неверен.

Что можно сказать про урсодезоксихолевую кислоту (УДХК)? В первые годы после появления УДХК были проведены очень интересные исследования, которые продемонстрировали ее эффективность. Однако более поздние двойные слепые клинические исследования не подтвердили первые положительные результаты действия УДХК. В итоге она не рекомендуется для терапии НАЖБП ни Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени, ни Американской коллегией гастроэнтерологов.

Перейдем к эссенциальным фосфолипидам (ЭФЛ). Во многих странах этот термин не используют. В США, например, употребляют термин «полиенилфосфатидилхолин», в Китае — «полиенфосфатидилхолин». Кроме того, термин ЭФЛ больше не защищен патентом, поэтому любая компания может назвать свой препарат ЭФЛ, хотя на самом деле он не будет иметь ничего общего с теми ЭФЛ, о которых идет речь в данной статье. Под ЭФЛ мы подразумеваем фракцию очищенных экстрагированных соевых бобов со степенью очистки минимум 76% (табл. 2).

Сравнивая препараты, которые называются ЭФЛ, например Эсливер форте и Эссенциале форте, можно отметить значительную разницу между ними в коэффициенте очистки. Пациент может сказать: «Ну и что? Эсливер форте гораздо дешевле, я просто буду принимать больше таблеток». Но этот подход глубоко ошибочен, потому что при такой низкой степени очистки фосфатидилхолина кинетический эффект совершенно другой.

Что можно сказать по профилю безопасности ЭФЛ? Food and Drug Administration (FDA)¹ присвоила препарату Эссенциале форте статус общепризнанно безопасного. Это значит, что вещество не подлежит дорыночному рассмотрению и утверждению FDA, поскольку оно признано безопасным для использования в соответствии с предполагаемыми условиями применения квалифицированными специалистами. Отсутствует максимально переносимая доза, определенная экспертным советом FDA. Отмечено, что большинство пациентов переносят прием 40 г фосфатидилхолина (85%) в сутки без каких-либо побочных эффектов.

Нет никакого риска возникновения токсичности Эссенциале форте. Благодаря тщательному процессу очистки не остается соевого белка (или его количество меньше предела обнаружения, равного 0,4 мг/кг) и, соответственно, отсутствует риск развития аллергических реакций на сою.

На сегодняшний день известны 163 экспериментальных исследования с использованием 46 моделей, проведенных

на 8 различных видах животных, т. е. препарат очень хорошо изучен с фармакологической точки зрения.

Основные функции и значение ЭФЛ:

- являются высокоэнергетическими структурными и функциональными составляющими всех биологических мембран;
- влияют на клеточную дифференцировку, пролиферацию и регенерацию;
- поддерживают активность и активируют связанные с мембраной белки, такие как ферменты (например, цитохромоксидаза) и рецепторы (например, киназы);
- являются донором полиненасыщенных жирных кислот — исходного материала для эйкозаноидов;
- эмульгируют жир в ЖКТ и желчи;
- снижают повышенную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов;
- влияют на иммунологические реакции на клеточном уровне;
- трансформируют нейтральный жир и холестерин в лучше метаболизируемые формы.

Основные доказанные механизмы действия ЭФЛ: снижение неестественного апоптоза и окислительного стресса, уменьшение перекисного окисления липидов, снижение накопления жира и активности воспаления в печеночной ткани, улучшение функционирования митохондрий и т. д. Кроме того, есть много данных, подтверждающих противомембранозный эффект ЭФЛ. На сегодняшний день имеется более 270 клинических исследований, в том числе включающих данные с гистологическим улучшением. В последнее время появились новые исследования, в которых рассматривается применение ЭФЛ при жировой инфильтрации печени, хронических гепатитах, токсическом поражении печени. На данный момент в них приняли участие 16 489 пациентов.

Основные виды терапии НАЖБП представлены в таблице 3. В будущем необходимо проведение сравнительных исследований различных видов комбинаторной терапии по гистологическим признакам.

Наиболее высокими уровнем доказательности и степенью рекомендации обладают физические упражнения и адекватная диета, терапия сахарного диабета 2 типа (при его наличии), статины (при ассоциированной с НАЖБП дислипидемии). Так как заболевания печени ассоциированы с повреждением гепатоцеллюлярной мембраны, а ЭФЛ эффективно восстанавливают саму мембрану и связанные с ней функции, то применение ЭФЛ также обязательно должно рассматри-

Таблица 2

Процент содержания фосфатидилхолина в препаратах Эссенциале форте и Эсливер форте (по данным [1])

Характеристики	Эссенциале форте	Эсливер форте*
Степень очистки фосфатидилхолина, %	76	29
Суточный объем чистых эссенциальных фосфолипидов, мг	1368	522

* + витамины В₁, В₆ и В₁₂.

¹ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. — Примеч. ред.

Основные виды терапии неалкогольной жировой болезни печени [4]

Вид терапии	Результат улучшения	Уровень доказательности	Степень рекомендации
Снижение веса (физические упражнения)	гистологически/биохимически	1	A
Метформин (при сахарном диабете 2 типа)	биохимически	2	B
Статины (при дислипидемии)	визуализацией/биохимически	2	B
Эссенциальные фосфолипиды	гистологически/визуализацией/биохимически	2	B
Эзетимиб	гистологически/ биохимически	2	B
Витамин E	биохимически	2	B/C
Пентоксифиллин	гистологически/биохимически	3	B/C
Орлистат	гистологически/биохимически	3	B/C
Пиоглитазон	гистологически/биохимически	2	D
Экстракт плодов расторопши пятнистой	гистологически/биохимически	3	C
Пробукол	биохимически	3	C
Арабинозиды	гистологически/биохимически	3	C
Урсодезоксихолевая кислота	биохимически	3	C
Пробиотики	биохимически	3	C
S-аденозилметионин	биохимически	3	D
Бетаин	гистологически/биохимически	4	D
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида	гистологически/визуализацией/биохимически	—	—
α- и β-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом	гистологически/визуализацией/биохимически	—	—
Обетихоловая кислота	гистологически	—	—

Рис. Эссенциальные фосфолипиды при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени: систематический обзор двойных слепых исследований [3].

* Клинические симптомы и биохимические переменные.
** У 41 из 100 пациентов показаны наличие улучшения и ответа на терапию

1) Knüchel F. et al.: Med. Welt. 1979; 30: 411–416	n = 25/25
2) Schüller Pérez A. et al.: Med. Welt. 1985; 36: 517–521	n = 20/20
3) Gonciarz Z. et al.: Med. Chir. Digest. 1988; 17: 61–65	n = 15/15
4) Marios Z. et al.: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1990; 2: 351–355	n = 53/51
5) Li J. et al.: Infect. Dis. Information. 2000; 13: 180–182	n = 24/12
6) Lieber C. S. et al.: Clin. Exp. Res. 2003; 27: 1767–1764	n = 202/210
I. Влияние на общую клиническую эффективность*: 4 исследования (1–3, 5): p = 0,03**	
II. Влияние на гистологию: 3 исследования (3, 4, 6): p = 0,02	
III. Влияние на смертность: 1 исследование (4): p = 0,07	

ваться для их лечения. Об этом свидетельствуют результаты субъективных, клинических, биохимических и гистологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Василенко И. А., Долгова Г. В., Сорокоумова Г. М., Хайретдинова М. Н. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов «Эссенциале Форте Н», «Фосфоглив», «Эссливер Форте» // Рус. мед. журн. 2013. № 13. С. 681–684.
- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Труханов А. С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIRE 2 //

Теперь скажем несколько слов об АБП. Конечно, главное — это воздержание пациента от алкоголя, прием поддерживающих препаратов. В США АБП является третьей по распространенности причиной пересадки печени. Так как ЭФЛ восстанавливают поврежденные мембраны, они должны назначаться для лечения и АБП, и НАЖБП (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждения мембран гепатоцита представляют собой универсальный, но хорошо поддающийся лечению процесс, характеризующий все заболевания печени. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) высокой степени очистки, как в препарате Эссенциале форте, содержат оптимальные агенты для предотвращения повреждения и терапии уже поврежденных мембран гепатоцитов. ЭФЛ являются научно доказанным средством лечения заболеваний печени. Необходимые условия стабильной эффективности ЭФЛ: достаточная дозировка (1,8 г в сутки при пероральном приеме или 0,25–1,0 г внутривенно) и адекватная продолжительность терапии (минимум 3 месяца, 1–2 раза в год).

Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.

- Hu G., Liu K., Zhao L. Polyunsaturated phosphatidylcholine (Essentiale) in the treatment of alcoholic liver disease and fatty liver disease, a systematic review (Chinese) // Liver. 2005. Vol. 10. N 1. P. 5–7.
- Singh S., Khera R., Allen A. M., Murad M. H. et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis // Hepatology. 2015. Vol. 62. N 5. P. 1417–1432. ■

Библиографическая ссылка:

Гундерманн К.-Й. Эссенциальные фосфолипиды в лечении жирового гепатоза // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 42–45.

Абдоминальный компартмент-синдром при остром панкреатите (обзор литературы)

В. С. Фомин^{1, 2}, А. И. Исаев^{1, 2}, Л. В. Домарев², А. Б. Джаджиев¹, А. М. Магомедалиев^{1, 2}

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

² Городская клиническая больница имени С. И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: освещение современных подходов к проблеме интраабдоминальной гипертензии при остром панкреатите.

Основные положения. В статье рассматриваются такие вопросы, как величина внутрибрюшного давления, причины и патофизиологические механизмы, лечение и профилактика интраабдоминальной гипертензии при остром панкреатите.

У хирургических больных при так называемом висцеральном отеке, пневмоперитонеуме, увеличении объема внутрибрюшной жидкости абдоминальный компартмент-синдром встречается наиболее часто. «Золотым стандартом» измерения внутрибрюшного давления у большинства пациентов следует признать интравезикальные методы непрямой манометрии. В настоящее время доказана прямая зависимость тяжести абдоминального компартмент-синдрома от степени интраабдоминальной гипертензии и темпа роста давления, сопровождающегося полиорганными изменениями.

Заключение. Высокая частота развития осложнений, летальных исходов у больных острым панкреатитом, осложненным абдоминальным компартмент-синдромом, и мультидисциплинарность данной проблемы закономерно диктуют необходимость поиска новых методик консервативного, малоинвазивного и традиционного хирургического лечения этой тяжелой когорты больных.

Ключевые слова: острый панкреатит, интраабдоминальная гипертензия, энтеральная и полиорганная недостаточность.

Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis: Literature Review

V. S. Fomin^{1, 2}, A. I. Isaev^{1, 2}, L. V. Domarev², A. B. Dzhadzhiev¹, A. M. Magomedaliev^{1, 2}

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia

² S. I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To summarize current insights into intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis.

Key Points: The authors describe the following issues: degree of intra-abdominal pressure, and causes, pathophysiological mechanisms, treatment, and prevention of intra-abdominal hypertension in patients with acute pancreatitis.

In surgical patients, abdominal compartment syndrome is most often associated with so-called visceral edema, pneumoperitoneum, and an increase in the amount of intra-abdominal fluid. In most cases, indirect intravesical manometry is the "gold standard" for measurement of intra-abdominal pressure. It is now recognized that the severity of abdominal compartment syndrome is directly related to the degree of intra-abdominal hypertension and the rate of pressure increase, which is associated with multiorgan abnormalities.

Conclusion: The high rates of complications and deaths in patients with acute pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome and the multidisciplinary nature of this combination of disorders readily explain the need for new methods of conservative, minimally invasive, and conventional surgical treatment for this cohort of severe patients.

Keywords: acute pancreatitis, intra-abdominal hypertension, enteral and multiorgan failure.

Острый деструктивный панкреатит является наиболее тяжелым ургентным заболеванием органов брюшной полости [15, 17]. В настоящее время по частоте встречаемости данная нозология занимает третье место в мире, уступая лишь острому аппендициту и холециститу, на территории РФ она наблюдается у 2,08% населения [4, 14]. До 80% заболеваний острым панкреатитом имеют относительно благоприятное течение, однако в остальных случаях развиваются деструктивные формы, которые характеризуются большим объемом поражения, вовлечением в воспалительный процесс забрюшинных структур и неблагоприятным прогнозом [4, 41]. В настоящее время лечение таких пациентов представляет сложную мульти-

дисциплинарную задачу и требует тесной взаимосвязи между отделениями интенсивной терапии и хирургическими службами стационаров [6].

Современные концепции лекарственной терапии деструктивных форм острого панкреатита постоянно корректируются, становясь все более совершенными, однако изменение общей летальности не вызывает большого оптимизма: на протяжении последних двух десятилетий, по данным разных авторов, этот показатель сохраняется в границах 5–35% [4, 39, 41, 43]. В случаях с инфицированным панкреонекрозом статистика выглядит и вовсе удручающей: риск летальных исходов у таких больных достигает 60–85% [7, 8]. При этом, анализируя показатели летальности, можно

Джаджиев Андрей Борисович — к. м. н., ассистент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: andre-doktor@yandex.ru

Домарев Леонид Вячеславович — к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ. 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21. E-mail: leondom@inbox.ru

Исаев Али Исаевич — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; хирург ГБУЗ ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: aliisaev79@mail.ru

Магомедалиев Абдула Магомедалиевич — старший лаборант кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; хирург ГБУЗ ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: uncukulec19doc@gmail.com

Фомин Владимир Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; хирург ГБУЗ ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: wlfomin83@gmail.com



выделить два основных ее пика: в первые дни заболевания (ранняя летальность) в результате прогрессии и персистенции циркуляторно-токсического шока и полиорганной недостаточности и на 3–4-й неделе заболевания (поздняя летальность) на фоне развития гнойно-септических осложнений панкреонекроза [13].

Современные знания позволяют выделить интраабдоминальную гипертензию (ИАГ) в качестве одного из ключевых факторов развития синдрома полиорганной недостаточности у больных острым панкреатитом [17, 23]. Для обозначения своеобразного симптомокомплекса, который развивается вследствие повышения давления в брюшной полости и приводит к формированию полиорганной недостаточности, используется множество терминов и синонимов. Наиболее признанным в настоящее время является англоязычный термин *abdominal compartment syndrome* (абдоминальный компартмент-синдром — АКС) [10, 11].

Актуальность и злободневность проблемы роли АКС при остром панкреатите не вызывают сомнений [15, 17, 33]. При этом по числу наблюдений и публикаций по ней отечественная литература уступает мировой печати. Хирургическое сообщество недостаточно осведомлено о развитии подобного осложнения, имеют место несогласованность междисциплинарного подхода к коррекции АКС и попытки врачебного вмешательства со значительным запозданием — уже при развитии полиорганной дисфункции [13].

Изучение синдрома ИАГ берет свое начало в середине XIX века, когда впервые были разработаны способы измерения внутрибрюшного давления (ВБД) и предприняты исследования по изучению влияния ВБД на работу различных органов и систем макроорганизма [3]. Но опросы целевой аудитории показывают, что до 13,6% респондентов вообще не знакомы с термином «синдром интраабдоминальной гипертензии», 69,2% признают только необходимость клинического осмотра с мониторингом ВБД, а 24,1% респондентов лишь спорадически измеряют ВБД для прогноза течения ИАГ. К сожалению, представления о нормальных показателях ВБД имеются только у 14,8% респондентов, тогда как большинство из них (77,1%) регистрирует норму и при значениях данного параметра в пределах 12–15 мм рт. ст. [7].

На сегодняшний день *World Society of the Abdominal Compartment Syndrome* утверждены определения, алгоритмы инструментальной диагностики, а также рекомендации по профилактике и лечению АКС [35].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА

Согласно R. R. Ivatury и соавт. [32], брюшная полость человека на протяжении всей его жизни наполнена газами, жидкостями, кровью, выпотом, что является краеугольным камнем возникновения как ИАГ, так и АКС. Очевидно, что эти синдромы существовали всегда, однако механизмы развития и, как следствие, способы выявления этих патологических состояний были описаны только в XX веке. В 1911 г. Н. Emerson в своем трактате «Внутрибрюшное давление» экспериментально доказал негативное влияние повышенного ВБД на сердечно-сосудистую, легочную и мочевыводящую систему. Далее системный интерес к этой проблеме долгое время отсутствовал и возобновился лишь к концу XX столетия [12].

У ряда категорий хирургических больных, а именно при так называемом висцеральном отеке (сепсис, панкреатит, перитонит, закрытая травма живота), пневмоперитонеуме

(лапароскопия, разрыв полых органов), повышении объема внутрибрюшной жидкости (травматическое кровотечение, разрыв аневризмы брюшной аорты, панкреатит), АКС встречается наиболее часто [3, 50]. Таким образом, патофизиология повышения ВБД напрямую зависит от эластических свойств брюшной стенки и объема брюшной полости. К сожалению, линейной зависимости между ВБД и объемом брюшной полости вывести не удастся ввиду снижения эластичности брюшной стенки по мере увеличения интраабдоминального объема, а также из-за непропорциональности роста давления приросту объема живота [44].

Следует сконцентрировать внимание на закономерности развития АКС при росте ВБД у пациентов с предрасполагающими факторами (высокая степень развития мышечного скелета, увеличение объема подкожно-жировой клетчатки, фасциальных структур и т. д.), особенно при короткой экспозиции от начала острого панкреатита [7, 44].

Именно системный характер повышенного ВБД обуславливает основное отрицательное воздействие на макроорганизм, которое приводит к снижению кровотока по системе нижней полой вены, редукции гастрального и брыжеечного кровотока с ulcerогенными изменениями верхних отделов ЖКТ вплоть до тотального некроза кишечника с развитием его перфорации [29]. Смещение диафрагмы под действием повышенного ВБД влечет за собой рост среднего внутригрудного давления, способствуя снижению вентиляции легких [46], изменяя градиент давления на миокард, а также повышая давление в легочных капиллярах и уменьшая ударный объем сердца на фоне снижения венозного возврата [26, 45].

Доказан двухфазный ответ системного кровообращения на рост ВБД: в первой фазе происходит увеличение венозного возврата и сердечного выброса за счет внезапного притока крови из спланхических сосудов; во второй фазе, при дальнейшем увеличении ВБД, сердечный выброс падает вследствие резкой редукции притока крови из брюшной полости [7, 19]. Это полностью коррелирует с мнением P. Pelosi и соавт. [40], согласно которому даже при кратковременной экспозиции ВБД порядка 40 мм рт. ст. формируются ателектазы в нижнебазальных сегментах обоих легких, а также угнетается сердечный выброс с повышением общего периферического сопротивления сосудов [40]. Нарушение лимфооттока по грудному лимфатическому протоку развивается пропорционально росту ИАГ и полностью прекращается при ВБД более 2–3-й степени [10].

Стойкое повышение давления до 10 мм рт. ст. приводит к редукции печеночного кровотока, в то время как рост давления более 20 мм рт. ст. сопровождается парциальным некрозом гепатоцитов и печеночной дисфункцией [22, 25, 30]. При стойкой гипертензии 1-й степени на протяжении суток происходят существенные изменения почечного кровотока (его редукция и, как следствие, двукратное снижение диуреза), а продолжительное (более нескольких часов) давление в 30 мм рт. ст. (3-я степень гипертензии) у подавляющего большинства пациентов сопряжено с развитием анурии [36].

Рост ВБД выше 15 мм рт. ст. сопровождается прогрессирующей ишемизацией кишечной стенки с постепенным развитием отека слизистой и последующим формированием синдрома энтеральной недостаточности со стойким парезом, что предшествует клинически регистрируемым признакам АКС [11, 16].

Замыкание порочного круга происходит вследствие прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности, ренальной дисфункции и секвестрации жидкости (в том числе



вводимой в рамках инфузионной терапии) в так называемом третьем пространстве, что усугубляет отек слизистой оболочки кишечника и декомпенсирует энтеральную дисфункцию с парезом кишечной стенки, а соответственно, приводит к прогрессивному росту ВБД. Синдром энтеральной недостаточности в рамках полиорганной дисфункции реализуется в последовательной смене патологических процессов. В частности, дистрофия (атрофия) энтероцитов (в том числе некроз вследствие ишемизации слизистой) сопровождается супрессией выработки IgA, нарушением барьерной функции, контаминацией микрофлорой проксимальных отделов кишечника и регионарных лимфоузлов, а также портального тракта [9, 48, 49]. Дальнейшее нарастание ВБД приводит к прорыву флоры в системный кровоток и брюшную полость с развитием абдоминального сепсиса. Данные изменения сопровождаются лимфатической и чреспортальной транслокацией токсинов и микробов с дистрофией гепатоцитов, цитолизом и активацией макрофагальной системы с выбросом цитокинов, что приводит к системным органным повреждениям [29, 49].

Очевидно, что перфузия кишечной стенки ухудшается по мере повышения внутриполостного кишечного давления. Известно, что критическое давление в просвете кишки составляет 30 мм рт. ст. При росте давления свыше указанного уровня происходит гипоперфузия вследствие шунтирования крови в венозное русло. При этом нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции ведут к недостаточной оксигенации и доставке энергетических субстратов к энтероцитам с развитием вторичной тканевой гипоксии и глубоких нарушений метаболических процессов. Ишемия приводит к анаэробному метаболизму, ацидозу, исчерпанию энергозапасов клетки и необратимым ее изменениям.

На сегодняшний день общепризнанной является точка зрения, согласно которой максимальное повреждающее действие на ткани оказывает не ишемия, а так называемый феномен реперфузии. В условиях восстановленного кровотока в присутствии кислорода фермент ксантиноксидаза преобразует гипоксантин в ураты и кислородные радикалы (O_2^- , OH^+), запускающие процесс перекисного окисления тканей. Активация перекисного окисления липидов приводит, в первую очередь, к повреждению клеточных мембран, перекисное окисление белков — к инактивации ферментов, а углеводов — к деполимеризации полисахаридов, составляющих основу межклеточного вещества. Кроме того, повреждающим механизмом при реперфузии является перемещение ионов кальция внутрь клетки, которое в конечном счете приводит к прогрессирующему усилению расстройств микроциркуляции и к нарушению проницаемости мембран [29, 47]. Немаловажно указать также на то, что возросшая в условиях ишемии осмолярность тканей после восстановления кровотока способствует привлечению воды в чрезмерно большом количестве, а это неизбежно потенцирует отек тканей и, как следствие, парез [21].

Даже кратковременное (до 1 часа) повышение ВБД выше 25 мм рт. ст. приводит к изменению гомеостаза и к транслокации толстокишечной флоры в лимфатические узлы, селезенку и портальный тракт [29].

Большинство авторов указывает на прямую зависимость АКС не только от степени ВБД, но и от экспозиции и темпа роста давления, сопровождающегося полиорганными проявлениями и изменениями. Доказано, что при 1-й степени ИАГ признаки полиорганной дисфункции регистрируются не ранее 12–16 часов, а при гипертензии 4-й степени эти

изменения проявляются в период от 3 до 6 часов с момента возникновения гипертензионного синдрома [7].

ДИАГНОСТИКА АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА

Клинические проявления синдрома ИАГ обычно скрыты симптомокомплексом основного заболевания, в данном случае острого панкреатита, и носят крайне неспецифический характер [14]. Наиболее достоверным способом диагностики АКС является измерение ВБД.

Исходя из равномерного распределения давления жидкости во всех направлениях согласно закону Паскаля, еще в 1947 г. S. E. Bradley и G. P. Bradley предложили рассматривать брюшную полость (живот) как своеобразный резервуар с жидкостью и считать правомочным (без существенной погрешности) мониторинг давления в любом отделе брюшной полости, будь то прямая кишка, мочевого пузыря, желудок или нижняя полая вена [18].

Начиная с 30-х годов XX века известны прямые методы измерения ВБД (пункционный, лапаротомный), однако наиболее распространенными являются непрямые методы манометрии в нижней полой вене, желудке или тонкой кишке (посредством гастро- или гастроеюинтубационных канюль), а также в мочевом пузыре, что признается наиболее простым и безопасным способом [7, 12, 35]. Нормальное давление в мочевом пузыре колеблется в пределах 0,2–16,2 мм рт. ст., составляя в среднем 6,5 мм рт. ст. [35], при этом оно незначительно превышает ВБД. Простежливается положительная корреляционная связь между ростом ВБД и ИМТ, что необходимо иметь в виду при оценке и интерпретации результатов [3]. Интравезикальное измерение давления следует признать «золотым стандартом» у большинства пациентов [2, 12, 35], исключение составляют только больные с переломом костей таза, травмой или гематомой стенки мочевого пузыря, паравезикальными гематомами.

Безусловно, тяжесть АКС напрямую зависит не только от величины ВБД, но и, как отмечено выше, от темпа прироста и экспозиции последнего, а также от функциональных сдвигов со стороны гемодинамики, дыхательной функции и деятельности иных жизненно важных органов и систем [49, 50].

Повышение ВБД регистрируют у 60–80% пациентов с деструктивным панкреатитом, однако АКС выявляют лишь у 9,3–10% больных [4, 6, 24, 27, 33]. Установлены прямая зависимость роста ВБД от степени распространенности панкреатогенного процесса в брюшной полости и забрюшинной клетчатке, а также корреляционная связь между ВБД и тяжестью состояния пациента по шкале APACHE II (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation — шкала оценки острых и хронических функциональных изменений) [31, 38].

Необходимым прогностическим критерием при развитии АКС, напрямую коррелирующим с показателями выживаемости, является величина абдоминального перфузионного давления, что представляет собой разность между средним артериальным давлением и значением ВБД [30]. Выявлено, что при остром панкреатите при ВБД 1-й степени в течение 24–48 часов летальный исход наблюдается в 3–7% случаев, а при фульминантном нарастании давления свыше 35 мм рт. ст. в течение нескольких часов неблагоприятные исходы регистрируются в 100% наблюдений [34]. Мониторинг ВБД важен не только для прогноза исходов заболевания, но и для оценки вероятности инфицирования и риска гнойно-септических осложнений при деструктивном



панкреатите. А. А. Литвин и соавт. установили стойкую связь между увеличением экспозиции ВБД и ростом вероятности развития инфицированного некроза [7].

Последовательность событий при деструктивном панкреатите можно представить как развитие отека и инфильтрации забрюшинной клетчатки, брыжеек мезоколон и тонкой кишки с последующей секвестрацией жидкости в забрюшинном пространстве. Подобные изменения становятся триггером роста ВБД с последующей трансформацией в АКС, энтеральную недостаточность с интоксикационным синдромом и, как следствие, в полиорганную дисфункцию. Таким образом, стойкое повышение ВБД при остром панкреатите напрямую влияет на полиорганную недостаточность и прогноз течения заболевания [13, 41].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА

На сегодняшний день профилактика и лечение АКС носят дифференцированный характер и зависят от исходного уровня ВБД [2, 12]. При 1-й степени ВБД, имеющей, как правило, незначительную продолжительность, АКС развивается нечасто. Вторая степень требует тщательного мониторинга как ВБД, так и функций так называемых шоковых органов с применением необходимого арсенала терапевтических процедур и проведением интенсивной терапии [33]. При более высоких степенях ВБД надо применять различные хирургические методы декомпрессии живота [15, 37, 42]. Критичным представляется фульминантный рост ИАГ свыше 35 мм рт. ст., он требует проведения срочной абдоминальной декомпрессии, носящей по сути «реанимационный» характер ввиду риска развития острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности и летального исхода [20, 28, 33, 37].

Одной из особенностей комплексного подхода к лечению острого панкреатита, осложненного АКС, является комбинация консервативных и оперативных мероприятий [42]. Принимая во внимание дыхательную дисфункцию вследствие высокого стояния куполов диафрагмы, снижение экскурсии легких и развитие ателектазов, для адекватной оксигенации и профилактики гемической гипоксии с целью респираторной поддержки целесообразно использовать продленную ИВЛ [7].

Отдельный важный аспект комплексной терапии острого панкреатита с АКС представляют объем и характер инфузионной терапии, направленной на коррекцию волевических нарушений. Как отмечают Ю. М. Гаин и соавт. [1], объемная «водная» нагрузка целесообразна только перед планируемым оперативным пособием, так как во всех остальных случаях (при отсутствии декомпрессии) массивная инфузионная терапия только усиливает интерстициальный отек

и парез ишемизированного кишечника, усугубляя проявления энтеральной недостаточности и АКС.

Развитие и прогрессирование синдрома кишечной недостаточности при наличии интраабдоминальной «катастрофы» в рамках острого панкреатита диктуют необходимость зондовой декомпрессии желудка и тощего кишечника, разрешения пареза, а также указывают на возможное применение лапаротомии с целью максимального снижения риска роста ВБД [20, 37]. Большинство авторов полагает, что хирургическая декомпрессия является единственным эффективным методом лечения таких состояний, достоверно снижая летальность [28]. Декомпрессия (в том числе закрытыми методами) по жизненным показаниям должна выполняться даже в палате интенсивной терапии [42].

Анализ литературных данных, касающихся эффективности декомпрессивных вмешательств со вскрытием брюшной полости, свидетельствует об их преимуществе над неоперативными методиками [28, 27, 39]. Однако при 1-й (асептической) фазе панкреонекроза, принимая во внимание крайнюю нежелательность инфицирования, необходимо применять методы так называемой закрытой декомпрессии, а также пытаться восстановить пассаж по пищеварительной трубке [5, 42]. В рамках лечения деструктивных форм острого панкреатита прогрессивным и патогенетически обоснованным видится применение методов компенсации пареза кишечника путем его зондовой декомпрессии, нутритивной поддержки, а также стимуляции различных отделов пищеварительного тракта, в том числе последовательной электростимуляции, сочетающейся с адекватной инфузионной терапией и продленной перидуральной анестезией [1, 4, 25].

Безусловно, при бесконтрольном прогрессировании АКС обоснованным является специфическое (лапаротомное декомпрессивное) лечение, без которого летальность близка к 100% [31, 41, 50]. На сегодняшний день минимальные цифры летальности при остром панкреатите, осложненном АКС, остаются крайне высокими и составляют 30–40% [13, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение острого панкреатита, осложненного абдоминальным компартмент-синдромом, являет собой одну из наиболее актуальных и злободневных проблем современной ургентной хирургии. Высокая частота развития осложнений и летальных исходов, растущие финансовые затраты, связанные с данной патологией, и мультидисциплинарность проблемы закономерно диктуют необходимость поиска новых или усовершенствования имеющихся методик консервативного, малоинвазивного и традиционного хирургического лечения этой тяжелой когорты больных, а также содружественного подхода «хирург — реаниматолог»/«реаниматолог — хирург».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаин Ю. М., Алексеев С. А., Богдан В. Г. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии // *Белорус. мед. журн.* 2004. № 3. С. 20–31.
2. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Игнатенко О. В., Ярошецкий А. И. Синдром интраабдоминальной гипертензии (обзор литературы) // *Медицина неотложных состояний.* 2008. № 5. С. 94–99.
3. Гинзбург Л. Б. Профилактика и лечение повышенного внутрибрюшного давления у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью: Дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2009. С. 30–33, 43.
4. Дюжева Т. Г., Шефер А. В. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом // *Хирургия.* 2014. № 1. С. 21–29.
5. Евсеев М. А. Нутритивная поддержка в хирургической клинике // *Хирург. практика.* 2015. № 3. С. 3–15.

6. Зубрицкий В. Ф., Осипов И. С., Михопулос Т. А., Забелин М. В. и соавт. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита // *Хирургия.* 2007. № 1. С. 29–32.
7. Литвин А. А., Аль-Даосари А. О., Майда Шади Л. А. Абдоминальный компартмент-синдром у больных острым панкреатитом // *Пробл. здоровья и экологии.* 2008. № 3. С. 110–116.
8. Мыльников А. Г. Способ декомпрессии брюшной полости при лечении абдоминального компартмент-синдрома у больных деструктивным панкреатитом // *Хирургия.* 2012. № 1. С. 61–66.
9. Паршин Д. С., Топчиев М. А. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом // *Вестн. ТГУ.* 2013. Т. 18. Вып. 1. С. 296–298.
10. Рошин Г. Г. Синдром абдоминальной гипертензии: клинико-диагностические аспекты // *Укр. журн. эксперим. медицины.* 2002. Т. 3. № 2. С. 67–73.

11. Тимербулатов В. М. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии // Хирургия. 2012. № 7. С. 58–63.
12. Хрипун А. А., Кузнецов Н. А., Махуова Г. Б., Перевезенцев И. Ю. и соавт. Синдром интраабдоминальной гипертензии. История и современное состояние вопроса (обзор литературы) // Бюл. ВШЦ СО РАМН. 2010. № 3. С. 373–378.
13. Шабунин А. В., Араблинский А. В., Лукин А. Ю., Шиков Д. В. и соавт. Панкреонекроз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 96 с.
14. Шано В. П., Гладкая С. В., Гуменюк И. В., Струкова И. В. и соавт. Стратегия профилактики абдоминального компартмент-синдрома при остром панкреатите // Сучасні Медичні Технології. 2011. № 3–4. С. 405–406.
15. Aitken E. L., Gough V., Jones A., Macdonald A. Observational study of intra-abdominal pressure monitoring in acute pancreatitis // *Surgery*. 2014. Vol. 155. N 5. P. 910–918.
16. Biancofiore G., Bindi M. L. Measurement and knowledge of intra-abdominal pressure in Italian Intensive Care Units // *Minerva Anestesiol.* 2008. Vol. 74. N 1–2. P. 5–8.
17. Boone B., Zureikat A., Hughes S. J., Moser A. J. et al. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis // *Am. Surg.* 2013. Vol. 79. N 6. P. 601–607.
18. Bradley S. E., Bradley G. P. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man // *J. Clin. Invest.* 1947. Vol. 26. N 5. P. 1010–1022.
19. Cheatham M. L., Malbrain M. L. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome // *Acta Clin. Belg.* 2007. Vol. 62. Suppl. 1. P. S98–112.
20. Chiara O., Cimbanassi S., Boati S., Bassi G. Surgical management of abdominal compartment syndrome // *Minerva Anestesiol.* 2011. Vol. 77. N 4. P. 457–462.
21. Cotton B. A., Guy J. S., Morris J. A. Jr., Abumrad N. N. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies // *Shock*. 2006. Vol. 26. N 2. P. 115–121.
22. Dalfino L., Malcangi V., Cinnella G., Brienza N. Abdominal hypertension and liver dysfunction in intensive care unit patients: an "on-off" phenomenon? // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. N 3. P. 838–840.
23. Dambrauskas Z., Parseliunas A., Gulbinas A., Pundzius J. et al. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. N 6. P. 717–721.
24. Davis P. J., Eltawil K. M., Abu-Wasel B., Walsh M. J. et al. Effect of obesity and decompressive laparotomy on mortality in acute pancreatitis requiring intensive care unit admission // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37. N 2. P. 318–332.
25. De Keulenaer B., Regli A., De Laet I., Roberts D. et al. What's new in medical management strategies for raised intra-abdominal pressure: evacuating intra-abdominal contents, improving abdominal wall compliance, pharmacotherapy, and continuous negative extra-abdominal pressure // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2015. Vol. 47. N 1. P. 54–62.
26. De Laet I. E., Malbrain M. M. L. G. Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // *Med. Intensiva*. 2007. Vol. 31. N 2. P. 88–99.
27. De Waele J. J., Hoste E., Blot S. I., Decruyenaere J. et al. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis // *Crit. Care*. 2005. Vol. 9. N 4. P. R452–457.
28. De Waele J. J., Kimball E., Malbrain M., Nesbitt I. et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome // *Br. J. Surg.* 2016. Vol. 103. P. 709–715.
29. Doty J. M., Oda J., Ivatury R. R., Blocher C. R. et al. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation // *J. Trauma*. 2002. Vol. 52. N 1. P. 13–17.
30. Endo K., Sasaki T., Sata N., Hishikawa S. et al. Elevation of intra-abdominal pressure by pneumoperitoneum decreases pancreatic perfusion in an in vivo porcine model // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2014. Vol. 24. N 3. P. 221–225.
31. Gecelter G., Fahoum B., Gardezi S., Schein M. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? // *Dig. Surg.* 2002. Vol. 19. N 5. P. 402–404.
32. Ivatury R. R., Cheatham M. L., Malbrain N. G., Sugrue M. et al. Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Biomedical, 2006. P. 232–239.
33. Ke L., Ni H. B., Sun J. K., Tong Z. H. et al. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36. N 1. P. 171–178.
34. Keskinen P., Leppaniemi A., Pettila V., Piilonen A. et al. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis // *World J. Emerg. Surg.* 2007. Vol. 2. N 2. P. 2–16.
35. Kirkpatrick A. W., Roberts D. J., De Waele J., Jaeschke R. et al.; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39. N 7. P. 1190–1206.
36. Lee R. K. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a comprehensive overview // *Crit. Care Nurse*. 2012. Vol. 32. N 1. P. 19–31.
37. Leppaniemi A. Open Abdomen after Severe Acute Pancreatitis // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2008. Vol. 34. N 1. P. 17–23.
38. Leppaniemi A., Johansson K., De Waele J. J. Abdominal compartment syndrome and acute pancreatitis // *Acta Clin. Belg.* 2007. Vol. 62. Suppl. 1. P. S131–135.
39. Mentula P., Hienonen P., Kempainen E., Puolakkainen P. et al. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis // *Arch. Surg.* 2010. Vol. 145. N 8. P. 764–769.
40. Pelosi P., Quintel M., Malbrain M. L. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics // *Acta Clin. Belg.* 2007. Vol. 62. Suppl. 1. P. S78–88.
41. Pereira J., Constantino J., Duarte L., Pinho H. et al. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: After 15 years of practice // *Int. J. Hepatobiliary Pancreat. Dis.* 2015. Vol. 5. P. 74–81.
42. Radenkovic D. V., Bajec D., Ivancevic N., Bumbasirevic V. et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study // *BMC Surg.* 2010. Vol. 10. P. 22–28.
43. Rosas J. M., Soto S. N., Aracil J. S., Cladera P. R. et al. Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis // *Surgery*. 2007. Vol. 141. N 2. P. 173–178.
44. Schein M., Wittmann D. H., Aprahamian C. C., Condon R. E. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure // *J. Am. Coll. Surg.* 1995. Vol. 180. N 6. P. 745–753.
45. Schmandra T. C., Kim Z. G., Gutt C. N. Effect of insufflation gas and intraabdominal pressure on portal venous flow during pneumoperitoneum in the rat // *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15. N 4. P. 405–408.
46. Struck M. F., Reske A. W., Schmidt T., Hilbert P. et al. Respiratory functions of burn patients undergoing decompressive laparotomy due to secondary abdominal compartment syndrome // *Burns*. 2014. Vol. 40. N 1. P. 120–126.
47. Sugerman H. J., Bloomfield G. L., Saggi B. W. Multisystem organ failure secondary to increased intraabdominal pressure // *Infection*. 1999. Vol. 27. N 1. P. 61–66.
48. Sukhotnik I., Bejar J., Srugo I., Krausz M. M. et al. Adverse effects of increased intra-abdominal pressure on small bowel structure and bacterial translocation in the rat // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2006. Vol. 16. N 4. P. 404–410.
49. Zbar A. P., Wun L., Chiappa A., Al-Hashemy M. et al.; Primary intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: pathophysiology and treatment // *Emerg. Med. Open J.* 2015. Vol. 1. Iss. 2. P. 46–63.
50. Zhang W. F., Ni Y. L., Cai L., Li T. et al. Intra-abdominal pressure monitoring in predicting outcome of patients with severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2007. Vol. 6. N 4. P. 420–423. **D**

Библиографическая ссылка:

Фомин В. С., Исаев А. И., Домарев Л. В., Джаджиев А. Б. и др. Абдоминальный компартмент-синдром при остром панкреатите (обзор литературы) // Доктор.Ру. 2016. № 10 (127). С. 46–50.



Парентеральное питание, содержащее омега-3 жирные кислоты, в коррекции метаболических расстройств у хирургических больных

Н. Г. Арыкан¹, В. В. Стец², В. А. Зырянов², М. Д. Любимов², А. Е. Шестопалов^{2,3}

¹ Клиническая больница № 1 (Волынская) Управления делами Президента РФ, г. Москва

² Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко Минобороны России, г. Москва

³ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

Цель исследования: определить эффективность послеоперационного парентерального питания (ПП) с использованием системы «3 в 1» СМОФКабивен центральный в коррекции метаболических нарушений у больных кардинальным раком пищевода.

Дизайн: проспективное контролируемое сравнительное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Пациенты с опухолями кардинального отдела пищевода (43 мужчины в возрасте $67,9 \pm 10,5$ года) были разделены на две группы в зависимости от программы послеоперационного ПП: в первой группе больные получали Кабивен центральный, а во второй — СМОФКабивен центральный. Сроки и нутритивная ценность энтерального питания в группах были идентичны. Результативность проведения нутритивной поддержки оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10-й день после операции путем определения показателей белкового, жирового и углеводного обмена.

Результаты. На фоне полного парентерального, а затем смешанного парентерально-энтерального питания изменения показателей метаболизма у больных обеих групп были однонаправлены, однако во второй группе они происходили быстрее (к 5–7-м суткам), чем у больных первой группы (к 10-м суткам).

Заключение. Высокое содержание антиоксидантов и уникальная комбинация жировой эмульсии в СМОФКабивене центральном способствуют эффективной коррекции метаболических нарушений в ранние сроки после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: парентеральное питание, метаболизм, омега-3 жирные кислоты, антиоксиданты, онкология.

Using Parenteral Nutrition Containing ω 3-Fatty Acids for Treatment of Metabolic Disorders in Surgical Patients

N. G. Arykan¹, V. V. Stets², V. A. Zyryanov², M. D. Lyubimov², A. E. Shestopalov^{2,3}

¹ (Volynskaya) Clinical Hospital No. 1, Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

² Academician N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Ministry of Defense of Russia Moscow

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia Moscow

Study Objective: To assess the efficacy of postoperative parenteral nutrition (PN) with the SMOFKabiven-central "3 in 1" system in treating metabolic disorders in patients with lower esophagus cancer.

Study Design: This was a prospective controlled comparative randomized study.

Materials and Methods: Patients with tumors of the lower esophagus (43 males aged 67.9 ± 10.5) were divided into two groups, depending on the regimen of PN they received in the postoperative period: Group 1 received Kabiven-central, and Group 2 received SMOFKabiven-central. The duration and the nutritive value of enteral nutrition were the same in both groups.

The efficiency of nutrition support was assessed on Days 1, 3, 5, 7, and 10 after surgery by measuring certain parameters of the protein, fat, and carbohydrate metabolism.

Study Results: Both groups showed unidirectional changes in the metabolic parameters during the period of full parenteral nutrition and the subsequent period of combined parenteral/enteral nutrition. However, in Group 2 these changes occurred more rapidly (on Days 5–7) than in Group 1 (on Day 10).

Conclusion: Because of its high antioxidant content and a unique composition of its fat emulsion, SMOFKabiven can be used as an effective treatment of metabolic disorders in the early postoperative period.

Keywords: parenteral nutrition, metabolism, ω 3-fatty acids, antioxidants, oncology.

Современная концепция нутритивной поддержки хирургических больных предполагает не только полноценное обеспечение энергопластическими материалами, но и использование компонентов, позволяющих адекватно кор-

ригировать синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Программы нутритивной поддержки особенно важны для онкологических больных: к моменту оперативного вмешательства они уже имеют тяжелую белково-энергетическую

Арыкан Нина Геннадьевна — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «КБ № 1 (Волынская)» УД Президента РФ. 119501, г. Москва, ул. Староволынская, д. 10. E-mail: irrv@bk.ru

Зырянов Виталий Андреевич — руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии ФГКУ «ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. E-mail: stetsv@gmail.com

Любимов Михаил Дмитриевич — врач анестезиолог-реаниматолог ФГКУ «ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. E-mail: stetsv@gmail.com

Стец Валерий Викторович — руководитель Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГКУ «ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. E-mail: stetsv@gmail.com

Шестопалов Александр Ефимович — профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, консультант Центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГКУ «ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, д. м. н., профессор. 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: ashest@yandex.ru



недостаточность, а обширная операционная травма, выброс медиаторов воспаления еще более усугубляют имеющиеся нарушения вследствие развития в послеоперационном периоде синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма и синдрома кишечной недостаточности.

Неспецифические реакции гиперметаболизма-гиперкатаболизма проявляются в комплексном нарушении обмена белков, углеводов, липидов, усиленном расходе углеводно-липидных резервов, распаде тканевых белков, прогрессирующей белково-энергетической недостаточности. Субстратом для интенсивно протекающих процессов, перечисленных выше, служат аминокислоты, мобилизуемые из скелетной мускулатуры и нефункционирующего кишечника [2, 4, 10, 12, 17, 27]. Смещение обменных процессов в сторону катаболизма приводит к возникновению белково-энергетической недостаточности, резистентной к стандартной нутритивной поддержке естественными пищевыми субстратами. Таким образом, синдрому гиперметаболизма-гиперкатаболизма принадлежит ведущая роль в патогенезе критических состояний и органной дисфункции, которые непосредственно влияют на клинический исход в послеоперационном периоде [5, 8, 24, 25, 27].

Безусловно, одним из главных элементов ведения оперированных пациентов в онкологии является раннее энтеральное питание [22, 32]. Но при наличии органических или функциональных нарушений ЖКТ в периоперационном периоде его осуществление не всегда возможно. В связи с этим встает вопрос об эффективном парентеральном введении всех необходимых субстратов и фармаконутриентов. Полное внутривенное питание в настоящее время позволяет скорригировать гиперметаболическую реакцию организма на стресс, полностью устранить или значительно сократить проявления белково-энергетической недостаточности, обусловленные хирургическим вмешательством [5, 11, 14, 16]. Однако парентеральное питание (ПП) не является физиологичным и исключает реализацию естественных пищеварительно-транспортных процессов.

Назначение полного ПП должно определяться четкими показаниями, основанными на результатах исследования функционального состояния ЖКТ и на объективном доказательстве невозможности энтерального поступления нутриентов либо того, что энтеральное введение последних не покрывает всех энергетических и пластических потребностей. Поддержание белкового обмена на должном уровне с целью снижения гиперкатаболической реакции организма и обеспечения пластических процессов — один из критериев адекватности ПП больных в критических состояниях. Соответственно, компенсация расхода азота и достижение положительного азотистого баланса для поддержания безжировой массы тела — важнейшие задачи ПП [3].

ПП должно быть сбалансированным и по количеству, и по качеству ингредиентов, а также включать азотсодержащие и энергетические вещества, электролиты, витамины, микроэлементы, фармаконутриенты. Весь набор нутриентов, необходимых для реализации полного ПП, можно разделить на две основные группы: пластический материал для синтеза белка (растворы аминокислот) и источники энергии (углеводы, липиды). Вода, электролиты, а также витамины и микроэлементы относятся к разряду незаменимых веществ [5, 11, 18, 20].

Глюкоза является одним из основных источников энергии при ПП, ее недостаточное поступление ведет к усилению глюконеогенеза и, соответственно, к увеличению скорости потерь белка. Это обусловлено тем, что в отсутствие энерге-

тического обеспечения организм использует введенные или эндогенные аминокислоты в качестве источника энергии, а не для пластических целей.

Жировые эмульсии относятся к наиболее эффективным энергетическим субстратам при полном ПП в связи с высокой энергетической ценностью (1 г — 9,3 ккал) и возможностью обеспечения организма незаменимыми жирными кислотами в малом объеме жидкости. Стоит отметить, что между обменом углеводов, аминокислот и липидов существует тесная взаимосвязь [15, 18].

Включение в программу периоперационной нутритивной поддержки антиоксидантов, препаратов, способных влиять на метаболические, воспалительные процессы, в настоящее время считается наиболее перспективным подходом к лечению синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма и системной воспалительной реакции [2, 19, 22]. Доказано, что активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), возникающий дисбаланс между проокислительными механизмами и системами антиоксидантной защиты играют значимую роль в генезе стресс-опосредованных реакций, метаболических нарушений в организме в послеоперационном периоде [1, 7, 29]. Главным природным антиоксидантом, растворимым в липидах и защищающим мембраны и липопротеины от ПОЛ, является витамин Е (альфа-токоферол). Образуя комплекс с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами (в основном с арахидоновой кислотой), он подавляет липо- и циклооксигеназные пути окисления арахидоновой кислоты (синтез простагландинов и лейкотриенов), активирует эритропоэз, синтез гема, участвует в процессе регуляции степени проницаемости клеточных мембран. Включение витамина Е в комплекс ПП позволяет предотвратить реперфузионное поражение печени при ее ишемии [26].

Основной способ реализации ПП — введение энергетических и пластических источников в сосудистое русло. На практике это выполняется посредством пункции и катетеризации одной из периферических или центральных вен (подключичной, внутренней яремной, бедренной) [25]. Для больных хирургического профиля адекватным сосудистым доступом чаще всего становится центральная вена, даже с учетом того, что длительное нахождение катетера повышает риск развития септических осложнений, а сама процедура катетеризации — риск технических и механических осложнений [14, 21].

Для хирургических пациентов важно адекватное и своевременное поступление энергетических субстратов при минимальной возможности микробной контаминации вводимых растворов через флаконы или магистрали. Разработанная в 1972 г. система ПП «3 в 1» явилась альтернативой флаконной методике ПП. Преимущества такого подхода состоят в том, что при нем используются один контейнер, одна инфузионная система и один инфузионный насос и, кроме того, можно индивидуализировать объем ПП в соответствии с потребностями конкретного больного [3].

Таким образом, адекватное и своевременное обеспечение послеоперационных больных энергетическими субстратами и коррекция синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма — залог благоприятного клинического исхода. Нутритивная поддержка, способы ее реализации могут оказать позитивное влияние как на результат лечения, так и на качество жизни пациента.

Цель исследования: определить эффективность послеоперационного ПП с использованием системы «3 в 1» СМОФКабивен центральный в коррекции метаболических нарушений у больных кардинальным раком пищевода.



Характеристика препарата СМОФКабивен. СМОФ/SMOF — аббревиатура, включающая первые буквы источников масел, которые входят в его состав: Soya oil — соевое масло; Medium-chain triglycerides — среднецепочечные триглицериды; Olive oil — оливковое масло; Fish oil — рыбий жир. Входя в число зарегистрированных в России трехкамерных контейнеров, линейка СМОФКабивен центральный для ПП включает различающиеся по объему системы «3 в 1». Препарат обеспечивает стабильную скорость введения, снижает риск ошибок, неправильных манипуляций, дополнительной микробной контаминации и значительно уменьшает нагрузку на медицинский персонал больницы [3, 12].

Препарат СМОФКабивен предназначен не только для пациентов с синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма, но и для больных с тяжелой белково-энергетической недостаточностью, у которых доставка энергосубстратов энтеральным путем затруднена либо невозможна. СМОФКабивен центральный производит иммуномодулирующее действие благодаря включению в его состав таких фармаконутриентов, как омега-3 жирные кислоты, таурин, витамин Е, цинк, а также оказывает положительное влияние за счет гепатопротекторных свойств высоких доз антиоксидантов и способствует снижению воспалительной реакции. СМОФКабивен периферический обладает теми же свойствами, но предназначен преимущественно для дополнительного питания детей с 2 лет и взрослых (табл. 1).

Дозы препарата СМОФКабивен центральный от 13 до 31 мл/кг/сут соответствуют количеству азота 0,10–0,25 г/кг/сут (0,6–1,6 г/кг/сут аминокислот) и общей энергии 14–35 ккал/кг/сут (12–27 ккал/кг/сут небелковой энергии). Максимальная суточная доза составляет 35 мл/кг. СМОФКабивен периферический: дозы от 20 до 40 мл/кг/сут соответствуют количеству азота 0,10–0,20 г/кг/сут (0,6–1,3 г/кг/сут аминокислот) и общей энергии 14–28 ккал/кг/сут (11–22 ккал/кг/сут небелковой энергии) [9].

В состав препарата СМОФКабивен входит жировая эмульсия СМОФлипид, которая по размерам частиц и биологическим свойствам идентична эндогенным хиломикронам. По данным S. Klek и соавт., длительное (в течение 4 суток) применение такого компонентного состава хорошо переносится пациентами и позитивно влияет на биохимический скрининг профиля жирных кислот [23].

К преимуществам жировой эмульсии СМОФлипид можно отнести сохранение положительных качеств отдельно взятых компонентов. Соевое масло богато линолевой кислотой (приблизительно 55–60%), которая входит в число омега-6 жирных кислот; 8% состава соевого масла представлено α -линоленовой кислотой, относящейся у омега-3 жирным кислотам.

Жировая эмульсия, входящая в состав препарата СМОФКабивен центральный, обеспечивает необходимое количество незаменимых жирных кислот. Благодаря способности среднецепочечных жирных кислот быстро окис-

ляться, организм получает быстродоступную энергию, а оливковое масло поставляет энергию в форме мононенасыщенных жирных кислот, которые намного меньше подвержены окислению, чем соответствующее количество полиненасыщенных кислот.

Выявлено влияние омега-9 жирной кислоты (оливкового масла) на иммунологические показатели [31]:

- слабое воздействие на пролиферацию лимфоцитов или активность NK-клеток, на реактивность нейтрофилов либо его отсутствие;
- предотвращение высвобождения определенных хемотаксических молекул (например, ICAM-1);
- незначительное влияние на продукцию эйкозаноидов.

Сделаны выводы, что эмульсия из оливкового масла иммунонейтральна и может применяться у большинства пациентов при различных состояниях (лица, нуждающиеся в длительном ПП; больные хирургического профиля; больные в критических состояниях, в том числе с усиленной или ослабленной воспалительной реакцией) [29, 30]. Рыбий жир характеризуется высоким содержанием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. При добавлении их к жировым эмульсиям происходит выраженное воздействие на клеточные мембраны и воспалительные процессы (*уровень В*).

В состав препарата СМОФКабивен входит весь спектр заменимых и незаменимых аминокислот, которые заметно влияют на метаболизм белков и процессы анаболизма. Концентрация аминокислот такова, что позволяет покрывать их дефицит в условиях хирургической агрессии. СМОФКабивен содержит таурин — аминокислоту, которая становится незаменимой в условиях стресса. Роль таурина в организме многообразна и включает стабилизацию мембран клеток, осморегуляцию, антиоксидантное действие, стимуляцию гликолиза и глюкогенеза, влияние на обмен кальция. Доказано, что в условиях хирургического вмешательства и патологических процессов концентрация таурина в плазме крови резко снижается. Количество таурина, которое содержит СМОФКабивен, позволяет адекватно и своевременно восполнить этот дефицит [23, 28]. Различная концентрация раствора аминокислот в мешках СМОФКабивена объемами от 986 до 2463 мл дает возможность применять каждый из них в зависимости от индивидуальных потребностей пациента в белке и от пути реализации ПП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое сравнительное рандомизированное исследование выполнено в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Главного военного клинического госпиталя имени академика Н. Н. Бурденко в период с февраля по декабрь 2015 г. В основу работы положены результаты клинического исследования, проведенного у 43 мужчин с опухолями кардиального отдела пищевода, средний возраст которых составил $67,9 \pm 10,5$ года.

Таблица 1

Характеристика препаратов линейки СМОФКабивен

Параметры	СМОФКабивен центральный				СМОФКабивен периферический		
	2463	1970	1477	986	1904	1448	1206
Объем мешка, мл	2463	1970	1477	986	1904	1448	1206
Глюкоза 42%, мл	744	595	446	298	600	456	380
Аминовен 10%, мл	1250	1000	750	500	1036	788	656
СМОФлипид 20%, мл	469	375	281	188	268	204	170
Энергетическая ценность, ккал	2700	2200	1600	1100	1300	1000	800



Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; предполагаемое обширное плановое оперативное вмешательство (резекция средней и нижней трети пищевода, резекция ножек диафрагмы с пластикой толстокишечным трансплантатом по Герлоку или Накаяма); отсутствие сахарного диабета.

Критерии исключения: возраст старше 80 лет; невозможность выполнения операции (ввиду распространенности ракового процесса и т. п.) или отказ от оперативного вмешательства.

Операцию, выполненную под сочетанной анестезией (ингаляционная анестезия с ИВЛ в сочетании с эпидуральной блокадой на грудном уровне), завершали дренированием плевральной полости и интубацией тонкой кишки двухпросветным интестинальным зондом, который также использовался для проведения кишечного лаважа и энтерального питания. Комплекс базисной интенсивной терапии послеоперационного периода у всех обследованных был одинаков и включал в себя продленную эпидуральную аналгезию, коррекцию гиповолемии и анемии, гемодинамическую и респираторную поддержку, коррекцию водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния, антибактериальную терапию, терапию синдрома кишечной недостаточности, нутритивную поддержку.

В соответствии с задачами работы все больные методом закрытых конвертов были рандомизированы на две группы.

В *первую группу (группу сравнения)* вошел 21 пациент. В послеоперационный период ПП в этой группе осуществляли с использованием системы «3 в 1» Кабивен центральный: на 2–4-е сутки — в объеме 2053 мл (энергетическая ценность — 1900 ккал/сут), на 5-е сутки — 1540 мл (1400 ккал/сут), на 6-е сутки — 1026 мл (900 ккал/сут). На 7-е сутки ПП прекращали.

У 22 пациентов *второй (основной) группы* в составе послеоперационной нутритивной поддержки применяли СМОФКабивен центральный: на 2–4-е сутки — в объеме 1970 мл (2200 ккал/сут), на 5-е сутки — 1477 мл (1600 ккал/сут), на 6-е сутки — 986 мл (1100 ккал/сут). На 7-е сутки ПП прекращали.

В обеих группах с первых часов послеоперационного периода через назоинтестинальный зонд проводили кишечный лаваж глюкозо-электролитным раствором (ГЭР). По мере восстановления всасывательной и переваривающей функций тонкой кишки переходили на внутрикишечное введение ГЭР (в 1-е сутки — декомпрессия кишки и кишечный лаваж ГЭР, на 2-е сутки — введение 800 мл ГЭР, на 3-и сутки — внутрикишечная инфузия 1200 мл ГЭР), а с 4–5-х суток давали энтеральное питание стандартной смесью нарастающей нутритивной ценности: от 0,5 ккал/мл (500 мл) на 4–5-е сутки до 1 ккал/мл (2000–2500 мл) на 7-е сутки.

С целью определения степени питательной недостаточности всем пациентам при поступлении в стационар проводили скрининг по шкале Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002). Это позволило определить наличие или отсутствие питательной недостаточности на начальном этапе исследования.

При поступлении в ОРИТ после оперативного вмешательства больным в 1-е сутки производили интегральную оценку показателей тяжести состояния с использованием шкалы Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), что является важным прогностическим критерием исхода заболевания и эффективности проводимого лечения.

В послеоперационном периоде эффективность нутритивной поддержки оценивали в течение 10 суток. На 1, 3, 5,

7 и 10-е сутки после оперативного вмешательства, помимо общеклинических исследований, применяли специальные методы, позволяющие определить эффективность нутритивной поддержки в коррекции основных показателей гомеостаза: с помощью анализатора Express+ (Bayer, Германия) измеряли содержание общего белка и его фракций, холестерина, триглицеридов, трансферрина, общего билирубина, трансаминаз, электролитов; с использованием фотометрии (Immundiagnostik, Швейцария) оценивали уровень преальбумина; уреазным методом (аппарат Hitachi 902, Roche Diagnostics GmbH, Германия — Япония) — концентрации креатинина и мочевины в суточной моче. Потребности в энергии определяли посредством непрямой калориметрии (прикроватный монитор 6-03 «Тритон», компания «Тритон-ЭлектроникС», Россия).

Инструментальную оценку восстановления функциональной структурности ЖКТ проводили с помощью зондовой энтерографии водорастворимым контрастом на 1, 3 и 5-е сутки послеоперационного периода. Оценивали характер перистальтики, форму, величину, рельеф стенок, структурную целостность кишки, отсутствие или наличие затеков контрастного вещества [13].

Статистическая обработка материала выполнена с использованием методов вариационной статистики (программа SPSS). Определяли значения среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (SE), медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для проверки нормальности распределения применяли критерий Колмогорова — Смирнова. Сравнения в двух независимых группах переменных производили с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни или параметрического критерия Стьюдента (для количественных данных); сравнения в двух связанных группах — с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов скрининга по шкале NRS-2002 показал, что при поступлении в стационар у больных имелась питательная недостаточность 3-й (69,7%) и 2-й (30,3%) степени. По исходным показателям тяжести состояния существенных различий между группами не было.

При поступлении в ОРИТ интегральная оценка тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II составила $14,8 \pm 3,9$ балла.

Проявлением гиперметаболизма уже в 1-е сутки послеоперационного периода явилось резкое увеличение потребности в донаторах энергии, на 2-е сутки в обеих группах отмечался рост энергопотребности в 2 раза по сравнению со значениями 1-х суток [6]. Истинный расход энергии от 1-х суток к 3-м возрастал в среднем с $1551,4 \pm 109,6$ ккал/сут до $2990,8 \pm 284,7$ ккал/сут ($p < 0,05$). В последующем потребность в энергии снижалась и во второй группе была несколько ниже, чем в первой (рис. 1).

Существенной разницы в обеспечении энергией между группами не выявлено вследствие того, что с 4–5-х суток в программу нутритивной поддержки включали энтеральное питание.

Развившаяся уже на 1-е сутки диспротеинемия соответствовала периоду гиперметаболической реакции (табл. 2). Интенсивность катаболизма с усиленным распадом мышечных белков отражали значительное повышение суточной экскреции азота с мочой (в первой группе $17,2 \pm 1,9$ г/сут, во второй — $16,9 \pm 1,8$ г/сут) и выраженный отрицательный



баланс азота (в первой группе $-25,8 \pm 1,3$ г/сут, во второй — $-26,0 \pm 1,4$ г/сут). Отрицательный азотистый баланс был обусловлен не только усилением катаболизма белков, но и нарушением их синтеза, что является проявлением стрессовых нарушений.

Нарушения липидного обмена также претерпевали изменения, характерные для критического состояния. Активный липолиз и его маркеры определяли в 1-е и 2-е сутки послеоперационного периода в обеих группах. На 3-и сутки во второй группе (при введении СМОФКабивена центрального) уровни триглицеридов в сыворотке крови соответствовали норме: $1,6 \pm 0,4$ ммоль/л. В первой же группе (при введении Кабивена центрального) отмечали гипертриглицеридемию: $3,8 \pm 0,7$ ммоль/л. Следует предположить, что она

стала следствием снижения активности липопротеинлипазы. На 10-е сутки содержание триглицеридов в обеих группах не выходило за границы нормы.

Расстройства углеводного обмена в виде постагрессивной гипергликемии, связанной с травматичным оперативным вмешательством, наблюдались у всех больных и требовали повышения количества экзогенного инсулина. У пациентов основной группы от 1-х к 5-м суткам уровень глюкозы снизился с $8,9 \pm 1,1$ ммоль/л до $6,1 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 3).

Одновременно следует отметить, что в первой группе количество инсулина, вводимого за сутки, достигало $121,8 \pm 12,7$ ЕД, а во второй — $100,4 \pm 15,1$ ЕД. В группе сравнения гипергликемия и, как следствие, низкая скорость утилизации эндогенной и экзогенной глюкозы, усиленный катаболизм белка стали проявлениями некомпенсированных метаболических нарушений в послеоперационном периоде (см. табл. 3).

На фоне полного парентерального, а затем смешанного парентерально-энтерального питания изменения показателей белкового обмена у больных обеих групп были одинаковыми, однако во второй группе происходили быстрее, чем в первой, притом что сроки и нутритивная ценность энтерального питания в группах исследования были идентичны.

Усиленный распад тканевых белков вследствие тяжелого синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма удалось компенсировать только к 10-м суткам наблюдения в первой группе и к 7-м суткам — во второй. За счет адекватного содержания спектра аминокислот СМОФКабивен позволяет перекрывать дефицит последних при стрессе. В частности, это касается таурина ($0,5-1,2$ г), который в условиях хирургической агрессии становится незаменимым.

Уровень общего белка в сыворотке крови во второй группе ($61,1 \pm 3,9$ г/л) превышал таковой в первой ($55,8 \pm 4,7$ г/л) на 10-е сутки послеоперационного периода, и эти значения статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей 1-х суток (рис. 2А). Такая же динамика наблюдалась к 10-м суткам и в уровнях сывороточного альбумина: $26,1 \pm 4,1$ г/л

Рис. 1. Изменения в расходе энергии от первых к седьмым суткам послеоперационного периода, ккал/сут.

* $P < 0,05$ при сравнении с первыми сутками.

Примечание. Здесь и далее: в первой группе в состав нутритивной поддержки входил препарат Кабивен центральный, во второй — СМОФКабивен центральный

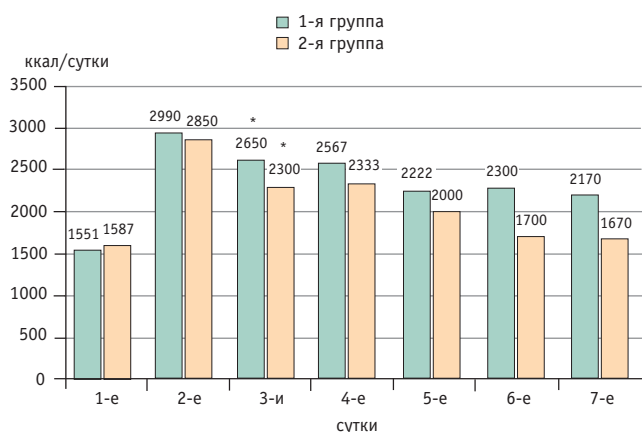


Таблица 2

Динамика показателей белкового обмена в группах исследования в послеоперационном периоде ($M \pm SD$), г/л

Показатели	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки		10-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Трансферрин	$1,22 \pm 0,18$	$1,23 \pm 0,17^*$	$1,19 \pm 0,38$	$1,24 \pm 0,37$	$1,30 \pm 0,18^{**}$	$1,45 \pm 0,50^{**}$	$1,31 \pm 0,24^{**}$	$1,68 \pm 0,48^{**}$	$1,44 \pm 0,13^{**}$	$1,80 \pm 0,35^*, **$
Преальбумин	$1,58 \pm 0,02$	$1,49 \pm 0,08^*$	$1,61 \pm 0,03$	$1,74 \pm 0,01$	$1,67 \pm 0,01^{**}$	$2,68 \pm 0,05^*, **$	$1,81 \pm 0,04$	$3,01 \pm 0,07$	$2,04 \pm 0,04^{**}$	$3,22 \pm 0,10^{**}$

* $P < 0,05$ при сравнении с первой группой.

** $P < 0,05$ при сравнении с первыми сутками.

Таблица 3

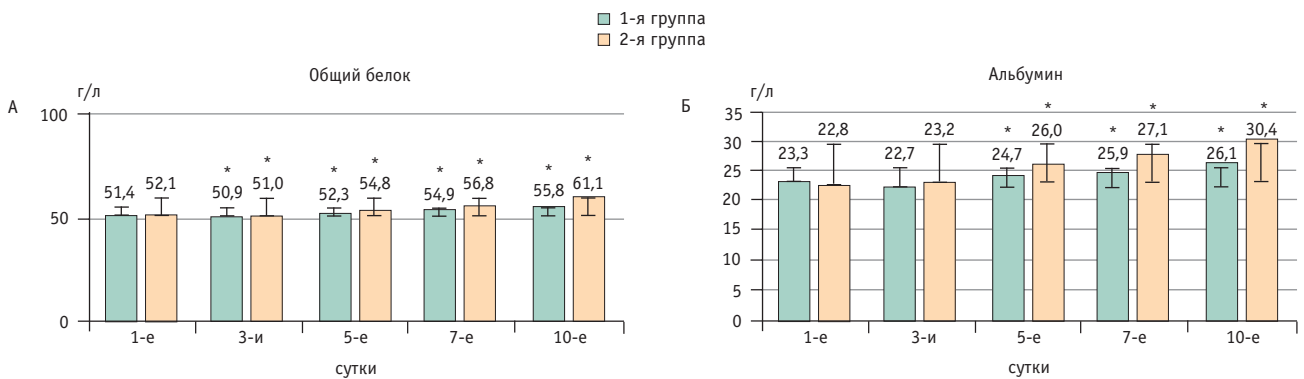
Динамика уровня гликемии в группах исследования в послеоперационном периоде ($M \pm SD$), ммоль/л

Показатель	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Уровень гликемии	$10,80 \pm 1,50$	$8,90 \pm 1,10$	$7,80 \pm 2,00$	$6,98 \pm 1,08^*$	$8,10 \pm 4,00$	$6,10 \pm 1,10^*$	$6,88 \pm 1,34$	$6,05 \pm 0,30$

* $P < 0,05$ при сравнении с первыми сутками.

Рис. 2. Динамика показателей общего белка (А) и альбумина (Б) сыворотки крови в послеоперационном периоде, г/л.

* $P < 0,05$ при сравнении с первыми сутками



и $30,4 \pm 2,9$ г/л в первой и второй группах соответственно, в обоих случаях различия с 1-ми сутками статистически значимы ($p < 0,05$) (рис. 2Б).

Определенный интерес представляет то, что уже к 5-м суткам уровень трансферрина в сыворотке крови во второй группе превышал таковой в первой группе, а при попарном сравнении с применением критерия Манна — Уитни выявлено, что во второй группе концентрация трансферрина на 10-е сутки была статистически значимо выше, чем в первой ($p < 0,05$) (см. табл. 2). Полученные результаты во второй группе можно связать с компенсацией белкового обмена на фоне коррекции синдрома кишечной недостаточности и гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Это подтверждается не только более высокими показателями сывороточного преальбумина во второй группе, повышением в динамике уровней белка, альбумина и трансферрина в сыворотке крови (см. табл. 2 и рис. 2А, Б), но и нормализацией азотистого баланса.

Выделение азота с мочой у больных второй группы уменьшилось до $7,0 \pm 0,4$ г/сут. Положительный баланс азота по сравнению с 1-ми сутками к 7–8-м суткам составил $+0,61 \pm 0,09$ г/сут ($p < 0,05$). В первой группе также наблюдались положительные изменения, но на 7-е сутки азотистый баланс все еще оставался отрицательным ($-1,7 \pm 0,15$ г/сут, $p \leq 0,05$).

Следует заметить, что во второй группе (при введении СМОФКабивена центрального) имела место более ранняя коррекция нарушений углеводного обмена: уровень гликемии в сыворотке крови снизился до $6,1 \pm 1,1$ ммоль/л на 5-е сутки (различия с показателем 1-х суток статистически значимы: $p < 0,05$) (см. табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение СМОФКабивена, содержащего 250 г глюкозы, не усиливает стрессиндуцированную гипергликемию. Отсутствие отрицательного влияния на углеводный обмен имеет большое практическое значение для проведения ПП в условиях послеоперационной гипергликемии и инсулинорезистентности у больных с обширными оперативными вмешательствами на желудке и пищеводе.

По данным литературы, первостепенную роль в расстройстве метаболизма в ответ на хирургическую травму играют цитокины. Одним из корреляторов выживаемости и летальности при критических состояниях является ИЛ-6 — ключевой

Таблица 4

Общая динамика уровня интерлейкина 6 в группах исследования, пг/мл

Время исследования	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
1-е сутки	88,1	49,0	134,3
3-и сутки	42,3	24,8	106,5
5-е сутки	31,8*	18,9*	63,7*

* $P = 0,025$ при сравнении с 1-ми сутками.

медиатор острофазного ответа и фазы ЕВВ [3, 11, 20, 30]. В 1-е сутки послеоперационного периода в сыворотке крови больных обеих групп было определено повышение уровня ИЛ-6 в ответ на обширную хирургическую травму, но уже на 3-и сутки анализ содержания ИЛ-6 как показателя провоспалительной цитокиновой системы выявил существенные различия в исследуемых группах: в 1-е сутки в первой группе — $184,6 \pm 23,2$ пг/мл, во второй — $54,1 \pm 12,9$ пг/мл ($p \leq 0,05$); на 3-и сутки в первой группе — $176,5 \pm 22,2$ пг/мл, во второй — $55,3 \pm 12,5$ пг/мл ($p \leq 0,05$). На 5-е сутки уровень ИЛ-6 во второй группе составил $63,7 \pm 12,3$ пг/мл, а в группе сравнения — $153,3 \pm 50,9$ пг/мл ($p = 0,025$ для отличия от 1-х суток).

Изменение концентрации ИЛ-6 в данном исследовании рассматривалось как косвенный признак динамики метаболического ответа: к 5-му дню наблюдения его уровень в группах исследования уменьшился почти в 3 раза (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях идентичности программы энтерального питания высокое содержание антиоксидантов и уникальная комбинация жировой эмульсии в препарате СМОФКабивен центральный способствуют коррекции метаболических нарушений в более ранние сроки после оперативного вмешательства. Результаты оценки применения СМОФКабивена центрального для парентерального питания у пациентов с кардиальным раком пищевода свидетельствуют об адекватной коррекции постагрессивного дефицита азота, нормализации обмена белков, жиров и углеводов, а также о своевременной коррекции синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вологжанин Д. А., Хорошилов И. Е., Струков Е. Ю. Справочные материалы по оценке статуса питания и проведению энтеральной нутриционной поддержки: учебное пособие. СПб.: Инфо Ол, ВМЕДА, 2009. 108 с.

2. Зингеренко В. Б. Коррекция метаболических нарушений и нутритивная поддержка в интенсивной терапии перитонита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 48 с.

3. Зырянов В. А., Стец В. В., Шестопалов А. Е., Климова Г. М. и др. Парентеральное питание препаратом Оликлинмель N8-800



- пациентов с синдромом катаболизма при расширенных абдоминальных операциях // *Общая реаниматология*. 2014. Т. 10. № 3. С. 25–37.
4. Панова Н. Г., Шестопалов А. Е., Стец В. В. Влияние состава послеоперационной нутритивной поддержки на состояние иммунного статуса у больных, оперированных на органах брюшной полости // *Воен. мед. журн.* 2013. № 6. С. 32–38.
 5. Попова Т. С., Шестопалов А. Е., Тамазашвили Т. Ш., Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2002. 319 с.
 6. Рекомендации по парентеральному и энтеральному питанию для взрослых. Австрийское общество клинического питания. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2003. 92 с.
 7. Руднов В. А. Клинические перспективы использования омега-3 жирных кислот в интенсивной терапии критических состояний, осложненных синдромом системного воспаления // *Инфекции в хирургии*. 2007. № 4. С. 25–30.
 8. Руководство по клиническому питанию / Под ред. В. М. Луфта, С. В. Базненко. СПб.: Арт-Экспресс, 2013. 449 с.
 9. СМОФКабивен центральный: инструкция по применению. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48668.htm (дата обращения — 15.07.2016).
 10. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк А. И., Сельчук Л. В. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных // *Практ. онкология*. 2009. Т. 10. № 1. С. 49–57.
 11. Шестопалов А. Е. Метаболический ответ организма на агрессивное воздействие // *Руководство по клиническому питанию* / Под ред. В. М. Луфта, С. В. Базненко. СПб.: Арт-Экспресс, 2013. С. 85–105.
 12. Шестопалов А. Е., Борисов А. Ю., Бутров А. В. К вопросу о раннем энтеральном питании у больных с деструктивным панкреатитом // *Consilium Medicum. Хирургия*. 2005. № 1. С. 71–74.
 13. Шестопалов А. Е., Панова Н. Г. Послеоперационная фармакотерапия нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖКТ // *Вестн. интенсив. терапии*. 2010. № 5. 38 с.
 14. Alberda C., Gramlich L., Jones N., Jeejeebhoy K. et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study // *Intensive Care Med.* 2009. Vol. 35. N 10. P. 1728–1737.
 15. Allingstrup M. J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A., Espersen K. et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients // *Clin. Nutr.* 2012. Vol. 31. N 4. P. 462–468.
 16. Awad S., Varadhan K. K., Ljungqvist O., Lobo D. N. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery // *Clin. Nutr.* 2013. Vol. 32. N 1. P. 34–44.
 17. Bozzetti F. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results // *Clin. Nutr.* 2013. Vol. 32. N 5. P. 876.
 18. Doig G. S., Simpson F., Sweetman E. A., Finfer S. R. et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2013. Vol. 309. N 20. P. 2130–2138.
 19. Furukawa S., Saito H., Fukatsu K., Hashiguchi Y. et al. Glutamine-enhanced bacterial killing by neutrophils from postoperative patients // *Nutrition*. 1997. Vol. 13. N 10. P. 863–869.
 20. Gustafsson U. O., Scott M. J., Schwenk W., Demartines N. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations // *Clin. Nutr.* 2012. Vol. 31. N 6. P. 783–800.
 21. Heidegger C. P., Berger M. M., Graf S., Zingg W. et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial // *Lancet*. 2013. Vol. 381. N 9864. P. 385–393.
 22. Heyland D. K., Novak F. Immunonutrition in critically ill patient: more harm than good? // *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2001. Vol. 25. N 2. Suppl. P. S51–55.
 23. Klek S., Chambrier C., Singer P., Rubin M. et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid) — a double-blind, randomized, multicentre study in adults // *Clin. Nutr.* 2013. Vol. 32. N 2. P. 224–231.
 24. Kreymann G., DeLegge M. H., Luft G., Hise M. E. et al. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups — a systematic review // *Clin. Nutr.* 2012. Vol. 31. N 2. P. 168–175.
 25. Parrish C. R. The Hitchhiker's Guide to parenteral nutrition management for adult patients. URL: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2015/11/MadsenArticle-July-06.pdf> (дата обращения — 15.07.2016).
 26. Schuster H., Blanc M. C., Bonnefont-Rousselot D., Nakib S. et al. Protective effects of glutamine dipeptide and alpha-tocopherol against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat liver // *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28. N 3. P. 331–337.
 27. Singer P., Anbar R., Cohen J., Shapiro H. et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients // *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37. N 4. P. 601–609.
 28. Stapleton P. P., Charles R. P., Redmond H. P., Bouchier-Hayes D. J. Taurine and human nutrition // *Clin. Nutr.* 1997. Vol. 16. N 3. P. 103–108.
 29. Sultan J., Griffin S. M., Di Franco F., Kirby J. A. et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery // *Br. J. Surg.* 2012. Vol. 99. N 3. P. 346–355.
 30. Sun X., Oberlander D., Huang J., Weissman C. Fluid resuscitation, nutritional support, and cholesterol in critically ill postsurgical patients // *J. Clin. Anesth.* 1998. Vol. 10. N 4. P. 302–308.
 31. Wanten G. J., Calder P. C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. N 5. P. 1171–1184.
 32. White J. V., Guenter P., Jensen G., Malone A. et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition) // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012. Vol. 112. N 5. P. 730–738. ■

Библиографическая ссылка:

Арыкан Н. Г., Стец В. В., Зырянов В. А., Любимов М. Д. и др. Парентеральное питание, содержащее омега-3 жирные кислоты, в коррекции метаболических расстройств у хирургических больных // *Доктор.Ру*. 2016. № 10 (127). С. 51–57.



Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы)

А. Е. Климов, М. В. Петрова, Е. Ю. Садовникова, М. Ю. Персов, А. А. Бархударов, С. С. Андреев

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщение данных современных литературных источников о причинах развития острого панкреатита после эндоскопических манипуляций на протоковой системе поджелудочной железы и «желчном дереве».

Основные положения. Заболевания органов гепатопанкреатобилиарной системы широко распространены и часто сопровождаются патологией большого сосочка двенадцатиперстной кишки и сфинктера Одди. Это обстоятельство объясняет высокую частоту применения малоинвазивных эндоскопических вмешательств и манипуляций при данной патологии, что часто приводит к развитию различных осложнений, в частности острого постманипуляционного панкреатита. Рассматриваются причины развития данного осложнения.

Заключение. Многообразие причин развития острого постманипуляционного панкреатита при проведении различных транспапиллярных манипуляций служит основанием для дальнейшего научного поиска путей улучшения результатов лечения больных с патологией органов гепатопанкреатобилиарной зоны и разработки методов профилактики развития осложнений при проведении транспапиллярных манипуляций.

Ключевые слова: транспапиллярные вмешательства, постманипуляционный панкреатит, профилактика осложнений, обзор причин развития.

Causes of Post-Procedural Pancreatitis: Literature Review

А. Е. Klimov, М. V. Petrova, Е. Yu. Sadovnikova, М. Yu. Persov, А. А. Barkhudarov, S. S. Andreev

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize information from current publications about the causes of acute pancreatitis that develops after endoscopic procedures on the pancreatic ductal system and the biliary tree.

Key Points: Disorders of the hepato-pancreato-biliary system are highly prevalent and are often associated with abnormalities of the major duodenal papilla and the sphincter of Oddi. This explains the high prevalence of minimally invasive endoscopic interventions and procedures in patients with these disorders. Such interventions often cause various complications, including acute post-procedural pancreatitis. We investigated potential causes of this complication.

Conclusion: A great variety of causes of acute post-procedural pancreatitis in people who underwent different transpapillary procedures supports the need for further scientific search for ways to improve treatment outcomes in patients with hepato-pancreato-biliary disorders as well as for the development of methods to prevent complications of transpapillary procedures.

Keywords: transpapillary interventions, post-procedural pancreatitis, prevention of complications, review of causes.

В этой статье хотелось бы рассмотреть и обобщить данные современных источников о причинах развития острого постманипуляционного панкреатита после различных транспапиллярных вмешательств на органах гепатопанкреатобилиарной зоны при различных патологиях.

За последние годы во всем мире резко увеличилась заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ), опухолевыми и воспалительными заболеваниями органов гепатопанкреатобилиарной зоны, вызывающими непроходимость внепеченочных желчных протоков [2, 4, 5, 7, 10, 19, 23, 25, 26, 37]. Среди этих заболеваний важное место занимают патологические изменения в области большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1, 3, 7, 14, 15, 18, 29, 31, 32, 35, 36].

Сведения о распространенности указанных патологий весьма разнородны [8, 14]. Согласно отечественным данным [7, 9, 22], у пациентов, оперируемых на желчевыводящих путях, на этапах до- и интраоперационного обследования при первичных хирургических вмешательствах папилло-

стеноз диагностируется в 4–40% случаев, а при повторных операциях — в 11–85%. Разброс данных объясняется различными диагностическими возможностями исследователей и отсутствием единообразия интерпретации данных [19].

По наблюдениям зарубежных и отечественных авторов [16, 20, 34, 36–38], распространенность дисфункции сфинктера Одди (ДСО) в популяции составляет 1,5%. ДСО — собирательное понятие, под ним подразумевают как недостаточность, так и спазм сфинктера Одди, следствием которых является нарушение оттока желчи и сока поджелудочной железы в ДПК.

ДСО может стать причиной послехолецистэктомического синдрома у пациентов, перенесших холецистэктомию, в 13–23% случаев [5].

Среди больных, не страдающих ЖКБ, с необъяснимым болевым синдромом, локализующимся в правом подреберье, ДСО выявляется в 29% случаев, а при хроническом рецидивирующем идиопатическом панкреатите — в 14,7–72% [22, 26].

Андреев Сергей Сергеевич — ассистент кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Бархударов Александр Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Климов Алексей Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Персов Михаил Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: persov@yandex.ru

Петрова Марина Владимировна — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Садовникова Елена Юрьевна — аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: redaktor@rusmg.ru



По результатам статистических исследований, ЖКБ страдают почти каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина в мире [2, 10]. ЖКБ встречается при 6–29% всех аутопсий [1]. В Москве у четверти населения старше 60 лет и трети населения старше 70 лет имеются желчные камни [3]. О распространенности первичного склерозирующего холангита в мире точно не известно [28], но согласно литературным источникам в США она составляет около 6,3 случая на 100 000 населения [3, 26].

С учетом вышеупомянутых данных проблема лечения ЖКБ и ее осложнений, а также других заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны остается особенно актуальной в хирургической гастроэнтерологии [21]. Количество ранних осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) — 0,8–20% с летальностью 1,5–2%, что определяет необходимость дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения обтурирующих и рубцовостенозирующих патологий гепатопанкреатобилиарной системы [2, 17, 26, 27].

В последние годы при терапии заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны широкое распространение получили методы эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) с вмешательством на большом дуоденальном сосочке ДПК и последующей ревизией внепеченочного «желчного дерева». По данным многих авторов [2, 6, 9, 12, 24], ЭРПХГ является весьма ценным диагностическим и оперативным внутрипротоковым методом при механических желтухах различного генеза и наличии камней в магистральных желчных протоках. Достоверность этого метода исследования составляет 97,5% [22, 36].

ЭРПХГ особенно эффективна при поражении дистального отдела общего желчного протока, ранее наложенных билиодигестивных анастомозов, а также при патологии вирусного протока. Помимо того что они обладают диагностической ценностью, манипуляции на внепеченочных желчных протоках дают возможность разрешить патологический процесс в протоковой системе и ликвидировать обтурацию билиарного и панкреатического трактов.

Вместе с тем ЭРПХГ несет в себе опасность развития различных осложнений, частота которых варьирует от 4,0% до 4,95%, а у пациентов, перенесших ЭПСТ, достигает 9,8%. Летальность же после ЭРПХГ — не более 0,2–0,3% [16, 28].

Наиболее частыми осложнениями, возникающими после ЭРПХГ и ЭПСТ, являются, по данным мультицентровых исследований, острый панкреатит (2,5%), холангит (1,3%), кровотечение (1,7–2,3%), перфорация ДПК (1,3%) [2, 11, 20].

Кроме того, в 3–10% случаев выполнение ЭРПХГ бывает невозможным из-за трудности канюлирования фатерова сосочка [13]. Это может быть связано с наличием дивертикулов периапулярной зоны, стеноза ДПК. Невозможность канюляции желчного протока больным с билиодигестивными анастомозами встречается еще более часто (10–48%), что увеличивает процент развития острого постманипуляционного панкреатита в этой группе больных [13].

По данным некоторых авторов [13], безуспешное или неполное проведение ЭРПХГ имеет место в 10–20% случаев. Значит, большинство осложнений связано с техническими факторами проведения манипуляций, а остальные — с особенностями анатомического строения гепатопанкреатобилиарной зоны. В ряде случаев наблюдается проксимальная или дистальная миграция стентов [28].

Одно из самых тяжелых и распространенных осложнений — развитие острого постманипуляционного панкреатита. Высокая частота его развития после ЭРПХГ, а также отсутствие эффективных медикаментозных методов профилактики, результаты анализа тактических и технических ошибок и т. д. в ходе эндоскопических транспапиллярных вмешательств, ведущих к его возникновению, определяют актуальность изучения и разработки новых методов проведения внутрипротоковых вмешательств, повышающих безопасность и эффективность эндоскопического лечения, выработки комплекса мероприятий по профилактике, ранней диагностике и терапии этих осложнений [30, 33, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие причин развития острого постманипуляционного панкреатита при проведении различных транспапиллярных манипуляций служит основанием для дальнейшего поиска путей улучшения результатов лечения больных с патологией органов гепатопанкреатобилиарной зоны и разработки методов профилактики развития осложнений при проведении транспапиллярных манипуляций.

ЛИТЕРАТУРА

- Аккуратова А. Ю. Динамическая гепатобилисцинтиграфия в дифференциальной диагностике рубцовых и функциональных изменений большого дуоденального сосочка у больных желчнокаменной болезнью: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 144 с.
- Аминов И. Х. Профилактика острого панкреатита после рентгенэндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке (клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2015. 21 с.
- Балдин И. Н. Анестезиологическое обеспечение при хирургической тактике лечения желчнокаменной болезни у лиц старше 60 лет // Изв. Самарского научного центра РАН. 2014. Т. 16. № 5 (4). С. 1368–1372.
- Брыски Б. С., Демидов Д. А., Ивлев В. П. Опыт эндоскопических вмешательств на БДС при патологии холедоха и профилактика их осложнений // Сб. тр. симпозиума «Внутрипросветная эндоскопическая хирургия». М., 1998. С. 29–30.
- Бурков С. Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме // Новости медицины и фармации. 2004. № 14 (154). С. 16–17.
- Ветшев П. С. Желчнокаменная болезнь и холецистит // Клини. аспекты гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 1. С. 16–23.
- Виноградов В. В. Заболевания фатерова соска. М.: Медгиз, 1962. С. 47–62.
- Галлингер Ю. И., Наздрачев В. И., Будзинский А. А., Нихаев Д. А. Результаты эндоскопической папиллосфинктеротомии, выполняемой в качестве повторной операции на желчевыводящих путях // Хирургия. 1983. № 10. С. 42–46.
- Гальперин Э. И., Ветшев П. С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар, 2009. 568 с.
- Каримов Ш. И., Ким В. Л., Боровская С. П. Малоинвазивные вмешательства в лечении холедохолитиаза // Анналы хирург. гематологии. 2000. Т. 5. № 2. С. 32–35.
- Киров Н. Х. Отдаленные результаты хирургического лечения желчнокаменной болезни с использованием комплекта инструментов «Мини-Ассистент»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 25 с.
- Климов А. Е., Фёдоров А. Г., Давыдова С. В. Транспапиллярная установка нитиноловых стентов // Эндоскопическое стентирование стенозирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. СПб.: изд-во СПбГПМА, 2008. С. 49–56.
- Коростышевская А. М., Летягин А. Ю. Диагностические возможности и клиническое применение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (обзор литературы) // Сиб. консилум. 2004. № 9 (39). С. 28–35.
- Кузин Н. М., Кузнецов Н. А. К проблеме хирургии калькулезного холецистита // Хирургия. 1995. № 1. С. 18–23.
- Лазебник Л. Б., Копанева М. И., Ежова Т. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на

- желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные) // *Терапевт. арх.* 2004. № 2. С. 83–87.
16. Меньшикова И. Л. Профилактика острого панкреатита при эндоскопических эндобилиарных вмешательствах // *Вестн. КРСУ.* 2013. Т. 13. № 6. С. 162–165.
 17. Мехтиева О. А., Богданов Р. Н., Мехтиев С. Н. Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью // *Лечащий врач.* 2011. № 2. С. 22–28.
 18. Петровский Б. В. Пути развития реконструктивной восстановительной хирургии // *Хирургия.* 1988. № 6. С. 3–5.
 19. Пирцхалашвили Г. Г., Волков С. В., Сордия Д. Г. Использование эндоскопических методов диагностики и лечения больных с желтухой // *Сб. тр. симпозиума «Внутрипросветная эндоскопическая хирургия».* М., 1998. С. 63–64.
 20. Погосян Г. А. Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков, результаты хирургического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. С. 5–6.
 21. Похабова Е. Ю., Белова Г. В. Современный взгляд на неопухольные стенозирующие поражения БДС — этиология и патогенез, возможности диагностики. Системный обзор // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2012. № 6. С. 69–75.
 22. Ратников В. А., Черемисин В. М., Шейко С. Б. Современные лучевые методы (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография) в диагностике холедохолитиаза (обзор литературы) // *Мед. визуализация.* 2002. № 3. С. 99–106.
 23. Фёдоров А. Г. Оперативная дуоденоскопия: транспапиллярные вмешательства: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. 232 с.
 24. Фёдоров А. Г., Давыдова С. В. Оперативная дуоденоскопия: рентгеноэндобилиарные вмешательства, литоэкстракция, эндопротезирование: учеб. пособие. М., 2008. С. 8–9.
 25. Шалимов А. А., Шалимов С. А., Нечитайло М. Е., Доманский Б. В. Хирургия печени и желчных путей // *Здоров'я.* Киев, 1993. 57 с.
 26. Шулешова А. Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатобилиарной зоны — диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 256 с.
 27. Щеголева А. А. Желчекаменная болезнь: учебно-методическое пособие для студентов, ординаторов, аспирантов, стажеров и интернов. М., 2015. С. 7.
 28. Юсиф-Заде К. Ф. К диагностике и лечению заболеваний билиарной системы методом эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии // *Рос. мед. журн.* 2015. № 4. С. 36–38.
 29. Bader T. R., Braga L., Beavers K. L., Semelka R. C. MR imaging findings of infectious cholangitis // *Magn. Reson. Imaging.* 2001. Vol. 19. N 6. P. 781–788.
 30. Bedogni G., Contini S., Ricci E. et al. Trattamento mediante papillosphincterotomia endoscopica della calcolosi residua e recidiva del coledoco. Risultati di 180 casi. *Minerva die tol* // *Gastrienterol.* 1985. Vol. 31. P. 475–476.
 31. Classen M., Hagenmüller F. Endoscopic biliary drainage // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1984. Vol. 102. P. 76–83.
 32. Cotton P., Burney P., Masson R. R. Transnasal bile duct catheterisation after endoscopic sphincterotomy: method for biliary drainage, perfusion and sequential cholangiography // *Gut.* 1979. Vol. 20. N 4. P. 285–287.
 33. Kaikous R. M., Geenen J. E. Current role of ERCP in the management of benign pancreatic disease // *Endoscopy.* 1996. Vol. 28. N 1. P. 131–137.
 34. Kawai K., Akasaka Y., Hashimoto Y., Nakajima M. Preliminary report on endoscopic papillotomy // *J. Kyoto Pref. Univ. Med.* 1973. Vol. 82. P. 353–355.
 35. Mariiko V., Starchenko G., Vinogradova G. EPST in patient with paraampula diverticula // *Khirurgiia.* 1990. N 10. P. 46–49.
 36. Meier P. Preventing ERCP-induced pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 87. N 11. P. 1536–1539.
 37. Rosenblatt M. L., Catalano M. F., Alcocer E., Geenen J. E. Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction // *Gastrointest. Endosc.* 2001. Vol. 54. N 6. P. 697–704.
 38. Soto J. A. Clinical Application of MR cholangiopancreatography (MRCP) // *Med. Imaging Int.* 2000. Vol. 10. N 2. P. 10–13.

Библиографическая ссылка:

Климов А. Е., Петрова М. В., Садовникова Е. Ю., Персов М. Ю. и др. Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы) // *Доктор.Ру.* 2016. № 10 (127). С. 58–60.



Лазер в лечении доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка

Н. В. Левченко^{1, 2}, В. В. Хрячков¹, Р. Р. Шавалиев^{1, 2}

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск

² Няганская окружная больница, Тюменская область

Цель исследования: разработка и внедрение нового малоинвазивного способа папиллотомии путем антеградного рассечения большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) высокоэнергетическим излучением гольмиевого (YAG:Ho) лазера.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. Операции выполнены 31 пациенту, проходившему лечение в хирургическом отделении Няганской окружной больницы.

Для выполнения антеградной лазерной папиллотомии (АЛПТ) использовали лазерную установку, оснащенную высокоэнергетическим YAG:Ho-лазером, эндовидеохирургические комплексы и фиброхоледохоскоп. Во время холецистэктомии выполнялась интраоперационная холедохоскопия, при наличии показаний — АЛПТ.

Результаты. АЛПТ успешно произведена у всех больных со стенозом БСДПК, из них у 15 (48,4%) стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом. Все оперативные вмешательства выполнены лапароскопически, показаний для конверсии не было. Во всех случаях достигнут желаемый результат. Летальных исходов не было. У 5 пациентов было отмечено осложнение — повышение уровня амилазы крови, которое удалось купировать консервативной терапией.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности антеградной папиллотомии в лечении стеноза БСДПК. Применение высокоэнергетического гольмиевого лазерного излучения позволяет выполнить адекватную папиллотомию при минимальном повреждении окружающих тканей. Операция эффективна даже в тех ситуациях, когда эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия невыполнима.

Ключевые слова: холедохолитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка, холедохоскопия, лазерная литотрипсия, антеградная лазерная папиллотомия.

Laser Treatment for Benign Stenosis of Major Duodenal Papilla

N. V. Levchenko^{1, 2}, V. V. Khryachkov¹, R. R. Shavaliiev^{1, 2}

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

² Nyagan District Hospital

Study Objective: To develop and implement a new minimally invasive method of papillotomy — an antegrade dissection of the major duodenal papilla (MDP) using high-energy holmium (YAG:Ho) laser.

Materials and Methods: Thirty-one patients who were treated at the Surgery Department of the Nyagan District Hospital underwent surgery. To perform surgery with our technique of antegrade laser papillotomy (ALPT), we used high-energy YAG:Ho laser, endoscopic video-assisted surgery systems, and a fiberoptic choledochoscope. An intraoperative choledochoscopy and, if indicated, ALPT was performed during cholecystectomy.

Study Results: All patients with MDP stenosis underwent successful ALPT; 15 of these patients (48.4%) had MDP stenosis associated with choledocholithiasis. All surgical procedures were laparoscopic, no indications for conversion were found. The desired result was obtained in all cases. No fatal outcomes were reported. Five patients had a complication (increased blood levels of amylase), which was successfully treated by conservative therapy.

Conclusion: The study results showed sufficiently high efficacy of using antegrade papillotomy as a treatment for MDP stenosis. High-energy holmium laser helps perform an adequate papillotomy with minimal damage to the surrounding tissues. This surgery is effective even when endoscopic retrograde sphincterotomy of the papilla of Vater is impossible.

Keywords: choledocholithiasis, major duodenal papilla stenosis, choledochoscopy, laser lithotripsy, antegrade laser papillotomy.

Одной из актуальных проблем хирургии остаются диагностика и лечение стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) [1, 3–5, 11, 17, 18]. Наиболее распространенной операцией на БСДПК является эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) [6, 9, 10, 13, 14, 19, 20]. При выполнении ЭПСТ могут возникнуть сложности с позиционированием режущей струны папиллотомы в нужном направлении, а также существует возможность кровотечения из зоны папиллосфинктеротомии при недостаточной диатермокоагуляции. В свою очередь, избыточная

диатермокоагуляция может стать причиной выраженного отека БСДПК и развития острого панкреатита. Недостаточная длина разреза способна привести к рестенозированию, в то время как избыточная — к перфорации двенадцатиперстной кишки (ДПК) [2, 20].

По литературным данным, распространенность осложнений после ЭПСТ составляет 1–13%. При этой процедуре частота панкреонекроза — 0,5–1,3%, частота перфорации задней стенки ДПК — 0,5%, летальность — 0,1–1% [7, 8, 11, 15, 16]. Парафатеральные дивертикулы представляют

Левченко Николай Владимирович — к. м. н., докторант кафедры госпитальной хирургии БУ ВО ХМАО — Югры ХМГМА; врач-хирург хирургического отделения № 1 БУ ХМАО — Югры «Няганская ОБ». 628181, Тюменская обл., г. Нягань, ул. Загородных, д. 12. E-mail: nvlev07@yandex.ru

Хрячков Валерий Васильевич — д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии БУ ВО ХМАО — Югры ХМГМА. 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40. E-mail: ekrasovskaya@vitaeternarps.com

Шавалиев Рафаэль Рафикович — соискатель ученой степени к. м. н. кафедры госпитальной хирургии БУ ВО ХМАО — Югры ХМГМА; врач-хирург хирургического отделения № 1 БУ ХМАО — Югры «Няганская ОБ». 628181, Тюменская обл., г. Нягань, ул. Загородных, д. 12. E-mail: rshavaliiev@mail.ru



сложности, а в некоторых случаях делают невозможным выполнение ЭПСТ.

Цель исследования: разработка и внедрение нового малоинвазивного способа папиллотомии путем антеградного рассечения БСДПК высокоэнергетическим излучением гольмиевого (YAG:Ho) лазера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе результатов лечения пациентов со стенозом БСДПК ($n = 31$), находившихся на лечении в хирургическом отделении БУ ХМАО — Югры «Няганская окружная больница» в 2010–2015 гг., которым была выполнена антеградная лазерная папиллотомия (АЛПТ). Среди оперированных было 20 женщин и 11 мужчин. Возраст участников исследования составил от 25 до 79 лет, пациентов в возрасте 60–79 лет было 36,7%.

Всем больным при госпитализации в стационар выполнялось клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин), фиброгастроуденоскопию с осмотром БСДПК, УЗИ органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы), ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки. При наличии показаний проводились КТ и МРТ. Назначался осмотр терапевта.

При УЗИ до операции признаки внутрипротоковой гипертензии были обнаружены у 11 (35,5%) больных, у 6 (19,3%) был выявлен холедохолитиаз. При дуоденоскопии у 3 (9,7%) пациентов найдены парапапиллярные дивертикулы ДПК. Сопутствующая патология была представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (35,5%), описторхозом (16,1%) и ожирением различной степени (83,9%).

Интраоперационную холедохоскопию проводили всем больным с обоснованным подозрением или доказанным стенозом БСДПК, с холедохолитиазом, при наличии механической желтухи в момент операции или в анамнезе, с холангитом, с признаками расширения желчных протоков по данным УЗИ, при обнаружении расширенных протоков во время операции. Показанием к АЛПТ считали стеноз БСДПК.

Для выполнения АЛПТ использовали лазерную установку Coherent (США), оснащенную высокоэнергетическим YAG:Ho-лазером, эндовидеохирургические комплексы Stryker (США) и Karl Storz (Германия), а также фиброхоледохоскоп Karl Storz (Германия).

АЛПТ выполняется следующим образом. Начало операции: установка троакаров полностью соответствует лапароскопической холецистэктомии. Через один из троакаров и разрез стенки пузырного протока или стенки холедоха в просвет холедоха заводится фиброхоледохоскоп. Выполняется ревизия холедоха. При наличии стеноза БСДПК к нему подводится гибкий лазерный световод по рабочему каналу холедохоскопа. Под визуальным контролем, используя высокоэнергетическое излучение YAG:Ho-лазера, рассекают БСДПК. Процедура выполняется в импульсном режиме с частотой 10–15 Гц и энергией 0,5–5,0 Дж.

После адекватной папиллотомии холедохоскоп беспрепятственно проникает в просвет ДПК. После папиллотомии и при литотрипсии выполняли контрольную холедохоскопию. При восстановлении адекватного пассажа желчи в ДПК и отсутствии признаков холангита пузырный проток клипировали и производили лапароскопическую холе-

цистэктомии по стандартной методике. При наличии признаков холангита после удаления холедохоскопа устанавливали дренаж в просвет холедоха.

В настоящее время существует много способов дренирования холедоха. Мы отдаем предпочтение его дренированию через пузырный проток. В случаях отключенного желчного пузыря и облитерации пузырного протока устанавливаем дренаж через холедохотомическое отверстие, которое ушивается до дренажа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

АЛПТ успешно произведена у 31 (100%) больного со стенозом БСДПК, из них у 15 (48,4%) стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом, который в 9 (29,0%) случаях был выявлен интраоперационно. Все оперативные вмешательства выполнены лапароскопически, показаний для конверсии не было.

У 3 пациентов мы столкнулись с расположением БСДПК в дивертикуле. Эффективность выполнения АЛПТ у больных с парафатеральными дивертикулами составила 100% (3 из 3 случаев). У 2 из них стеноз БСДПК сочетался с холедохолитиазом, обоим проведены АЛПТ и литотрипсия.

Во всех случаях достигнут желаемый результат. Летальных исходов не было. У 5 пациентов было отмечено осложнение — повышение уровня амилазы крови, которое удалось купировать консервативной терапией.

Накопленный опыт показал, что одним из технически сложных этапов в процессе АЛПТ является проведение холедохоскопа через пузырный проток. Значительно затрудняют выполнение этой манипуляции анатомические особенности пузырного протока, такие как извитость хода, облитерация просвета и угол впадения в холедох. Необходима мобилизация пузырного протока. Когда его просвет сужен, непроходим для холедохоскопа, то в супрадуоденальном отделе холедоха выполняется холедохотомия. Необходимо учитывать, что длина разреза должна соответствовать диаметру холедохоскопа.

В 7 из 31 наблюдения не удалось провести холедохоскоп через пузырный проток. В этих случаях он вводился через холедохотомическое отверстие. Дренирование холедоха выполнялось через пузырный проток в 16 (51,6%) случаях, только одному пациенту было произведено дренирование холедоха через холедохотомическое отверстие.

При манипуляциях лапароскопическими инструментами в брюшной полости не исключается возможность повреждения наружной оболочки холедохоскопа. В некоторых случаях возникают сложности, которые обусловлены анатомическими особенностями и пространственным расположением внепеченочных желчевыводящих путей и холедохоскопа. Они связаны с углом введения холедохоскопа, что приводит к перегибу или S-образному изгибу его гибкой части и затруднению управления им, а иногда — к его повреждению.

На основании полученного опыта нами предложено направляющее устройство для холедохоскопа (патент РФ на полезную модель № 149055, приоритет от 12.05.2014, регистрация в Государственном реестре полезных моделей РФ от 21.11.2014), которое значительно облегчает проведение холедохоскопии [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности антеградной лазерной папиллотомии




(АЛПТ) в лечении стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК).

Особенностью предложенного способа АЛПТ является применение высокоэнергетического гольмиевого лазерного излучения, которое позволяет выполнить адекватную папиллотомию при минимальном повреждении окружающих тканей.

АЛПТ эффективна даже в тех ситуациях, когда эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия невыполнима (интра- или парадивертикулярное расположение БСДПК, выраженная деформация двенадцатиперстной кишки и др.).

Считаем данный способ лечения больных со стенозом БСДПК перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А. Л., Рыбин Е. П., Учваткин Е. Г., Филин А. С. и др. Комбинированная эндоскопическая хирургия желчнокаменной болезни, осложненной заболеваниями терминального отдела общего желчного протока // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова*. 1997. Т. 156. № 3. С. 30–34.
2. Бебуришвили А. Г., Мандриков В. В., Зюбина Е. Н., Туровец М. И. и др. Профилактика острого панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах у пациентов с высоким риском его развития // *Эндоскоп. хирургия*. 2014. № 1. С. 69–70.
3. Ветшев П. С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) // *Анналы хирург. гепатологии*. 2011. Т. 16. № 3. С. 50–57.
4. Гальперин Э. И., Ветшев П. С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар-М, 2009. 568 с.
5. Глебов К. Г., Котовский А. Е., Дюжева Т. Г. Критерии выбора конструкции эндопротеза для эндоскопического стентирования желчных протоков // *Анналы хирург. гепатологии*. 2014. Т. 19. № 2. С. 55–65.
6. Ермолов А. С., Иванов П. А., Благовестнов Д. А., Демченко С. С. и др. Тактика лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2014. № 1. С. 10–14.
7. Красильников Д. М., Захарова А. В., Миргасимова Д. М., Нигматзянов Р. И. Комплексное лечение больных с механической желтухой // *Практ. медицина*. 2014. № 5 (81). С. 71–74.
8. Майстренко Н. А., Стукалов В. В. Холедохолитиаз. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. 285 с.
9. Михайлулов С. В., Моисеенкова Е. В., Мисроков М. М. Особенности течения панкреонекроза на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. № 5. С. 29–35.
10. Парфенов И. П., Ярош А. Л., Сергеев О. С., Солошенко А. В. и др. Прогнозирование острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки // *Анналы хирург. гепатологии*. 2010. Т. 15. № 2. С. 87–91.
11. Пархисенко Ю. А., Жданов А. И., Пархисенко В. Ю., Калашник Р. С. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения // *Український журнал хірургії*. 2013. № 3 (22). С. 202–211.
12. Пат. 149055 РФ. Направляющее устройство для холедохоскопии / В. В. Хрячков, Н. В. Левченко, Р. Р. Шавалиев. 12.05.2014. URL: <http://poleznayamodel.ru/model/14/149055.html> (дата обращения — 15.09.2016).
13. Славин Л. Е. Лапароскопическая холецистэктомия // *Практ. медицина*. 2010. № 41. С. 30–35.
14. Старков Ю. Г., Стрекаловский В. П., Григорян Р. С., Ризаев К. С. и др. Антеградная папиллосфинктеротомия во время лапароскопической холецистэктомии // *Анналы хирург. гепатологии*. 2001. Т. 6. № 1. С. 99–106.
15. Шаповальянц С. Г., Ардасенов Т. Б., Фрейдович Д. А., Мыльников А. Г. и др. Проблемы современной диагностики холедохолитиаза // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011. № 2. С. 22–29.
16. Vagnato V. J. Laparoscopic choledochoscopy and choledocholithotomy // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*. 1993. Vol. 3. N 3. P. 164–166.
17. Catheline J.-M., Turner R., Rizk N., Barrat C. et al. Evaluation of the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy: laparoscopic ultrasound versus intraoperative cholangiography: a prospective study of 150 cases // *Surg. Laparosc. Endosc*. 1998. Vol. 8. N 2. P. 85–91.
18. Golden W. E., Jonston J. C., Cleves M. A. S. Laparoscopic cholecystectomy in the geriatric population // *J. Am. Geriatr. Soc*. 1996. Vol. 44. N 11. P. 1380–1383.
19. Voitek A. Its outpatient cholecystectomy safe for the hingerriscelective patient // *Surg. Endosc*. 1997. Vol. 11. N 12. P. 1147–1149.
20. Wojtuń S., Gil J., Zyśko B. The use of endoscopic method in treatment of strictures of biliary tree // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2007. Vol. 22. N 131. P. 477–481. 

Библиографическая ссылка:

Левченко Н. В., Хрячков В. В., Шавалиев Р. Р. Лазер в лечении доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка // *Доктор.Ру*. 2016. № 10 (127). С. 61–63.

LIST OF ABBREVIATIONS/СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ (ALT)	— аланинаминотрансфераза	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АСТ (AST)	— аспартатаминотрансфераза	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ГГТП	— γ -глутамилтранспептидаза	ОМС	— обязательное медицинское страхование
ДМС	— добровольное медицинское страхование	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИЛ (IL)	— интерлейкин	HBsAg	— австралийский антиген, маркер вирусного гепатита В
ИМТ (BMI)	— индекс массы тела	HCV	— вирус гепатита С
ИФА	— иммуноферментный анализ	Ig	— иммуноглобулин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	NK	— натуральные киллеры
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	(natural killer)	
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра		