

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Авторы номера

Маев И. В.
Ивашкин В. Т.
Горелов А. В.
Шабунин А. В.
Кучерявый Ю. А.
Гальперин Э. И.
Цуканов В. В.
Пасечников В. Д.
Звенигородская Л. А.
Белоусова Е. А.
Бордин Д. С.
Гриневич В. Б.
Парфенов А. И.
Егоров В. И.
Корниенко Е. А.
Хомерики С. Г.
Бакулин И. Г.
Белобородова Е. В.
Дюжева Т. Г.
Осипенко М. Ф.
и другие

Алексей Васильевич Шабунин

Интервью с главным хирургом Москвы, главным врачом
Городской клинической больницы имени С. П. Боткина
Департамента здравоохранения города Москвы
читайте на с. 6–7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 2 (131), 2017



Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология
№ 2 (131), 2017 год
Тема выпуска — Заболевания печени

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

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

Нечипай А. М.,
д. м. н., профессор

Осипенко М. Ф.,
д. м. н., профессор

Старков Ю. Г.,
д. м. н., профессор

Цуканов В. В.,
д. м. н., профессор

Шептулин А. А.,
д. м. н., профессор

Malfertheiner Peter,
MD, Prof.

Megraud Francis,
Prof.

O'Morain Colm,
MSc, MD, Prof.

Sergey V. Kantsevov,
MD, Prof.

Tohru 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, заместитель генерального
директора по лечебной работе — главный врач ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства»

Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

Вы читаете новый выпуск «Доктор.Ру»
Гастроэнтерология.

В этом году наш журнал отмечает знаменательную дату — пятидесятилетие возможности общаться с вами, предоставлять актуальную информацию в различных клинических областях медицины. Выпуски, посвященные гастроэнтерологии, содержат самые современные сведения, затрагивающие различные аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Рад сообщить вам об уникальной акции «Каждому гастроэнтерологу России журнал «Доктор.Ру» Гастроэнтерология на персональный e-mail», в рамках которой каждый читатель сможет бесплатно подписаться на PDF-версии журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология 2017 года. Подробнее об акции читайте в журнале.

Основной темой номера выбрана гепатология — диагностика и лечение заболеваний печени. В интервью член-корреспондент РАН, главный хирург Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), главный врач одной из крупнейших московских клиник — городской клинической больницы имени С. П. Боткина — Алексей Васильевич Шабунин подчеркивает: «Большого прогресса достигла хирургия в гепатологии, в том числе в области лечения злокачественных образований печени...»

В числе материалов — оригинальные клинические исследования и обзоры, представленные авторами из Москвы и Твери, Омска и Красноярска. Часть работ выполнена сотрудниками Московского клинического научно-практического центра ДЗМ (Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии), очередная, 43-я, сессия которого традиционно состоялась в начале марта в Москве.

Кроме статей по гепатологии, хочу отметить также материалы, посвященные результатам длительного обсуждения проблемы панкреатитов в Российском панкреатологическом клубе — «Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминальной боли», итогам клинических исследований по изучению эффективности и безопасности использования различных препаратов в гастроэнтерологии.

Весна богата научными событиями: в частности, в это время года проходят конференции и съезды Российского эндоскопического общества, Общества эндоскопических хирургов России. Ряд работ посвящен применению эндоскопии в диагностике и лечении гастроэнтерологических заболеваний.

Мы надеемся, что вы, уважаемые читатели, найдете в журнале много интересного для себя и примете активное участие в обсуждении представленного консенсуса.

FEATURED TOPIC: LIVER DISORDERS

MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

1 Prof. P. L. Shcherbakov: "The featured topic of this issue is hepatology, the diagnosis and treatment of liver disorders..."

2-3 DOCTOR.RU'S 15TH ANNIVERSARY

INTERVIEW

6-7 Prof. A. V. Shabunin, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences: "There have been great advances in hepatic surgery, especially in treating malignancies of the liver..."

GASTROENTEROLOGY

- 8-10 **Treatment and Prevention of Cholelithiasis: Current Concepts.**
V. V. Tsukanov, Yu. L. Tonkikh, A. V. Vasyutin
- 11-14 **Current Non-Invasive Methods for Diagnosing Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.**
V. A. Akhmedov, O. V. Gaus
- 15-21 **Autoimmune Hepatitis: How to Avoid Mistakes.**
Yu. G. Sandler, Ye. V. Vinnitskaya, L. N. Gendrikson, T. Yu. Khaimenova, D. L. Rotin, R. B. Gudkova
- 22-25 **Enzyme Activity in the Small-Intestine Mucosa of Celiac Disease Patients on Gluten-Free Diet.**
O. V. Akhmadullina, E. A. Sabelnikova, N. I. Belostotsky, A. I. Parfenov, S. G. Khomeriki
- 26-32 **Effects of Transfusional Hemosiderosis on Liver and Heart in Patients with Myelodysplastic Syndrome.**
G. A. Dudina
- 33-37 **Specific Features of Matrix Metalloproteinase Level Changes in Pancreatic Disorders.**
L. V. Vinokurova, G. G. Varvanina, A. V. Smirnova, A. S. Gulyayev, D. S. Bordin, Ye. A. Dubtsova
- 38-45 **Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis: Treating Abdominal Pain.**
I. Ye. Khatkov, I. V. Mayev, D. S. Bordin, Yu. A. Kucheryavy, S. R. Abdulkhakov, S. A. Alekseyenko, E. I. Aliyeva, R. B. Alikhanov, I. G. Bakulin, A. Yu. Baranovskiy, Ye. V. Beloborodova, Ye. A. Belousova, I. M. Buriyev, Ye. V. Bystrovskaya, S. V. Vertyankin, L. V. Vinokurova, E. I. Galperin, A. V. Gorelov, V. B. Grinevich, M. V. Danilov, V. V. Darvin, Ye. A. Dubtsova, T. G. Dyuzheva, V. I. Yegorov, M. G. Yefanov, N. V. Zakharova, V. Ye. Zagaynov, V. T. Ivashkin, R. Ye. Izrailov, N. V. Korochanskaya, Ye. A. Korniyenko, V. L. Korobka, N. Yu. Kokhanenko, M. A. Livzan, I. D. Loranskaya, K. A. Nikolskaya, M. F. Osipenko, A. V. Okhlobystin, V. D. Pasechnikov, Ye. Yu. Plotnikova, S. I. Polyakova, O. A. Sablin, V. I. Simanenko, N. I. Ursova, V. V. Tsvirkun, V. V. Tsukanov, A. V. Shabunin
- 46-52 **Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Patients: Clinical, Functional, and Morphological Features.**
L. A. Zvenigorodskaya, S. G. Khomeriki, M. V. Shinkin
- 53-55 **Using Picoprep for Colonoscopy Preparation.**
G. S. Tsaryova, K. Ye. Pchelintsev, A. A. Gladyshev, A. N. Shikhmetov
- 56-62 **Diagnostic Criteria for Serrated Lesions of the Colon.**
N. V. Ageykina, O. A. Kharlova, N. A. Oleynikova, P. G. Malkov, M. V. Knyazev, V. A. Duvansky
- 63-68 **Tribenoside in Combination with Lidocaine for Topical Treatment of Hemorrhoids: Review of Clinical Studies.**
G. Yu. Knorrng
- 69-75 **Assessment of Surgical Stress Parameters after Laparoscopic and Open Liver Resection.**
D. N. Panchenkov, G. B. Aleksanyan, N. K. Akhmatova, M. G. Yefanov, R. B. Alikhanov, Yu. V. Ivanov
- 75 **LIST OF ABBREVIATIONS**
- 77-80 **NEWS**

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gastroenterology
No. 2 (131), 2017
Featured Topic: Liver Disorders

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

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Gastroenterology
P. L. Shcherbakov

Editorial Board
Doctor.Ru, Gastroenterology
I. G. Bakulin
D. S. Bordin
V. V. Veselov
A. M. Nechipai
M. F. Osipenko
Yu. G. Starkov
V. V. Tsukanov
A. A. Sheptulin
Malfertheiner Peter
Megraud Francis
O'Morain Colm
Sergey V. Kantsevov
Tohru Iton

Science Editors:

I. G. Bakulin
V. V. Veselov
Ye. V. Vinnitskaya
G. Yu. Knorrng
G. S. Mikhailyants
M. F. Osipenko
Ch. S. Pavlov
Yu. G. Starkov
V. V. Tsukanov
A. A. Sheptulin

Journal Director

E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Director of Editorial Projects

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

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

Office Manager

reception@rusmg.ru

Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos

Front cover, pages 1-3, 6, 77, and 78 : Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP
Page 80: Archive of the Russian Endoscopy Society

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.

Certificate of mass-media registration
ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

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

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORÉ Agency
Frequency: 15 issues a year
Circulation: 10,000 copies

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

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

Научные редакторы Бакулин И. Г., д. м. н., профессор
Веселов В. В., д. м. н., профессор
Винницкая Е. В., д. м. н.
Кнорринг Г. Ю., к. м. н.
Михайлянц Г. С., д. м. н.
Осипенко М. Ф., д. м. н., профессор
Павлов Ч. С., д. м. н., профессор
Старков Ю. Г., д. м. н., профессор
Цуканов В. В., д. м. н., профессор
Шентулин А. А., д. м. н., профессор

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

Проект-директор редакции Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама marketing@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

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

Фото на первой обложке, с. 1–3, 6, 77, 78 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»
на с. 80 из архива Российского эндоскопического общества (РЭНДО)

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: 15 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и 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.

ДОКТОР.РУ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

№ 2 (131), 2017 ГОД

ТЕМА ВЫПУСКА — ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

1 Профессор П. Л. Щербаков: «Основной темой номера выбрана гепатология — диагностика и лечение заболеваний печени»

2–3 ЖУРНАЛУ «ДОКТОР.РУ» 15 ЛЕТ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

6–7 Член-корреспондент РАН, профессор А. В. Шабунин: «Большого прогресса достигла хирургия в гепатологии, в том числе в области лечения злокачественных образований печени...»

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 8–10 **Современные аспекты лечения и профилактики холелитиаза.**
Цуканов В. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В.
- 11–14 **Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени.**
Ахмедов В. А., Гаус О. В.
- 15–21 **Аутоиммунный гепатит: как избежать ошибки?**
Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В., Гендриксон Л. Н., Хайменова Т. Ю., Ротин Д. Л., Гудкова Р. Б.
- 22–25 **Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютенную диету.**
Ахмадуллина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И., Парфенов А. И., Хомерики С. Г.
- 26–32 **Влияние посттрансфузионного гемосидероза на печень и сердце у пациентов с миелодиспластическим синдромом.**
Дудина Г. А.
- 33–37 **Особенности изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы.**
Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Смирнова А. В., Гуляев А. С., Бордин Д. С., Дубцова Е. А.
- 38–45 **Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминального боли.**
Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Абдулхаков С. Р., Алексеев С. А., Алиева Э. И., Алиханов Р. Б., Бакулин И. Г., Барановский А. Ю., Белобородова Е. В., Белоусова Е. А., Буриев И. М., Быстровская Е. В., Вертянкин С. В., Винокурова Л. В., Гальперин Э. И., Горелов А. В., Гриневич В. Б., Данилов М. В., Дарвин В. В., Дубцова Е. А., Дюжева Т. Г., Егоров В. И., Ефанов М. Г., Захарова Н. В., Загайнов В. Е., Ивашкин В. Т., Израйлов Р. Е., Корочанская Н. В., Корниенко Е. А., Коробка В. Л., Коханенко Н. Ю., Ливзан М. А., Лоранская И. Д., Никольская К. А., Осипенко М. Ф., Охлобыстин А. В., Пасечников В. Д., Плотникова Е. Ю., Полякова С. И., Саблин О. А., Симаненков В. И., Урсова Н. И., Цвиркун В. В., Цуканов В. В., Шабунин А. В.
- 46–52 **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности.**
Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Шинкин М. В.
- 53–55 **Опыт применения препарата Пикопреп при подготовке к колоноскопии.**
Царева Г. С., Пчелинцев К. Е., Гладышев А. А., Шихметов А. Н.
- 56–62 **Диагностические критерии зубчатых образований толстой кишки.**
Агейкина Н. В., Харлова О. А., Олейникова Н. А., Мальков П. Г., Князев М. В., Дуванский В. А.
- 63–68 **Применение комбинации трибенозида и лидокаина в местном лечении геморроя: обзор клинических исследований.**
Кнорринг Г. Ю.
- 69–75 **Оценка параметров операционного стресса после лапароскопических и открытых резекций печени.**
Панченков Д. Н., Алексанян Г. Б., Ахматова Н. К., Ефанов М. Г., Алиханов Р. Б., Иванов Ю. В.

75 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

77–80 НОВОСТИ

«Современная тенденция медицины — органосохраняющие операции»



Шабунин Алексей Васильевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный хирург Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» ДЗМ, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член правления Московского общества хирургов.

Профессор А. В. Шабунин — автор более чем 370 научных работ, в том числе четырех монографий, обладатель десяти патентов на изобретения. Под его руководством защищены девять диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук. Заслуженный врач РФ, заслуженный врач города Москвы, лауреат премии Правительства Москвы в области медицины.

— **Алексей Васильевич, номер нашего журнала посвящен гепатологии. Насколько велики диагностические возможности современного врача-гепатолога?**

— Сегодня мы можем быстрее и точнее ставить диагноз, используя высокоинформативные методы диагностики: КТ и МРТ с болюсным контрастированием, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, сцинтиграфию печени с оценкой функциональных резервов. Благодаря им можно не только установить точный диагноз, но и выполнить 3D-реформацию с определением взаимосвязи опухоли с сосудами печени и желчными протоками, расширить возможность выполнения операций малотравматичными способами. Это позволяет улучшить результаты лечения, снизить риск осложнений и летальных исходов и максимально сократить длительность нахождения в стационаре.

— **Каков Ваш взгляд на развитие этой области медицины, на ее современное состояние?**

— В лечении заболеваний печени соблюдается преемственность между хирургами и терапевтами, в частности, в Боткинской больнице в сотрудничестве работают специалисты отделения терапевтической гепатопанкреатологии и гастроэнтерологии и отделения хирургии печени и поджелудочной железы.

В обоих направлениях — и в терапевтическом, и в хирургическом — достигнуты большие успехи. Сегодня

медицинские препараты для лечения аутоиммунных заболеваний печени позволили добиться улучшения результатов в борьбе с этими болезнями. Внедрение современных противовирусных препаратов дало возможность избавить многих пациентов от вирусов гепатита В и С и тем самым уменьшить риск развития цирроза и рака печени. Благодаря современной противовирусной терапии расширились показания к трансплантации печени при циррозах вирусной этиологии.

Большого прогресса достигла хирургия в гепатологии, в том числе в области лечения злокачественных образований печени (как первичных, так и метастатических), зачастую на фоне ее диффузных заболеваний, что объясняется хорошей регенераторной способностью органа: достаточно пересадить одну долю от родственника без последствий для донора, чтобы спасти близкого человека. Это особенно важно при врожденных аномалиях развития, при атрезиях желчных протоков.

При пересадке печени в 80–90 процентах случаев выживаемость составляет 5–10 лет.

Следует отметить успехи не только донорской, но и родственной трансплантологии в России. В Москве, например, ежегодно выполняют более 200 трансплантаций печени.

— **Какие методы хирургического и консервативного лечения печени Вы бы отметили особо?**

— Современная тенденция медицины — органосохраняющие операции, при которых удаляют только пораженные участки и у пациента остается большая часть здоровой паренхимы печени. Широко внедряются лапароскопические и робот-ассистированные методы резекции печени. Благодаря им можно удалить сразу несколько метастазов.

Специалисты Боткинской больницы обладают опытом одномоментной резекции до 18 метастазов печени у одного пациента. Интраоперационная лучевая терапия в сочетании с атипичными перитуморальными резекциями позволяет добиться адекватного онкологического радикализма.

При значительных опухолевых поражениях печени (первичных и метастатических опухолях) наши хирурги выполняют расширенные резекции, когда возможно удаление до 70 процентов паренхимы печени, если она не поражена гепатитом или циррозом. При циррозе может быть удалено до 50–60 процентов пораженной печени.

В тех случаях, когда операция невыполнима из-за того, что остается слишком малый объем здоровой печени с низким функциональным резервом, мы применяем уникальные рентгенэндоваскулярные методики «выращивания» печени. При методе портоэмболизации под контролем рентгена и УЗИ через ткань печени производится пункция долевой ветви воротной вены. В нее вводится эмболизирующее вещество с химиопрепаратом, которое прекращает

кровоток в пораженной части печени. Вследствие этого происходит усиление кровотока в здоровой части, в течение одного месяца приводящее к викарной гипертрофии органа. Метод дает возможность перевести неоперабельных пациентов в операбельное состояние и через месяц-полтора удалить пораженную часть печени. Например, если у больного 70 процентов печени поражено опухолевой тканью (неоперабельный случай), с помощью рентгенэндоваскулярной портоэмболизации можно увеличить объем здоровой части печени с 30 до 40–45 процентов и выполнить последующую расширенную резекцию.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием радиоизотопного вещества после портоэмболизации позволяет определить не только анатомические размеры печени, но и ее функциональные резервы.

Еще один современный метод лечения — СВЧ- или радиочастотная абляция опухоли печени под контролем УЗИ при лапароскопическом или полостном вмешательстве. Этот метод применяется, если у больного есть тяжелая сопутствующая патология или цирроз печени и он не может перенести большие резекционные вмешательства. Метод эффективен и в случаях, когда выполнена обширная резекция печени, а в оставшейся ее части есть метастаз, который трудно удалить. Добиться гибели опухоли при этом можно, выполнив пункцию пораженной части печени с помощью специальных игл и создав там высокую температуру с помощью СВЧ- или радиочастотного тока. Процедуру проводят с минимальным риском для больного, тем самым избавляя его от больших травматичных операций.

Конечно, стоит сказать об успехах системной химиотерапии и о появлении новых таргетных химиопрепаратов, которые значительно усиливают эффект лечения печени при метастазах и первичной опухоли колоректального рака, позволяют существенно уменьшить опухоль и перевести ее в операбельное состояние. Поэтому современная хирургия в гепатологии немаловажна без химиотерапии, возможности которой расширены благодаря так называемой рентгенэндоваскулярной артериальной химиоэмболизации. Она особенно эффективна при лечении хорошо кровоснабжаемых злокачественных опухолей печени (гепатоцеллюлярного рака, метастазов нейроэндокринного рака). Врачи-рентгенохирурги селек-

тивно через печеночную артерию с помощью микрокатетеров вводят в опухоль эмболизирующее вещество вместе с химиопрепаратом. Тем самым достигается прекращение кровотока и создается высокая концентрация препарата в самой опухоли, приводящая к ее необратимому повреждению.

— Насколько полно освоены новые технологии лечения печени в нашей стране в целом и в Боткинской больнице в частности? Как проходит обучение сотрудников?

— В России не так много клиник, где применяются все современные технологии, существующие в мировой практике. К их числу можно отнести Боткинскую больницу, Институт хирургии имени А. В. Вишневского, НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Московский клинический научный центр и некоторые другие.

Главные принципы работы нашей клиники — мультидисциплинарный подход, высокое качество оказываемой помощи и ее доступность. Следуя девизу «Вековые традиции — новые технологии», мы используем опыт прежних поколений и на его основе осваиваем и внедряем передовые технологии и достижения современной медицинской науки.

В последнее время на базе нашей больницы начало функционировать отделение терапевтической гепатопанкреатологии и гастроэнтерологии, где находятся больные с терапевтическими и хирургическими заболеваниями, требующими использования современных высокоинформативных методов обследования в сочетании с биопсией печени, поджелудочной железы под УЗИ-контролем, рентгенэндоваскулярных вмешательств, а также современных схем консервативной терапии. Также важны моменты подготовки специалистов, обучения их современным технологиям.

Больше года на базе нашей клиники функционирует медицинский симуляционный центр, где на специальных тренажерах можно обучиться основам лапароскопической и роботической хирургии.

Кроме того, на кафедре хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования можно пройти тематические циклы по гепатопанкреатобилиарной хирургии. Они включают как теоретический курс, так и практический: участие в операциях высшей категории сложности (резекциях печени и поджелудочной железы,

реконструктивных вмешательствах при стриктурах желчных протоков и хроническом панкреатите). Можно пройти мастер-класс по хирургической гепатологии на трупной печени, сосуды и желчные протоки которой заполнены специальным окрашенным веществом, что позволяет как досконально изучить ее анатомию, так и добиться полной имитации ситуации, с которой хирург встречается при резекциях печени. При этом используются ультразвуковые аспираторы и коагулирующая аппаратура.

— Имеют ли врачи возможность обмена опытом с зарубежными коллегами?

— Этот обмен очень важен, нам есть чему учиться, но и у наших специалистов имеются определенные наработки, которыми они делятся на международных конференциях и стажировках. Все врачи отделения хирургии печени и поджелудочной железы Боткинской больницы прошли обучение в ведущих специализированных клиниках Германии, Японии, Южной Кореи; они участвуют в работе Международной ассоциации хирургов-гепатологов, выступают с докладами на ежегодных российских и международных конференциях.

К нам часто приезжают с рабочими визитами именитые зарубежные врачи, в частности, в нашей клинике были профессор Клаудио Басси (Италия), Тобиас Кек (Германия) и Масатоши Макуучи (Япония). Они ознакомились с работой клиники, побывали в операционных и в учебном центре, где врачи повышают квалификацию на современном симуляционном оборудовании.

Сегодняшние телемедицинские технологии облегчают обмен опытом с другими клиниками и различными профессиональными медицинскими сообществами, а также позволяют в режиме онлайн наблюдать за проведением хирургических операций.

— Что бы Вы посоветовали молодым хирургам?

— Необходимо постоянно повышать свой профессиональный уровень: следить за современной научной литературой — как англоязычной, так и отечественной, — участвовать в конференциях, в работе хирургических обществ, стажироваться в ведущих клиниках России и мира, активно заниматься практической хирургией.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О. В.



Современные аспекты лечения и профилактики холелитиаза

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

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск

Цель обзора: проанализировать методы лечения и профилактики желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Основные положения. Ведущим методом лечения симптоматического и осложненного холелитиаза принято считать лапароскопическую холецистэктомию. Для растворения желчных камней у пациентов с бессимптомным холелитиазом и для уменьшения воспалительных явлений в желчном пузыре у лиц с симптоматической ЖКБ доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Важные факторы профилактики холелитиаза — физическая активность, снижение веса и модификация диеты. Применение УДХК для предупреждения ЖКБ обоснованно в группах риска (у больных в период резкого снижения веса).

Заключение. Оптимальные результаты при ведении больных холелитиазом достигаются при рациональном сочетании хирургических, терапевтических и профилактических методов.

Ключевые слова: холелитиаз, лечение, профилактика, урсодезоксихолевая кислота.



Treatment and Prevention of Cholelithiasis: Current Concepts

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

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

Objective of the Review: To analyze methods used in the treatment and prevention of cholelithiasis.

Key Points: Laparoscopic cholecystectomy is generally considered the leading treatment option for symptomatic or complicated cholelithiasis. Ursodeoxycholic acid (UDCA) has proven effective in dissolving choleliths in patients with asymptomatic cholelithiasis and reducing gallbladder inflammation in people with symptomatic cholelithiasis.

Exercise, losing weight, and dietary changes are important ways to prevent cholelithiasis. Using UDCA as a preventive measure for cholelithiasis is reasonable in patients at risk for this disorder (those with rapid weight loss).

Conclusion: Optimal outcomes in patients with cholelithiasis are achieved through an appropriate combination of surgical, therapeutic, and preventive treatments.

Keywords: cholelithiasis, treatment, prevention, ursodeoxycholic acid.

В настоящее время тактику лечения пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) принято определять в зависимости от клинической стадии: выделяют бессимптомное течение, симптоматический холелитиаз (боли в правом подреберье, печеночная колика) или осложненное заболевание.

Методом выбора для терапии симптоматического и осложненного холелитиаза принято считать холецистэктомию [10, 11]. Сейчас стандартом оперативного лечения является лапароскопическая холецистэктомию. По результатам многих исследований, включая рекомендации Национальных институтов здоровья США [15] и современные европейские рекомендации [10], сделано заключение, что эта методика чувствительна, безопасна и рентабельна.

Для лечения бессимптомного холелитиаза, являющегося доминирующей формой заболевания, хирургическое вмешательство не рекомендуется [10]. С целью терапии этой клинической формы в последние десятилетия активно применяются различные методы растворения желчных камней. Из них биохимический метод с применением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) занимает в настоящее время ведущие позиции.

Показаниями для назначения УДХК для растворения бессимптомных желчных камней являются преимущественно холестериновый состав камней, диаметр их менее 1 см, сохраненная функция желчного пузыря. УДХК назначается в дозе 8–10 мг/кг в день в течение 12 месяцев непрерывно.

Большинство авторов сообщают о растворении камней при использовании УДХК у 30–60% пациентов [11, 15]. У больных с диаметром камней менее 5 мм через 6 месяцев применения УДХК удается добиться растворения конкрементов в 90% случаев [14].

Терапия билиарного сладжа — другое важное показание для применения УДХК. Средство назначается в течение 6 месяцев в стандартных дозах и позволяет добиться исчезновения сладжа у 80–90% пациентов [16].

Метаанализ исследований по растворению конкрементов с помощью УДХК показал приемлемые результаты у больных с небольшими некальцинированными камнями и функционирующим желчным пузырем (у 63% пациентов камни исчезли через 6 месяцев после начала лечения) [14]. Сдержанный подход к растворению желчных камней при помощи УДХК в европейских рекомендациях [10], с нашей точки зрения, не соответствует доказательной базе и скорее обуславливается желанием влиять на выбор тактики ведения пациентов.

Доминирующее значение холецистэктомии для терапии симптоматического холелитиаза не исключает широкого применения УДХК при ведении этих больных. Особенного внимания заслуживает работа японских авторов, которые лечили пациентов с симптоматическими желчными камнями с применением УДХК в течение 18 лет и наблюдали у этих больных статистически значимое снижение частоты болей в правом подреберье и эпизодов острого холецистита в сравнении с группой лиц, не получавших УДХК [21].

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

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 патологией пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@impn.ru

Итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании показали, что назначение УДХК улучшает сократительную функцию желчного пузыря за счет уменьшения количества продуктов оксидативного стресса и снижения объема воспалительного инфильтрата в мышечной стенке у пациентов с хроническим калькулезным холециститом [12].

Мы применяли УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 5 лет у 32 пациентов с холелитиазом (средний возраст — 67,2 года); группа контроля — 29 больных ЖКБ, которые не получали холелитическую терапию. К концу лечения зарегистрировали статистически значимое снижение частоты болевого синдрома и улучшение сократительной функции желчного пузыря у лиц, получавших УДХК, в сравнении с контрольной группой. Противовоспалительную эффективность УДХК в нашей работе подчеркивает тот факт, что за весь период наблюдения необходимость холецистэктомии не возникла ни у одного пациента в группе, получавшей УДХК, тогда как в группе контроля оперативное вмешательство потребовалось 20% участников ($p = 0,02$) [6].

Одним из возможных методов лечения ЖКБ является экстракорпоральная литотрипсия ударными волнами. Основная проблема этой терапии состоит в высокой частоте повторного образования камней, в связи с чем литотрипсия до сих пор не получила одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) [15] и не рекомендована для широкого применения в европейских регламентирующих документах [10].

В последние годы возрастает интерес к эзетимибу — высокоселективному ингибитору всасывания холестерина в кишечнике. В экспериментальных работах препарат блокировал всасывание до 50% холестерина, поступавшего в кишечник [22]. В клиническом исследовании эзетимиб в дозе 20 мг в день достоверно снижал выделение холестерина в желчь и уменьшал литогенность желчи [23]. Несомненный интерес представляет совместное назначение УДХК и эзетимиба для растворения желчных камней в связи с различным механизмом их действия.

В настоящее время ведется дискуссия о возможности применения статинов для лечения пациентов с холелитиазом. Некоторые авторы сообщают о том, что статины уменьшают содержание холестерина в желчи и стимулируют растворение камней [9]. Другие исследователи не наблюдали подобных эффектов [17]. Заслуживает внимания сочетанное применение статинов и УДХК для модификации липидного метаболизма. При использовании комбинации симвастатина в дозе 10 мг в день и УДХК в дозе 600 мг в день в течение 12 месяцев желчные камни растворялись более эффективно, чем при монотерапии УДХК [20].

Профилактика желчнокаменной болезни. Сложность профилактики ЖКБ связана с мультифакторностью патогенеза, представляющего собой сложное взаимодействие генетических, экологических [3], иммунных [1] и метаболических нарушений [5].

Образ жизни влияет на патогенез холестериновых желчных камней, действуя на один или несколько факторов, относящихся к метаболическому синдрому, а именно на ожирение, сахарный диабет и резистентность к инсулину [7]. Поэтому меры по изменению образа жизни в общей популяции должны быть направлены на поддержание оптимального веса и снижение его среди лиц с избыточной массой тела и ожирением [4].

Физическая активность позволяет сократить риск симптоматических камней примерно на 30% [13]. В европейском проспективном когортном исследовании с использованием стандартизированного опросника, учитывавшего расход энергии, 25 639 добровольцев в возрасте 40–74 лет были разделены на четыре группы по уровню физической активности и в течение 14 лет наблюдались в отношении появления желчных камней. Через 5 лет были зарегистрированы 135, а через 14 лет — 290 новых случаев холелитиаза. Самый высокий уровень физической активности независимо от половой принадлежности был связан с 70%-ным снижением риска появления симптоматических желчных камней [8]. В связи с этим распространение знаний о важности поддержания идеального веса и постоянной физической активности должно быть широко внедрено в профилактическую работу.

Популяционные долгосрочные проспективные эпидемиологические исследования с целью выявления протективного влияния диеты на развитие холелитиаза достаточно редки в связи со сложностью оценки точного количества и качества съеденной пациентами пищи. Тем не менее выработано устойчивое представление о том, что профилактическую роль в отношении холестеринового холелитиаза играют два классических аспекта. Во-первых, полезными считаются диеты с высоким содержанием пищевых волокон и кальция, на фоне которых снижается количество гидрофобных желчных кислот в желчи, а во-вторых, благотворным влиянием характеризуется частый дробный прием пищи, препятствующий застою желчи и способствующий регулярному опорожнению желчного пузыря [2].


Тучным пациентам в период, когда они быстро теряют вес (во время соблюдения диеты или после бариатрической операции), для предотвращения образования холестеринового холелитиаза рекомендован прием УДХК. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований защитного эффекта УДХК в процессе потери веса (1791 пациент) подтвердил, что это средство (300–1200 мг/сут) может предотвратить образование камней в желчном пузыре во время соблюдения диеты или после бариатрической операции [18]. Лечение с помощью УДХК (500–600 мг/сут) должно продолжаться до тех пор, пока масса тела не достигнет устойчивого уровня. При этом эффективность терапии в период снижения веса выше, чем при его стабилизации, так как риск развития камней уменьшается после того, как вес стабилизируется [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом выбора для лечения симптоматической формы и осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ) является лапароскопическая холецистэктомия. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) имеет хорошую доказательную базу для профилактики и растворения холестериновых желчных камней диаметром менее 1 см у пациентов с бессимптомным холелитиазом и для уменьшения воспалительных явлений в желчном пузыре у лиц с симптоматической ЖКБ.

Анализ современных данных позволяет считать целесообразной и эффективной профилактику холелитиаза. Важными факторами предупреждения патологии являются физическая активность, снижение веса и модификация диеты. Применение УДХК для профилактики ЖКБ обоснованно в группах риска (у больных в период резкого снижения веса).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е. С., Штыгашева О. В., Цуканов В. В., Рязанцева Н. В. Иммунологические особенности течения гастроудоденальной патологии у жителей Хакасии // *Иммунология*. 2009. № 3. С. 162–164.
2. Лукичева Э. В., Тонких Ю. Л., Каспаров Э. В., Цуканов В. В. и др. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Эвенкии // *Дальневосточный мед. журн.* 2011. № 4. С. 23–25.
3. Тонких Ю. Л., Бронникова Е. П., Цуканов В. В. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных жителей Тывы // *Здравоохранение РФ*. 2014. № 5. С. 42–45.
4. Цуканов В. В., Куперштейн Е. Ю., Тонких Ю. Л., Бронникова Е. П. Ассоциация жирнокислотного состава сыворотки крови с липидным составом желчи у больных холелитиазом // *Терапевт. арх.* 2008. № 2. С. 71–75.
5. Цуканов В. В., Куперштейн Е. Ю., Тонких Ю. Л., Бронникова Е. П. Спектр жирных кислот и липидов сыворотки крови у больных холелитиазом // *Клин. медицина*. 2009. № 2. С. 42–44.
6. Цуканов В. В., Онучина Е. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л. Опыт длительного лечения пациентов с холелитиазом Урсосаном // *Рос. мед. вести*. 2015. № 2. С. 47–50.
7. Цуканов В. В., Селиверстова Е. В., Дозадин С. А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // *Терапевт. арх.* 2005. № 2. С. 15–18.
8. Vanim P. J., Luben R. N., Wareham N. J., Sharp S. J. et al. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 22. N 8. P. 983–988.
9. Bodmer M., Brauchli Y. B., Krähenbühl S., Jick S. S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy // *JAMA*. 2009. Vol. 302. N 18. P. 2001–2007.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. N 1. P. 146–181.
11. Guarino M. P., Cocco S., Altomare A., Emerenziani S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // *World. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. N 31. P. 5029–5034.
12. Guarino M. P., Cong P., Cicala M. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // *Gut*. 2007. Vol. 56. N 6. P. 815–820.
13. Kriska A. M., Brach J. S., Jarvis B. J., Everhart J. E. et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007. Vol. 39. N 11. P. 1927–1932.
14. May G. R., Sutherland L. R., Shaffer E. A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993. Vol. 7. N 2. P. 139–148.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy [no authors listed] // *Am. J. Surg.* 1993. Vol. 165. N 4. P. 390–398.
16. Portincasa P., Ciaula A. D., Bonfrate L., Wang D. Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 3. N 2. P. 7–20.
17. Sharma B. C., Agarwal D. K., Baijal S. S., Saraswat V. A. Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol // *J. Clin. Gastroenterol.* 1997. Vol. 25. N 2. P. 433–436.
18. Stokes C. S., Gluud L. L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 7. P. 1090–1100.
19. Sugerman H. J., Brewer W. H., Shiffman M. L., Brodin R. E. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss // *Am. J. Surg.* 1995. Vol. 169. N 1. P. 91–96.
20. Tazuma S., Kajiyama G., Mizuno T., Yamashita G. et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy // *J. Clin. Gastroenterol.* 1998. Vol. 26. N 4. P. 287–291.
21. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30. N 1. P. 6–13.
22. Wang H. H., Portincasa P., de Bari O., Liu K. J. et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *Eur. J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 43. N 4. P. 413–426.
23. Wang H. H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N., Uribe M. et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. N 7. P. 2101–2110. 

Библиографическая ссылка:

Цуканов В. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В. Современные аспекты лечения и профилактики холелитиаза // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 8–10.



Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель обзора: на основании данных современной литературы оценить возможность применения, а также диагностическую значимость и информативность неинвазивных маркеров в диагностике фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Основные положения. В настоящее время цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома печени, формирующиеся в исходе НАЖБП, входят в десятку основных причин преждевременной смерти во всем мире. Мониторинг динамики течения НАЖБП — одна из самых важных задач современной гепатологии.

Степень выраженности фиброза печени — достоверный индикатор прогрессирования хронических заболеваний этого органа. Учитывая ограниченность применения морфологического исследования в широкой клинической практике по ряду объективных причин (инвазивность, необходимость наличия высококвалифицированного персонала, риск развития осложнений в ходе процедуры и получения ложных результатов), особо актуальным представляется вопрос о возможности использования неинвазивных маркеров для диагностики фиброза печени.

Заключение. Комплекс лабораторных показателей в сочетании с данными ультразвуковой эластографии могут служить достоверными неинвазивными маркерами фиброза печени у больных НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неинвазивные маркеры, фиброз печени, ультразвуковая эластография, биопсия.

Current Non-Invasive Methods for Diagnosing Liver Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health

Objective of the Review: To review the data in currently available literature in order to assess the applicability, diagnostic value, and effectiveness of non-invasive markers in the diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key Points: Outcomes of NAFLD such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma are currently among the top ten causes of premature death worldwide. Monitoring the course of NAFLD is one of the most important goals in modern hepatology.

The degree of liver fibrosis reliably indicates the progression of chronic hepatic disorders. Since the use of morphological tests in a broad clinical practice is limited for a number of objective reasons (invasive techniques, the need for highly qualified staff, risk of intraprocedural complications, and risk of false results), the possibility of using non-invasive diagnostic markers of liver fibrosis is a particularly urgent issue.

Conclusion: In patients with NAFLD, a panel of laboratory parameters combined with ultrasound elastography data can be used as reliable non-invasive markers of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive markers, liver fibrosis, ultrasound elastography, biopsy.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает одно из лидирующих мест среди хронических гепатических заболеваний во всем мире [4, 9, 16]. Это связано прежде всего с устойчивой тенденцией к росту числа лиц, имеющих избыточную массу тела и страдающих ожирением [1, 7, 35]. Согласно протоколу DIREG 2, распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 37,3%, причем на долю стеатоза приходится 70,4% случаев, стеатогепатита — 24,6%, цирроза печени — 5,0% [6].

Долгое время считалось, что НАЖБП имеет доброкачественный характер, и клиницисты не уделяли ей должного внимания [2, 12]. По данным профессора И. В. Маева и соавт., 67,4% терапевтов не выставляют диагноз стеатоза печени в рубрике «заключительный клинический диагноз», если у пациента нет жалоб, пренебрегая при этом соответствующим анализом клинических, лабораторных данных и оценкой состояния портальной системы (определением размеров портальной и селезеночной вен и эластометрией) [10]. Отсутствие диагноза обуславливает непроведение

необходимого лечения, хотя в настоящее время известно, что сохраняющиеся стеатоз и локальное воспаление приводят к развитию фиброза печени у 27–50% пациентов в ближайшие 10 лет, а у каждого пятого из них отмечаются изменение гистоархитектоники органа и прогрессирование фиброза в цирроз [29, 33, 38]. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% случаев цирроза печени, отнесенных ранее к криптогенным, формируются именно в исходе НАЖБП [4, 14, 23]. В последние годы цирроз печени данной этиологии вышел на первое место среди показаний к трансплантации этого органа во всем мире [34].

На протяжении последних 50 лет «золотым стандартом» диагностики фиброза печени считается пункционная биопсия, которая позволяет врачам получить диагностическую информацию не только о фиброзе, но и о других процессах в печеночной ткани, таких как стеатоз, воспаление, некроз, цирроз и др. [9, 16, 23]. Длина фрагмента печеночной ткани для морфологической оценки должна составлять 20–25 мм, при этом в самом биоптате необходимо

Ахмедов Вадим Адильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: v_akhmedov@mail.ru

Гаус Ольга Владимировна — ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: gaus_olga@bk.ru



наличие пяти и более портальных трактов. Однако применению биопсии в широкой клинической практике препятствуют отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение данной манипуляции; вариабельность результатов гистологического исследования образцов, полученных из одного органа, которая может достигать 40%; нехватка квалифицированных специалистов, а также инвазивный характер процедуры и возможные осложнения — от незначительных (боль, гипотония) до тяжелых (внутрибрюшное кровотечение, травма желчных протоков) [4, 9]. По статистическим данным, риск госпитализации после биопсии составляет 1–5%, риск серьезных осложнений — 0,57%, риск смерти — 0,009–0,12% [16, 23]. Кроме того, по гистологической картине невозможно разграничить, например, алкогольный гепатит и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [4, 30].

С учетом изложенного, согласно действующим рекомендациям, биопсия проводится при необходимости уточнения диагноза НАЖБП в неясных случаях, пациентам с повышенным риском трансформации стеатоза в НАСГ и прогрессирующий фиброз печени, а также при стойком повышении уровней печеночных трансаминаз [4, 9]. Закономерно, что пристальное внимание клиницистов и исследователей сосредоточено на поиске неинвазивных маркеров фиброза печени.

Привлекательной и экономически выгодной альтернативой биопсии печени как для пациентов, так и для клиницистов являются сывороточные маркеры фиброза, поскольку их определение не сопровождается развитием осложнений, а сами показатели характеризуются лишь небольшой изменчивостью, связанной с субъективным мнением исследователя [15, 19]. Более того, измерения могут проводиться многократно с целью динамического мониторинга.

Сывороточные маркеры фиброза условно разделяются на прямые и непрямые. Прямые маркеры — это фрагменты клеточного матрикса печени, образованные звездчатыми клетками, и молекулы, участвующие в регуляции процессов образования и деградации фиброзной ткани; к ним относятся цитокератин 18 (ЦК-18), гиалуроновая кислота (ГК), коллагены IV и VI, аминотерминальный фрагмент проколлагена III, матриксные металлопротеиназы (ММП) и их специфичные ингибиторы. Непрямые маркеры фиброза характеризуют в первую очередь изменение функции печени, при этом они не всегда отражают изменения в клеточном матриксе. Это молекулы, которые высвобождаются в кровь при воспалительном процессе в печени, в частности аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, ферритин, билирубин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), параоксоназа [15, 19, 36].

ЦК-18 — основной белок промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток; он обладает тканевой специфичностью к паренхиме печени, активируется под действием фактора некроза опухоли альфа по пути каспазы 3 и является маркером апоптоза гепатоцитов на фоне воспаления любой этиологии [37]. В исследовании С. Rosso и соавт., включавшем 259 человек с различными диффузными заболеваниями печени, показано, что ЦК-18, обладающий достаточной чувствительностью (78,3%) и высокой специфичностью (90,7%), может быть использован в качестве универсального маркера фиброза печени только при НАЖБП [28].

Другим сывороточным маркером фиброза печени является ГК — белок внеклеточного матрикса (гликозаминогликан), повышение уровня которого наблюдается при разных воспалительных заболеваниях печени [26, 33].

В экспериментальном исследовании показано, что концентрация ГК в сыворотке крови возрастает по мере повышения стадии фиброза печени [26]. В исследовании R. C. Harmon и соавт. определено, что концентрация ГК в сыворотке крови 85 мг/л позволяет предположить наличие выраженного фиброза печени (чувствительность — 64,5%, специфичность — 91,2%), а 110 мг/л — цирроза печени у пациента с НАЖБП (чувствительность — 79,2%, специфичность — 89,4%) [21].

Поскольку фиброз печени характеризуется нарушением баланса между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса печени (ЭМП) в печеночных дольках, в настоящее время активно изучается роль ММП и их специфичных тканевых ингибиторов (ТИМП) [3, 19, 23].

При увеличении количества соединительной ткани и внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидальном пространстве) повышается экспрессия ММП, которые запускают процесс деградации (протеолиза) ЭМП [23, 27].

ММП представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, способных разлагать практически любой компонент ЭМП [20, 27]. ММП подразделяются на пять типов: интерстициальные коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, ММП-9 и белок активации фибробластов), стромализины (ММП-3, -7, -10, -11), протеиназы мембранного типа (ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25) и металлоэластаза (ММП-12) [20]. Активность ММП регулируется их специфичными ингибиторами. В настоящее время известны четыре типа ТИМП (ТИМП-1, -2, -3, -4) [22].

Биологическая роль ММП и их ингибиторов до сих пор остается неизученной, а имеющиеся данные получены в основном на экспериментальных моделях. Одна и та же ММП, один и тот же ТИМП в зависимости от типа клетки или ткани, в которых они экспрессируются, могут проявлять противоположные эффекты.

В ряде клинических и экспериментальных исследований сообщается о фибротическом эффекте ММП-2, -3 и -13, которые инициируют начальное воспаление и способствуют накоплению волокнистой коллагеновой ткани в ЭМП [27]. Имеются данные о том, что ММП-9 увеличивает продукцию макрофагами ключевого профиброгенного цитокина — трансформирующего фактора роста бета, избыточная экспрессия ММП-9 обнаруживается уже на ранних стадиях развития фиброза [20].

Степень повышения активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз не является точным показателем тяжести процесса при НАЖБП и не коррелирует с выраженностью фиброза печени. Принято считать, что вероятность фиброза выше, если активность сывороточных аминотрансфераз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако нормальные значения данных показателей не позволяют полностью исключить НАСГ и фиброз печени [5, 33].

ГГТП — чувствительный, но неспецифичный индикатор поражения желчных канальцев. Наиболее высокие концентрации ГГТП — признак фиброза, обусловленного поражением канальцевой системы печени, или следствие сдавливания желчных капилляров/протоков соединительной тканью [1, 5, 36].

Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин (который высвобождается из эритроцитов) с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью, и имеет отрицательную связь с фиброзом печени [19, 23, 30].

Альфа-2-макроглобулин — белок острой фазы воспаления, в печени он активирует stellate клетки и стимулирует фиброгенез [15, 19, 23].

Кроме того, для определения тяжести фиброза печени нередко используется показатель количества тромбоцитов в периферической крови, так как фиброз может сопровождаться развитием тромбоцитопении из-за нарушения синтеза тромбоцитина и/или из-за секвестрирования тромбоцитов в увеличенной селезенке. Показано, что количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ имеет положительное предиктивное значение, составляющее 90%, для диагностики фиброза печени [19, 23].

В настоящее время для косвенной оценки стадии фиброза печени у больных НАЖБП предложены различные расчетные формулы, основанные на определении значений вышеуказанных сывороточных маркеров, такие как: ELF (англ. Enhanced Liver Fibrosis) — индекс соотношения уровней N-терминального пептида проколлагена III типа, ТИМР-1, ГК и возраста пациента; APRI (англ. Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) — индекс соотношения аспарагиновой аминотрансферазы и количества тромбоцитов; MP3 (англ. PIIINP/MMP-1 index) — индекс соотношения уровней N-терминального пептида проколлагена III типа и MMP-1 [11, 15, 19, 25].

FibroMaxTest — индекс соотношения уровней альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, аланиновой аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина, общего холестерина, глюкозы, пола, возраста и веса пациента — имеет несколько различных запатентованных алгоритмов обработки результатов, в том числе для неинвазивной диагностики фиброза — FibroTest, НАСГ — NashTest, стеатоза — SteatoTest [11, 15]. Диагностическая точность FibroMaxTest может изменяться при наличии: гемолиза, поскольку это сопровождается снижением уровня гаптоглобина; синдрома Жильбера, характеризующегося повышением уровня общего билирубина, и сопутствующей инфекции внепеченочной локализации, что может сопровождаться ростом содержания острофазных белков — альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина [11, 19].

Недавно в качестве еще одного сывороточного маркера выраженного фиброза печени был предложен эндотелин-1 (англ. endothelin-1, ET-1) [32]. ET-1 — провоспалительный полипептид, состоящий из 21 аминокислоты, один из мощных вазоконстрикторов, увеличение концентрации которого ассоциировано с повышением давления во внутривенных сосудах и прогрессированием портальной ишемии [31, 39].

Из инструментальных методов диагностики для оценки стадии фиброза печени может использоваться непрямая ультразвуковая эластография, которая выполняется с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan, производитель Echosens, Франция) [11, 13]. Метод основан на работе ультразвукового преобразовательного датчика со встроенным источником колебаний, передающихся на подлежащие исследуемые ткани и создающих упругие волны, скорость распространения которых определяется эластичностью печеночной ткани [24, 33]. Длительность исследования составляет менее 5 минут, в реальной клинической практике оно используется для косвенной диагностики фиброза печени не только при НАЖБП, но и у больных хроническими вирусными гепатитами, алкогольной болезнью печени [4, 9].

Непрямая ультразвуковая эластография считается надежным методом для диагностики фиброза (AUC = 0,84), выраженного фиброза (AUC = 0,89) и цирроза печени (AUC = 0,94) [24]. Недостатком данного метода является его ограниченное использование при наличии у пациента выраженного абдоминального ожирения; кроме того, результаты исследования могут сильно искажаться за счет сопутствующих факторов, а именно воспаления, тканевого отека, холестаза, венозной гиперемии, которые часто имеют место при НАЖБП [8]. Врач также должен иметь в виду возможность ложноположительных результатов при диагностике цирроза или выраженного фиброза печени с использованием не прямой ультразвуковой эластографии у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью [17]. Для оценки стадии фиброза печени при выраженном ожирении предпочтительнее является использование магнитно-резонансной эластографии [18].

Необходимо отметить, что ни один из представленных выше методов не направлен на то, чтобы оценить прогноз перехода стеатоза в стеатогепатит, а также развития фибротических изменений в печеночной ткани у больных НАЖБП. Поэтому в настоящее время во всем мире продолжается активный поиск высокочувствительных и специфичных неинвазивных маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В области лечения хронических диффузных заболеваний печени, в том числе и неалкогольной жировой болезни печени, имеются значительные достижения. Однако насущной остается проблема точной оценки стадии гепатофиброза с целью выработки таких подходов к курации данной категории больных, которые позволяли бы прогнозировать прогрессирование патологии печени у конкретных пациентов, а также предупреждать связанное с этим развитие инвалидности и летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью // Урал. мед. журн. 2015. № 1 (124). С. 132–137.
2. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом // Казан. мед. журн. 2014. Т. 95. № 1. С. 71–74.
3. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2016. № 7 (131). С. 32–37.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российского обще-

ства по изучению печени / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 38 с.

5. Драккина О. М. Алгоритм действий врача общей практики с целью выявления неалкогольной жировой болезни печени // Справ. поликлин. врача. 2014. № 9. С. 28–31.
6. Ивашкин В. Т., Драккина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов в амбулаторно-поликлинической практике в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41.
7. Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12. № 2. С. 35–39.

8. Кузнецова А. В. Возможности и ограничения УЗ-эластографии печеночной паренхимы при хроническом гепатите С // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 3. С. 9–12.
9. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение: Рекомендации утв. XV съездом НОГР в 2015 г. // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2015. № 7 (119). С. 85–96.
10. Маев И. В., Кузнецова Е. И., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum*. 2015. Т. 17. № 8. С. 20–27.
11. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008. Т. 18. № 4. С. 43–52.
12. Соловьева А. В., Гуль И. С. К вопросу о гепатобилиарной патологии при метаболическом синдроме // *Мед. альманах*. 2015. № 1 (36). С. 66–69.
13. Трухан Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // *Мед. совет*. 2015. № 17. С. 78–84.
14. Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 4. С. 34–38.
15. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 2. С. 28–40.
16. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // *J. Hepatol*. 2015. Vol. 62 (Suppl. 1). P. S47–64.
17. Chen J., Talwalkar J. A., Yin M., Glaser K. J. et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography // *Radiology*. 2011. Vol. 259. N 3. P. 749–756.
18. Cui J., Heba E., Hernandez C., Haufe W. et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study // *Hepatology*. 2016. Vol. 63. N 2. P. 453–461.
19. Fierbinteanu-Braticcivici C., Dina I., Petrisor A., Tribus L. et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. N 38. P. 4784–4791.
20. Giannandrea M., Parks W. C. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis // *Dis. Model. Mech*. 2014. Vol. 7. N 2. P. 193–203.
21. Harmon R. C., Tiniakos D. G., Argo C. K. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 5. N 2. P. 189–200.
22. Ikebuchi Y., Ishida C., Okamoto K., Murawaki Y. Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease // *Biochem. Genet*. 2013. Vol. 51. N 7–8. P. 564–574.
23. Karimzadeh Toosi E. A. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, a Review // *Rom. J. Intern. Med*. 2015. Vol. 53. N 4. P. 304–314.
24. Kikuchi M., Umeda R., Tsuruya K., Shiozawa H. et al. Diagnostic accuracy for alcoholic liver disease with controlled Attenuation Parameter (CAP) measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis // *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2015. Vol. 50. N 5. P. 235–247.
25. Lassailly G., Caiazzo R., Hollebecque A., Buob D. et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 23. N 6. P. 499–506.
26. Neuman M. G., Cohen L. B., Nanau R. M. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis // *Clin. Biochem*. 2016. Vol. 49. N 3. P. 302–315.
27. Okazaki I., Noro T., Tsutsui N., Yamanouchi E. et al. Fibrogenesis and Carcinogenesis in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): Involvement of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMPs) // *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6. N 3. P. 1220–1255.
28. Rosso C., Caviglia G. P., Abate M. L., Vanni E. et al. Cytokeratin 18-Aspartate 396 apoptotic fragment for fibrosis detection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis // *Dig. Liver Dis*. 2016. Vol. 48. N 1. P. 55–61.
29. Sharma M., Mitnala S., Vishnubhatla R. K., Mukherjee R. et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis // *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2015. Vol. 5. N 2. P. 147–158.
30. Torres D. M., Harrison S. A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. N 6. P. 1682–1698.
31. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M. et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2015. Vol. 80. P. 101–109.
32. Wereszczynka-Siemiatkowska U., Swidnicka-Siergiejko A., Siemiatkowski A., Bondyra Z. et al. Endothelin 1 and transforming growth factor-β1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients // *Cytokine*. 2015. Vol. 76. N 2. P. 144–151.
33. Wieckowska A., McCullough A. J., Feldstein A. E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. N 2. P. 582–589.
34. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R. B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. N 3. P. 547–555.
35. World Health Organization. Obesity and overweight (2015). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (дата обращения — 11.04.2016).
36. Yang M., Xu D., Liu Y., Guo X. et al. Combined Serum Biomarkers in Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. N 6. P. 1–14.
37. Yang Z. H., Yang S. X., Qin C. Z., Chen Y. X. Clinical values of elevated serum cytokeratin-18 levels in hepatitis: a meta-analysis // *Hepat. Mon*. 2015. Vol. 15. N 5. P. 1–6.
38. Yopp A. C., Choti M. A. Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma: A Growing Epidemic? // *Dig. Dis*. 2015. Vol. 33. N 5. P. 642–647.
39. Yu A. P., Tam B. T., Yau W. Y., Chan K. S. et al. Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2015. Vol. 7. P. 1–13. D

Библиографическая ссылка:

Ахмедов В. А., Гаус О. В. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 11–14.

Аутоиммунный гепатит: как избежать ошибки?

Ю. Г. Сандлер, Е. В. Винницкая, Л. Н. Гендриксон, Т. Ю. Хайменова, Д. Л. Ротин, Р. Б. Гудкова

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы



Цель обзора: обобщение данных современных литературных источников по вопросам диагностики и лечения аутоиммунного гепатита (АИГ).

Основные положения. АИГ является клиническим диагнозом. Критериями диагностики следует считать наличие аутоиммунных маркеров, гипергаммаглобулинемию и признаки активного гепатита по данным морфологического исследования печени.

Своевременная диагностика и незамедлительное начало адекватной терапии снижают риск осложнений и летальных исходов у больных АИГ. Представленное в статье ретроспективное клиническое наблюдение позволяет привлечь внимание врачей общей практики к проблеме АИГ. Оно демонстрирует необходимость тщательного и всестороннего обследования пациента с первыми проявлениями заболевания печени, грамотного и своевременного применения системных и топических кортикостероидных препаратов.

Заключение. АИГ — хроническое заболевание печени, прогрессирующее без адекватной терапии. Необходимо максимально раннее начало лечения на доцирротической стадии. Терапия у больных с циррозом печени (ЦП) в исходе АИГ требует особой осторожности в связи с трудностью оценки ее эффективности: при ЦП не всегда имеет место гипергаммаглобулинемия, часто отмечается весьма умеренное повышение уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы. Рекомендуются тщательное наблюдение за пациентом на всех этапах лечения с учетом высокого риска инфекционных осложнений, при отсутствии эффекта показана трансплантация печени.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, биопсия печени, иммуносупрессивная терапия, кортикостероиды, азатиоприн, будесонид.

Autoimmune Hepatitis: How to Avoid Mistakes

Yu. G. Sandler, Ye. V. Vinnitskaya, L. N. Gendrikson, T. Yu. Khaimenova, D. L. Rotin, R. B. Gudkova

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

Objective of the Review: To summarize current literature on the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis (AIH).

Key Points: AIH is a clinical diagnosis. The following should be considered as diagnostic criteria for this condition: presence of autoimmune markers, hypergammaglobulinemia, and morphological signs of active hepatitis.

Timely diagnosis and immediate initiation of appropriate treatment reduce the risk of complications and death in patients with AIH. This paper also describes a retrospective clinical study, to help raise doctors' awareness about AIH. This study demonstrates that patients, upon the first signs of liver disease, require thorough and comprehensive examination, and adequate and timely treatment with systemic and topical corticosteroids.

Conclusion: AIH is a chronic liver disease that progresses if not treated properly. Treatment must be started as early as possible, at the pre-cirrhosis stage. When AIH has led to liver cirrhosis (LC), treatment should be given with caution, since it is difficult to assess its efficacy. LC is not always associated with hypergammaglobulinemia and is frequently accompanied by a modest increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels. Given the high risk of infectious complications, patients should be closely monitored throughout the treatment process. When treatment has no effect, liver transplant is indicated.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, liver biopsy, immunosuppressive therapy, corticosteroids, azathioprine, budesonide.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, которое может развиваться в любом возрасте, у лиц обоих полов и во всех этнических группах. АИГ считается заболеванием с множеством граней и рассматривается как особый клинический синдром, характеризующийся значительным разнообразием клинических, лабораторных и гистологических проявлений [7].

Следует отметить, что, несмотря на успехи в изучении патогенетических механизмов АИГ, позволившие определить ключевые инструменты его успешной терапии, остаются нерешенными важнейшие диагностические задачи. Требуется ответ на ряд теоретических и методологических вопросов, например: имеет ли АИГ пусковые механизмы или развивается спонтанно? могут ли триггерные антигены быть

обнаружены и валидированы? возможно ли прогнозировать и уменьшать риск развития АИГ? В клинической практике возникают такие трудные ситуации, как лечение продвинутой форм цирроза печени в исходе АИГ, развитие тяжелого или фульминантного АИГ с печеночной недостаточностью, АИГ на фоне беременности с высокой биохимической активностью и ведение групп пациентов с неудачей стандартного лечения (при этом следует различать недостаточный ответ на терапию, наличие толерантности или нежелательных побочных эффектов), контроль и мониторинг риска прогрессирования заболевания.

Термин АИГ в его нынешнем значении был введен I. R. Маскау и его коллегами в 1965 г., когда была признана концепция аутоиммунитета [11].

Винницкая Елена Владимировна — д. м. н., руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: evinn@mail.ru

Гендриксон Лариса Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: os@rusmg.ru

Гудкова Раиса Борисовна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: os@rusmg.ru

Ротин Даниил Леонидович — д. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: os@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

Хайменова Татьяна Юрьевна — к. м. н., заведующая отделением хронических заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: os@rusmg.ru

В настоящее время АИГ трактуется как хроническое воспалительное заболевание печени с характерной портальной и перипортальной инфильтрацией иммунными клетками, с гипергаммаглобулинемией и наличием типичных аутоантител (ауто-АТ), указывающих на продолжающуюся аутоиммунную реакцию против печеночных аутоантигенов, которое без лечения приводит к необратимому повреждению гепатоцитов и в конечном счете — к тяжелой печеночной недостаточности, а при лечении преимущественно отвечает на иммуносупрессивную терапию.

Имеются исследования, посвященные эпидемиологии АИГ. Однако в большинстве таких работ четкие критерии для диагностики заболевания не были применены. Данные по заболеваемости во всем мире приблизительно сопоставимы и варьируют в пределах от 0,8 до 3 на 100 000 населения с преобладанием в некоторых регионах в пределах от 11 до 24 на 100 000 [3, 15]. От 11% до 20% всех случаев хронических заболеваний печени в западных странах приходится на АИГ [9].

По данным научно-исследовательского отдела гепатологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы (МКНЦ ДЗМ), в период 2015–2016 гг. частота аутоиммунных заболеваний в структуре хронических заболеваний печени составила 16,7%, частота АИГ в структуре аутоиммунных заболеваний — 21,5% (рис. 1, 2).

Рис. 1. Структура хронических заболеваний печени по данным МКНЦ ДЗМ за 2015–2016 гг. (n = 2939).
Примечание. АБП — алкогольная болезнь печени; АИГ — аутоиммунный гепатит; АИГ — лекарственно-индуцированный гепатит; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ХЗП — хронические заболевания печени; HBV, HCV, HDV — вирусы гепатита В, С, D

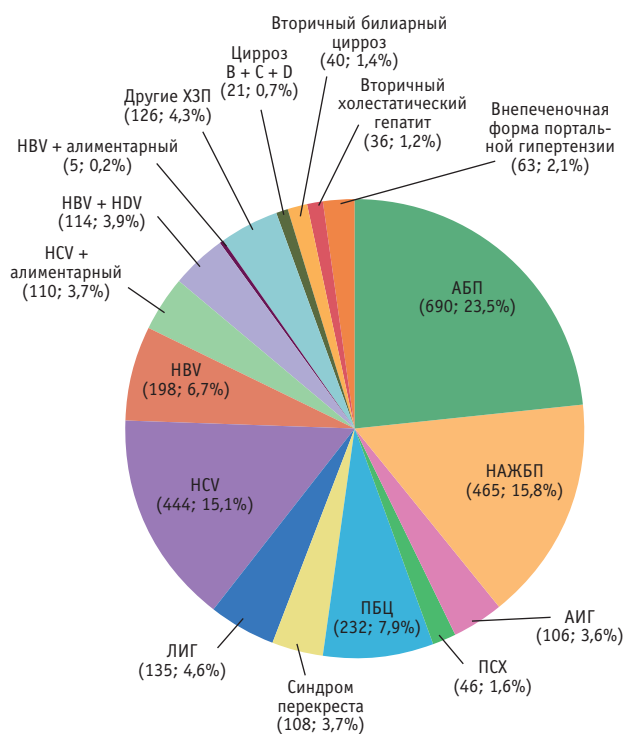
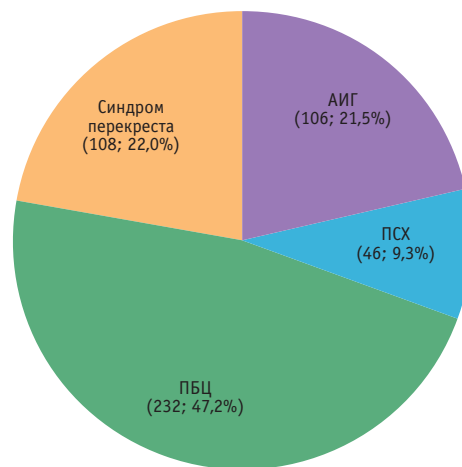


Рис. 2. Структура аутоиммунных заболеваний печени по данным МКНЦ ДЗМ за 2015–2016 гг. (n = 492).

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ПСХ — первичный склерозирующий холангит



ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Диагноз АИГ основывается на комплексной оценке клинических признаков и симптомов, лабораторных изменений (биохимических и иммунологических), морфологической картины, а также на исключении других форм хронических гепатитов (вирусных, лекарственно-индуцированных, метаболических и др.). АИГ характеризуется широтой клинических проявлений: от бессимптомного течения на момент постановки диагноза (случайно выявленные повышенные уровни трансаминаз, жалобы на усталость при активном опросе) до продвинутого цирроза и других форм печеночной недостаточности (табл. 1) [7, 12].

У значительной части взрослых больных АИГ имеются одновременно несколько аутоиммунных заболеваний, которые могут рассматриваться как внепеченочные проявления и либо предшествуют появлению признаков поражения печени (что является частой причиной поздней диагностики АИГ), либо развиваются впоследствии, в последнем случае их симптомы накладываются на клиническую картину АИГ. Это укрепляет иммунологическую этиологию заболевания. Генетическая предрасположенность к АИГ тесно связана с HLA-DR3- и DR4-аллелями. Клиническая картина АИГ наиболее часто сопровождается такими ассоциированными заболеваниями, как тиреозит (10–23%), сахарный диабет 1 типа (7–9%), неспецифический язвенный колит (2–8%), ревматоидный артрит (2–5%), целиакия (1–2%), системная красная волчанка (1–2%) [14].

В лабораторных показателях крови для АИГ характерны наличие цитолитического синдрома за счет повышения показателей аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), увеличение в 1,5–2 раза и более содержания гамма-глобулинов и/или IgG, присутствие антител (АТ). Однако не все эти лабораторные данные должны обнаруживаться у каждого конкретного пациента. Повышение уровня IgG — частая находка при АИГ, но нормальные его значения могут встречаться у 30% больных [1].

«Визитной карточкой» АИГ, позволяющей своевременно установить диагноз заболевания, является обнаружение собственных АТ — ауто-АТ — циркулирующих белков,

не обладающих ни органной, ни видовой специфичностью. Их наличие остается признаком заболевания при отсутствии доказанной вирусной, метаболической, генетической, токсической этиологии хронического гепатита. В настоящее время определены различные типы АТ и антигены-мишени (табл. 2) [14]. Исследователи рассматривают эти маркеры

в аспекте их значения для дифференциальной диагностики и изучения патогенеза АИГ. Заболевание подразделяется на два основных типа: АИГ-1 и АИГ-2, — однако определяют также АИГ 3-го типа и недифференцированный тип.

Морфологические признаки. Согласно мнению известных морфологов, имеются три варианта гистологической

Таблица 1

Характеристика аутоиммунного гепатита (АИГ) [7]

Возраст, пол, этническая принадлежность больных	Любой возраст. Бимодальное распределение по возрасту: пубертатный период и 40–60 лет. Оба пола. Соотношение женщин и мужчин — 3 : 1. Все этнические группы
Типы и варианты течения заболевания	Фульминантный гепатит (редко). Острое желтушное начало с переходом в хронический гепатит. Стертое течение с астеническим синдромом. Внепеченочные проявления: лихорадка, имитация иных заболеваний (системных, инфекционных и др.). Латентное течение вплоть до развития цирроза печени и его осложнений. Признаки цирроза печени обнаруживают у 25–30% больных при первичном обращении
Особенности начала заболевания	АИГ может начаться: <ul style="list-style-type: none"> • спонтанно во время беременности или после родов; • после приема лекарственных препаратов, БАД; • после трансплантации печени
Специфические особенности течения заболевания	У пациентов часто отмечаются другие аутоиммунные или аутоиммуноопосредованные болезни: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, псориаз, синдром Шегрена, целиакия, красный плоский лишай, многоформная эритема и др. В 10–18% случаев АИГ встречается у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа или с аутоиммунной кандидозной эктодермальной дистрофией
Ответ на иммуносупрессивную терапию, летальность при отсутствии лечения	При терапии иммунодепрессантами возможны: <ul style="list-style-type: none"> • полная ремиссия; • рецидив после отмены; • неполная ремиссия; • отсутствие ответа. Без лечения летальность в течение 5 лет достигает 50%
Осложнения, нежелательные явления (НЯ)	Гепатоцеллюлярная карцинома традиционно считается редким осложнением. НЯ (осложнения, связанные с терапией АИГ) развиваются в 10–25% случаев и чаще всего бывают обусловлены длительным приемом кортикостероидов, токсическим действием азатиоприна и/или непереносимостью лекарственных средств

Таблица 2

Типы аутоантител и антигены-мишени при аутоиммунном гепатите [14]

Аутоантитела		Антигены-мишени
название	встречаемость при АИГ	
Антинуклеарные АТ	чаще при АИГ-1	хроматин, рибонуклеопротеины, рибонуклеопротеиновые комплексы
АТ к гладкой мускулатуре	чаще при АИГ-1	актинсодержащие филаменты, тропонин, тропомиозин, α-актинин
АТ к микросомам печени и почек 1-го типа	чаще при АИГ-2	цитохром P450 2D6
АТ к цитозолю печени 1-го типа*	чаще при АИГ-1	формиминотрансфераза-циклодеаминаза
Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические АТ*	при АИГ	ядерные пластины белков
АТ к растворимому антигену печени/поджелудочной железы*	при АИГ-1	УДФГТ-супрессор переноса РНК-ассоциированного белка
АТ к асиалогликопротеиновому рецептору*	при АИГ (определяют рецидивы, тяжесть заболевания, гистологическую активность)	асиалогликопротеиновый рецептор

* Встречаются не только при аутоиммунном гепатите.

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; АТ — антитела; РНК — рибонуклеиновая кислота; УДФГТ — уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза.

картины при АИГ: типичная гистология; гистология, соответствующая АИГ; атипичная гистология [2, 5].

Типичной гистологией считаются пограничный (interface) гепатит, лимфоплазмозитарная инфильтрация портальных трактов с распространением воспаления в дольки, эмпериплез, а также формирование розеткоподобных структур [4]. При этом для типичной гистологической картины должны присутствовать все признаки. Гистология, не противоречащая (или соответствующая) АИГ, подразумевает лимфоидную инфильтрацию портальных трактов без перечисленных выше типичных признаков. Гистологию называют атипичной не в случае отсутствия полного соответствия, а при наличии картины, характерной для другого заболевания печени, например для стеатогепатита [10].

Следует помнить, что гистологические признаки АИГ являются типичными, но не специфичными, они имеют невысокую специфичность (81%), низкие показатели чувствительности (40%) и прогностической ценности (68%) [6, 9]. Вопрос о необходимости проведения биопсии печени и морфологического исследования для диагностики АИГ в настоящее время решен однозначно. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. American Association for the Study of Liver Diseases, 2010), Британского гастроэнтерологического научного общества (англ. British Society of Gastroenterology, 2011) и Европейской ассоциации по заболеваниям печени (англ. European Association for the Study of the Liver, EASL, 2015), биопсия печени является необходимым условием установления диагноза АИГ, рекомендуется всем пациентам с подозрением на АИГ и, в случае отсутствия противопоказаний, должна быть выполнена до начала лечения [7, 8, 12]. При тяжелой коагулопатии (например, при остром/молниеносном начале заболевания) можно использовать доступ через яремную вену. Безопасность биопсии под визуальным контролем в ходе мини-лапароскопии доказана даже у больных с выраженной коагулопатией. Помимо диагностики морфологическое исследование необходимо для выбора тактики лечения.

Однако потенциальные ограничения и осложнения биопсии печени обусловили активный интерес клиницистов к неинвазивным методам диагностики, примером чего является оценка фиброза с помощью транзитной фиброэластометрии печени (ФЭ) и фибротестов. Согласно Практическим рекомендациям EASL (2015), ФЭ может считаться стандартом неинвазивного теста для измерения эластичности печени (уровень и сила рекомендации — А1), имеет высокую достоверность при вирусных гепатитах (А1), чуть менее достоверна при других хронических заболеваниях печени (А1), обладает большей эффективностью для обнаружения цирроза печени, чем стадий фиброза (А1). Алгоритм сочетания ФЭ и серологических биомаркеров представляется наиболее привлекательным и достоверным (А2). Однако в настоящее время нет достаточной доказательной базы и невозможно дать рекомендации по применению неинвазивных тестов у пациентов с АИГ (А1) [6, 7].

Рекомендации и их доказательные базы прошли проверку в соответствии с Системой оценки, развития и анализа рекомендаций (англ. Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE). В системе GRADE определяются уровни и сила рекомендаций. Сила рекомендаций (1 — сильные, 2 — слабые) отражает качество доказательности и определяется уровнем (А — высокий, В — средний, С — низкий) и степенью доказательности: I — рандомизированные контролируемые исследования;

II-1 — контролируемые исследования без рандомизации; II-2 — когортные аналитические исследования или исследования типа «случай-контроль»; II-3 — множественные наблюдения, существенные неконтролируемые эксперименты; III — мнение признанных авторитетов, описательная эпидемиология [6, 7].

Диагностические критерии. В 1993 г. Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (англ. International AutoImmune Hepatitis Group, IAIHG) предложила диагностические критерии заболевания, которые были пересмотрены и дополнены в 1999 г. Поскольку критерии были сложны и предназначались в большей степени для научных целей, IAIHG в 2008 г. разработала упрощенную систему подсчета баллов, которая стала более практичным инструментом в ежедневной клинической практике. Согласно упрощенным критериям, при диагностике учитываются морфологические признаки АИГ, титры АТ, уровни гамма-глобулинов/IgG, отсутствие вирусного гепатита (табл. 3) [4, 9].

ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

АИГ — первое заболевание печени, при котором глюкокортикостероидные препараты (ГКС) получили доказательство своей эффективности в рандомизированных клинических исследованиях и стали «визитной карточкой» терапии. У лечения АИГ есть две основные цели: индукция ремиссии и ее поддержание.

Кому и когда надо начинать иммуносупрессивную терапию? Все пациенты с активным АИГ должны получать лечение (степень доказательности — I). Дозы лекарственных средств следует подбирать в зависимости от активности

Таблица 3

Упрощенные диагностические критерии Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG) [7]

Признаки	Значения параметров	Баллы
ANA или ASMA	≥ 1 : 40	1
ANA или ASMA	≥ 1 : 80	2
Или анти-LKM-1	≥ 1 : 40	2
Или анти-SLA	положительный	2
IgG	> нормы	1
	> 1,1 нормы	2
Морфология	вероятный пограничный АИГ	1
	типичный АИГ	2
	атипичный АИГ	0
Отсутствие вирусного хронического гепатита	да	2
Для постановки окончательного диагноза	≥ 6 — вероятный АИГ	
	≥ 7 — определенный АИГ	

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ANA — антиядерные антитела; ASMA — антитела к гладкой мускулатуре; анти-LKM-1 — антитела к микросомам печени и почек 1-го типа; анти-SLA — антитела к растворимому антигену печени.

заболевания (III). Лечение иногда не требуется лишь пациентам со спонтанной ремиссией, которых следует активно наблюдать и обследовать каждые 3–6 месяцев (III) [7]. В *таблице 4* указаны абсолютные и относительные показания к назначению иммуносупрессивной терапии [12].

Существующая стандартная терапия первой линии включает преднизолон с последующим присоединением азатиоприна (степень доказательности — I). Начальная доза преднизолона должна составлять 0,5–1 мг/кг/сут. Более высокие его дозы быстрее индуцируют ремиссию, однако имеют более выраженные нежелательные явления стероидной терапии (II-2). Оптимальное время присоединения азатиоприна — через 2 недели после начала применения преднизолона при уровне билирубина не выше 100 мкмоль/л. Начальная доза должна составлять 50 мг/сут при последующем ее увеличении в зависимости от токсичности и ответа на терапию до поддерживающей дозы 1–2 мг/кг (II-2). Лечение АИГ зависит от ответа. Схемы терапии должны быть индивидуализированы (III). Лечение следует продолжать как минимум 3 года или не менее 24 месяцев после полной нормализации уровней трансаминаз и IgG (II-2). Оценка индекса гистологической активности перед отменой терапии обязательна. Пациенты нуждаются в динамическом наблюдении во время лечения для оценки нежелательных явлений и после его отмены для контроля риска рецидива [7].

Результаты стандартной терапии первой линии в целом вполне удовлетворительны: лечение приводит к трехлетней ремиссии у 65–87% пациентов. Поддерживающая терапия низкими дозами преднизолона (< 10 мг/сут) в комплексе с азатиоприном или монотерапия азатиоприном в более высокой дозе (2 мг/кг/сут) более эффективны, чем монотерапия преднизолоном в дозе 10–15 мг/сут. Возможные осложнения длительной терапии системными ГКС: «стероидный» сахарный диабет; присоединение инфекционных заболеваний, в том числе активация дремлющих инфекционных очагов (туберкулез!); развитие или обострение остеопороза; обострение язвенной болезни; ухудшение течения гипертонической болезни; развитие острого психоза; кушингоидный синдром; псевдомиастенический синдром. Перечисленные заболевания или состояния могут быть у больного, которому кортикостероидная терапия лишь предстоит. В этих случаях ГКС противопоказаны [4, 11].

Включение в схему индукции АИГ топического стероида будесонида (9 мг/сут) в сочетании с азатиоприном позволяет снижать частоту развития побочных эффектов системных ГКС. Эта схема — альтернатива для пациентов с наибольшим риском стероидных нежелательных эффектов,

однако неприменима при циррозе печени и внепеченочных проявлениях. При приеме будесонида для поддержания ремиссии у пациентов, первоначально получавших преднизолон, стероидные побочные эффекты снизились с 44,8% до 26,4% [12, 13].

Около 5–10% больных не переносят стандартную терапию первой линии или имеют противопоказания к ней, и около 5–10% демонстрируют недостаточный или неудовлетворительный ответ [4]. Если результаты лечения первой линии неудовлетворительны, необходимо рассмотреть альтернативные схемы второй и третьей линий с применением таких препаратов, как микофенолат мофетил и ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус). Основное преимущество этих средств — мощное и быстрое иммуносупрессивное действие, но они обладают собственными побочными эффектами, в числе которых гипертония, нарушение функции почек, сахарный диабет, гиперлипидемия и неврологические нарушения, долгосрочное повышение риска развития злокачественных опухолей.

Трансплантация печени является эффективным спасительным лечением даже у пожилых людей, но АИГ может развиваться у всех больных с дисфункцией трансплантата после пересадки печени.

Далее представлено клиническое наблюдение, которое при ретроспективном анализе раскрывает целый ряд тактических ошибок в лечении пациентки.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 1958 года рождения, поступила в отделение хронических заболеваний печени МКНЦ ДЗМ с жалобами на снижение аппетита, увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей, слабость.

Из анамнеза известно, что больная до последнего времени считала себя здоровой, активно работала. При изучении амбулаторной карты выяснено, что 10 лет назад при однократном исследовании в анализе крови отмечалось повышение уровней АЛТ и АСТ до 3–4 норм. Врачом поликлиники было высказано предположение о наличии неалкогольного стеатогепатита, однако повторные анализы не были назначены, ни врач поликлиники, ни пациентка не придали этому факту особого значения. В дальнейшем около 7 лет к врачам не обращалась, алкоголь не употребляла, вела активный образ жизни.

Три года назад почувствовала слабость, общее недомогание, в биохимическом анализе крови выявлялись признаки резко выраженного цитолитического синдрома (АЛТ/АСТ — 2500/3600 Ед/л). Была госпитализирована в терапевтический стационар ГKB для дообследования и лечения. Маркеры вирусных гепатитов не были обнаружены, выявлены антинуклеарные ауто-АТ (3,5 Ед/мл). Диагностирован АИГ-1, и начата монотерапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут. При динамическом контроле через 10 дней от начала лечения показатели трансаминаз снизились (АЛТ/АСТ — 450/360 Ед/л). Больная была выписана с рекомендацией постепенно снижать дозу преднизолона и продолжать динамическое наблюдение. Однако пациентка после достижения биохимической ремиссии (нормализации уровней АЛТ и АСТ) отказалась от дальнейшего приема преднизолона, ввиду того что отметила увеличение веса, появление волос на лице и выпадение волос на голове.

Через год пациентка вновь обратилась к врачу поликлиники в связи с повышением уровня АЛТ до 2,5 нормы. Была госпитализирована в стационар по месту жительства,

Таблица 4

Показания для лечения аутоиммунного гепатита [12]

Абсолютные	Относительные
АСТ ≥ 10 ВГН	Симптомы (усталость, боль в суставах, желтуха)
АСТ ≥ 5 ВГН и IgG ≥ 2 ВГН	АСТ и/или IgG меньше абсолютных критериев
Мостовидный или мультиацинарный некроз	Пограничный гепатит

Примечание. АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы.

где ей провели биопсию печени и диагностировали активный цирроз печени: шкала Metavir — A2F4 (рис. 3). Признаков портальной гипертензии и гепатодепрессии не выявлено.

Назначено лечение будесонидом в дозе 9 мг/сут под динамическим наблюдением гастроэнтеролога по месту жительства. Через 6 месяцев в связи с ухудшением состояния в виде резкого нарастания общей слабости, увеличения живота в объеме врачом поликлиники был отменен будесонид и вновь назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут, однако спустя неделю состояние пациентки резко ухудшилось, появились признаки энцефалопатии. Была госпитализирована в отделение хронических заболеваний печени МКНЦ ДЗМ (ЦНИИГ).

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела — 38,5 °С. Нормостенического телосложения. Повышенного питания: ИМТ — 28 кг/м². Кожные покровы бледные, сухие. В легких дыхание везикулярное, ЧДД — 20/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС — 90/мин. АД — 100/70 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации болезненный в эпигастриальной области и правом подреберье, увеличен в объеме за счет асцита средних размеров. Печень +2,0 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Отеки стоп, пастозность голеней. На вопросы отвечает замедленно, внимание снижено, забывчива, в собственной личности и пространстве ориентирована. Тест связи чисел — 63 секунды, что соответствует печеночной энцефалопатии 1–2-й степени.

В клиническом анализе крови отмечен лейкоцитоз до 12,7 тыс/мкл, палочкоядерные — 10%.

В биохимическом анализе крови: признаки умеренно выраженного цитолитического синдрома (АЛТ/АСТ — 200/310 Ед/л), минимальный синдром холестаза (общий билирубин — 38 мкмоль/л, прямой — 7 мкмоль/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) — 170 Ед/л, ЩФ — 280 Ед/л), креатинин — 98 мкмоль/л, синдром гепатодепрессии (альбумин — 21,6 г/л, протромбин — 25%), гипер-

гаммаглобулинемия (60%), IgG — 19,9 г/л (16,2 верхней границы нормы). Ауто-АТ (антинуклеарные АТ, АТ к гладкой мускулатуре, АТ к микросомам печени и почек 1-го типа, антимитохондриальные АТ субтипа М2) не выявлены.

При исследовании асцитической жидкости выявлен выраженный цитоз — 20 000 клеток/мкл, — представленный на 95% нейтрофильными лейкоцитами и на 5% лимфоцитами.

Таким образом, у пациентки имели место проявления системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз в крови), признаки печеночной энцефалопатии, нарастающая печеночная недостаточность и гепатодепрессия; данные исследования асцитической жидкости позволили диагностировать спонтанный бактериальный перитонит.

Клинический диагноз. Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, класс С по Чайлду — Пью (14 баллов), оценка по шкале MELD (англ. Model for End-stage Liver Disease) — 15 баллов. Портальная гипертензия. Отечно-асцитический синдром. Асцит 2-й степени. Спонтанный бактериальный перитонит. Печеночная энцефалопатия, 2-я стадия.

Проводилась антибактериальная терапия спонтанного бактериального перитонита — асцита: антибиотики цефалоспоринового ряда III поколения, фторхинолоны, альбумин, диуретическая терапия, L-орнитин-L-аспартат. Преднизолон был отменен при поступлении.

На фоне лечения отмечались снижение показателей цитолитического синдрома (АЛТ/АСТ — 84,6/36,8 Ед/л), холестатического синдрома (билирубин — 31,3 мкмоль/л, ГГТП — 71,4 Ед/л, ЩФ — 122,4 Ед/л), уменьшение синдрома гепатодепрессии (альбумин — 30 г/л, протромбин — 39%). В клиническом анализе крови нормализовался уровень лейкоцитов. Асцит 1-й степени. В асцитической жидкости: цитоз — 100 клеток/мкл, представленный на 25% нейтрофилами.

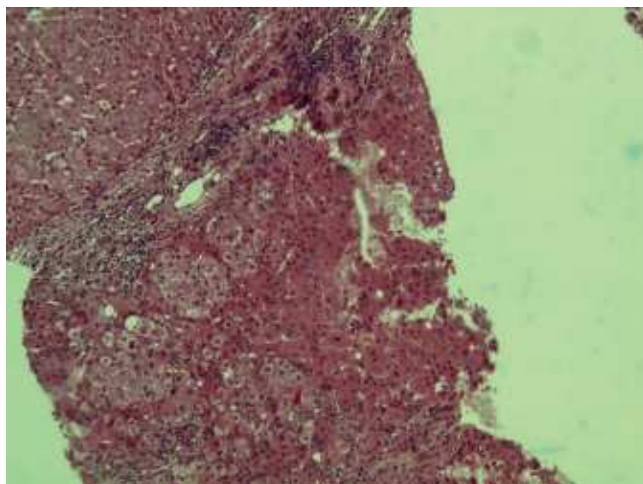
Была проведена консультация в отделе трансплантологии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, больную включили в ближайший лист ожидания трансплантации печени. Выписана с рекомендацией трансплантации печени.

Обсуждение клинического случая. В тактике терапии АИГ был допущен ряд ошибок, каждая из которых могла привести к фатальному исходу заболевания, и все эти ошибки можно было предотвратить. При первом обращении пациентки к врачу и выявлении повышенных уровней аминотрансфераз был выставлен диагноз неалкогольного стеатогепатита, хотя, как известно, это заболевание диагностируется методом исключения. Обязательное в таких случаях исследование ауто-АТ, характерных для АИГ, не было назначено. В результате в течение 7 лет пациентка динамически не наблюдалась и совсем не получала лечения.

Прекращение терапии ГКС после достижения биохимической ремиссии из-за отказа пациентки, вызванного плохой переносимостью преднизолона, при ретроспективном рассмотрении вызывает серьезные возражения. На этом этапе следовало обсуждать вопрос о назначении топических кортикостероидов, в частности будесонида. Отсутствие патогенетической терапии привело к прогрессированию заболевания и формированию цирроза печени. В то же время запоздалым и необоснованным оказалось назначение будесонида на этапе сформировавшегося цирроза печени. И непростительно ошибочным было назначение преднизолона на стадии декомпенсации цирроза, вызвавшее тяжелое инфекционное осложнение в виде спонтанного бактериального перитонита; развитие системной

Рис. 3. Гистологическая картина печени у пациентки Г. Окраска по методу Ван Гизона, ув. × 200. Фото Д. А. Ротина.

Сформированные ложные дольки, разделенные септами разной толщины, с густыми лимфоплазмозитарными инфильтратами и васкуляризацией (шунты — истинный цирроз). A2F4 по шкале Metavir



воспалительной реакции уменьшило шансы на успех в случае трансплантации печени.

Резюме. При лечении АИГ определяющее значение имеет не только поиск эффективных препаратов, но и правильное применение их на практике. Схемы лечения, не включающие кортикостероиды, особенно важны, потому что причиной плохих отдаленных результатов может быть низкая приверженность лечению ГКС: молодые пациенты, женщины нередко отказываются от преднизолона из-за увеличения массы тела и нежелательных косметических эффектов. Решение проблемы отчасти видится в структурировании терапии; использование схем с минимальным включением ГКС может принести большую пользу в отдельных группах пациентов. Задачи врача при лечении больных АИГ: контроль и предотвращение нежелательных побочных явлений, при необходимости — их коррекция; раннее выявление проблемных больных (с непереносимостью терапии, с плохим ответом на нее); обеспечение долгосрочного поддерживающего лечения.


Приведенное ретроспективное клиническое наблюдение позволяет привлечь внимание врачей общей практики

к такой сложной проблеме, как АИГ. Оно демонстрирует необходимость тщательного и всестороннего обследования пациента с первыми проявлениями заболевания печени, грамотного и своевременного применения системных и топических кортикостероидных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое заболевание печени, прогрессирующее без адекватной терапии. Для достижения успеха необходимо максимально раннее начало лечения на доцирротической стадии. У больных с циррозом печени (ЦП) в исходе АИГ терапия требует особой осторожности в связи с трудностью оценки ее эффективности (поскольку при ЦП не всегда имеет место гипергаммаглобулинемия, часто отмечается весьма умеренное повышение уровней аланин- и аспаратаминотрансферазы) и риском развития осложнений и нежелательных явлений. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом на всех этапах лечения с учетом высокого риска инфекционных осложнений, при отсутствии эффекта показана трансплантация печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe M., Mashiba T., Zeniya M., Yamamoto K. et al.; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey // *J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46. N 9. P. 1136–1141.
2. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Neuhauser M. et al. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. N 1. P. 57–63.
3. Czaja A. J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 3. N 3. P. 269–291.
4. Czaja A. J. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions // *Gut Liver.* 2016. Vol. 10. N 2. P. 177–203.
5. Dienes H. P., Erberich H., Dries V., Schirmacher P. et al. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes // *Clin. Liver Dis.* 2002. Vol. 6. N 2. P. 349–362.
6. 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.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. N 4. P. 971–1004.
8. Gleeson D., Heneghan M. A.; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis // *Gut.* 2011. Vol. 60. N 12. P. 1611–1629.
9. Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. N 3. P. 612–617.
10. Hennes E. M., Zeniya M., Czaja A. J., Parés A. et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. N 1. P. 169–176.
11. Mackay I. R. Historical reflections on autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. N 21. P. 3292–3300.
12. Manns M. P., Czaja A. J., Gorham J. D., Krawitt E. L. et al.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. N 6. P. 2193–2213.
13. Manns M. P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y. et al.; European AIG-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. N 4. P. 1198–1206.
14. Van Gerven N. M., de Boer Y. S., Mulder C. J., van Nieuwkerk C. M. et al. Auto immune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. N 19. P. 4651–4661.
15. Van Gerven N. M., Verwer B. J., Witte B. I., van Erpecum K. J. et al.; Dutch Autoimmune hepatitis STUDY group. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands // *Scand. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 49. N 10. P. 1245–1254. 

Библиографическая ссылка:

Сандлер Ю. Г., Винницкая Е. В., Гендриксон Л. Н., Хайменова Т. Ю. и др. Аутоиммунный гепатит: как избежать ошибки? // *Доктор.Ру.* 2017. № 2 (131). С. 15–21.



Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету

О. В. Ахмадуллина, Е. А. Сабельникова, Н. И. Белостоцкий, А. И. Парфенов, С. Г. Хомерики

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: определение активности кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) у больных целиакией, строго соблюдающих аглютеновую диету (АГД).

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 36 больных целиакией в возрасте от 18 до 74 лет, строго соблюдавших АГД. Проводилось исследование кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, сахаразы, мальтазы, лактазы) в биоптатах слизистой по методу А. Далквиста в модификации П. Триндера.

Результаты. Лактазная недостаточность обнаружена у 83,3% больных, мальтазная — у 58,3%, сахаразная — у 55,6%, недостаточность глюкоамилазы — у 69,4% пациентов; дефицит всех исследованных ферментов выявлен в 41,7% случаев. При анализе гистологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) установлено, что только у 19 из 36 (52,8%) обследованных в результате соблюдения АГД произошло полное восстановление слизистой оболочки. У 6 из 19 (31,6%) больных целиакией с нормальной структурой СОТК был недостаток всех исследуемых карбогидраз.

Заключение. Распространенность недостаточности ферментов, расщепляющих углеводы, у больных целиакией, которые соблюдают АГД, довольно высока, даже несмотря на полное восстановление структуры слизистой оболочки. Это состояние может приводить к длительной персистенции клинических симптомов, не связанных с нарушением диеты.

Ключевые слова: целиакия, аглютеновая диета, дисахаридазная недостаточность, лактазная недостаточность.



Enzyme Activity in the Small-Intestine Mucosa of Celiac Disease Patients on Gluten-Free Diet

O. V. Akhmadullina, E. A. Sabelnikova, N. I. Belostotsky, A. I. Parfenov, S. G. Khomeriki

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

Study Objective: To measure intestinal carbohydrase (glucoamylase, maltase, sucrase, and lactase) levels in celiac disease patients following a strict gluten-free diet (GFD).

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Thirty-six patients with celiac disease, aged 18 to 74, were examined; all were strictly following GFD. Levels of intestinal carbohydrases (glucoamylase, sucrase, maltase, and lactase) were measured in mucosa biopsy samples using the Dahlqvist method with Trinder's modification.

Study Results: Deficiencies of lactase, maltase, sucrase, and glucoamylase were detected in 83.3%, 58.3%, 55.6%, and 69.4% of the patients, respectively; 41.7% of the patients were deficient in all of the enzymes under study. Histology of small-intestine mucosa showed that GFD had led to complete restoration of mucosal structure in only 19 of the 36 (52.8%) patients examined. Six of the 19 (31.6%) celiac disease patients with structurally normal small-intestine mucosa had low levels of all the carbohydrases studied.

Conclusion: Deficiency of the enzymes that break down carbohydrates is quite common among celiac disease patients who follow GFD, even in cases of complete mucosal restoration. Such deficits may lead to long-term persistence of clinical symptoms caused by factors other than dietary non-adherence.

Keywords: celiac disease, gluten-free diet, disaccharidase deficiency, lactase deficiency.

Нарушения пищеварения и всасывания многие годы привлекают внимание клиницистов и исследователей по всему миру вследствие своей клинической, социальной и экономической значимости. В последние десятилетия внушительные успехи в этой области достигнуты в направлении диагностики и лечения целиакии. Выявление основного этиологического фактора заболевания позволило больным данной категории достигать длительной клинической ремиссии и тем самым значительно улучшить качество жизни путем полного исключения из своего рациона белка злаковых — глютена. Известно, что тщательное соблюдение

аглютеновой диеты (АГД) гарантирует не только клиническую, но и морфологическую ремиссию целиакии в виде полного структурного восстановления слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

Однако в длительном динамическом наблюдении за больными целиакией выявлена некоторая часть пациентов, которых даже при строгом следовании АГД продолжают беспокоить такие клинические симптомы, как вздутие живота, метеоризм и неустойчивый стул [6]. Долговременному сохранению симптомов может способствовать медленное восстановление СОТК у больных целиакией, в среднем

Ахмадуллина Ольга Валентиновна — младший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: olgaakh@inbox.ru

Белостоцкий Николай Игоревич — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории доклинических методов исследования ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: belostotsky-pathophysiol2013@yandex.ru

Парфенов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: asfold@mail.ru

Сабельникова Елена Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.sabelnikova@mknc.ru

Хомерики Сергей Германович — д. м. н., профессор, заведующий научной патолого-анатомической лабораторией ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: s.khomeriki@mknc.ru

превышающее 8 лет (медиана — 8,1 года, показатели — от 2,3 до 22,3 года) [10]. Помимо этого, наличие данных симптомов можно связать с нарушением мембранного пищеварения вследствие угнетения карбогидразной активности СОТК. Имеются исследования, свидетельствующие о наличии лактазной недостаточности при целиакии [1, 2, 5]. Сведений о характере изменения активности других карбогидраз (мальтазы, сахаразы и глюкоамилазы) крайне мало. По нашим данным, она снижается у 87,5% больных с впервые выявленным заболеванием [4]. Кроме того, часть исследователей полагают, что у лиц с целиакией, соблюдающих АГД, могут наблюдаться симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК) [11, 18].

Таким образом, у части больных целиакией, соблюдающих АГД, имеются клинические симптомы, подобные СРК, которые могут быть связаны с наличием у них сниженной ферментативной активности кишечных карбогидраз.

Целью настоящей работы явилась оценка активности кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) у больных целиакией, строго соблюдающих АГД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении невоспалительной патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы обследовали 36 больных целиакией (25 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 18 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил $42,0 \pm 17,5$ года (у мужчин — $35,8 \pm 19,1$, у женщин — $44,7 \pm 17,6$). Всем обследованным ранее был установлен диагноз целиакии, в связи с чем они строго соблюдали АГД от 6 месяцев до 35 лет (в среднем $10,6 \pm 9,0$ года). В зависимости от длительности АГД больные распределились следующим образом: до 1 года — трое больных (8,3%); от 1 года до 5 лет — 13 (36,1%); от 6 до 10 лет — 11 (30,6%) и более 10 лет — 9 (25,0%).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (8 мужчин и 12 женщин, средний возраст — $37,4 \pm 13,6$ года).

Больных обследовали в соответствии со стандартами диагностики целиакии. Уровни антител иммуноглобулинов А и G к тканевой трансглутаминазе и глиадину определяли с помощью иммуноферментного метода и коммерческих наборов (Orgentec Diagnostics GmbH, Германия). Диагноз целиакии был подтвержден с помощью гистологического исследования биопсийного материала СОТК, полученного из дистального отдела двенадцатиперстной кишки при проведении эзофагогастродуоденоскопии. Оценку гистологических препаратов осуществляли согласно международной классификации по М. Маршу [15]. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Активность карбогидраз, расщепляющих лактозу, крахмал и солод, определяли в биоптатах, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, по методу А. Далквиста [9] в модификации П. Триндера. Исследование проводилось в два этапа, на первом из которых осуществлялся гидролиз субстрата с выделением глюкозы. Уровень высвободившейся глюкозы оценивали по методу П. Триндера с помощью спектрофотометра [22]. Об активности дисахаридаз судили по интенсивности окраски, которую измеряли на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражалась в нанограммах высвобожденной глюкозы на один миллиграмм ткани в минуту (нг глюкозы/мг ткани × мин).

Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерной программы Statistica 6.0 с определением среднего значения и стандартного отклонения, коэффициентов Стьюдента и Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе жалоб у 25,0% больных целиакией, соблюдавших АГД, выявлен нормальный стул. У 63,9% пациентов наблюдались неустойчивый стул или диарея, при этом у большинства больных они сопровождались вздутием и урчанием в животе (*табл. 1*).

По результатам изучения активности кишечных карбогидраз у лиц контрольной группы активность глюкоамилазы колебалась в пределах от 320 до 1000 и в среднем равнялась $598,8 \pm 184,2$ нг глюкозы/мг ткани × мин. У больных целиакией она составляла от 3 до 802, в среднем $239,0 \pm 218,2$ нг глюкозы/мг ткани × мин, что было достоверно ниже ($p < 0,05$). Ферментативная активность мальтазы у больных целиакией, соблюдавших АГД, — от 50 до 2530, в среднем $673,0 \pm 670,0$ нг глюкозы/мг ткани × мин — достоверно уступала показателю у лиц контрольной группы: от 100 до 1571, в среднем $852,4 \pm 248,5$ нг глюкозы/мг ткани × мин ($p < 0,05$). Активность сахаразы в контрольной группе составляла от 91 до 348, в среднем $176,2 \pm 77,1$ нг глюкозы/мг ткани × мин, тогда как у больных целиакией она была достоверно ниже: от 8 до 276, в среднем $73,9 \pm 62,5$ нг глюкозы/мг ткани × мин ($p < 0,05$). Уровень активности лактазы у лиц контрольной группы находился в пределах от 17 до 81,2 и в среднем составил $57,6 \pm 27,7$ нг глюкозы/мг ткани × мин, а у больных целиакией — от 0 до 126, в среднем $20,0 \pm 25,1$ нг глюкозы/мг ткани × мин, различия также имели статистическую значимость ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных целиакией, несмотря на соблюдение АГД, средние значения активности всех исследуемых кишечных ферментов были достоверно ниже нормы.

На основании полученных данных у 83,3% больных установлена лактазная недостаточность, у 58,3% — мальтазная, у 55,6% — сахаразная, а у 69,4% — недостаточность глюкоамилазы. Дефицит всех исследованных

Таблица 1

Клинические симптомы у больных целиакией, строго соблюдавших аглютеновую диету (n = 36)

Симптомы	Количество больных	
	абс.	%
Запоры	4	11,1
Диарея	8	22,2
Неустойчивый стул	15	41,7
Неприятные ощущения в области живота:		
• боли	7	19,4
• вздутие	24	66,7
• урчание	23	63,9
Диарея/неустойчивый стул с повышенным газообразованием	18	78,3*
Слабость	9	25,0

* Проценты рассчитаны от числа больных с диареей и неустойчивым стулом (n = 23).

ферментов выявлен у 41,7% пациентов, строго соблюдавших АГД (табл. 2).

При анализе гистологической структуры СОТК обнаружено, что только у 19 больных в результате соблюдения АГД произошло полное восстановление слизистой оболочки. Остальные пациенты имели атрофию ворсин СОТК различной степени. В соответствии с классификацией по М. Маршу все обследованные больные распределились следующим образом: 19 (52,8%) человек имели нормальную структуру СОТК; у 4 (11,1%) была атрофия, соответствовавшая Marsh II; у 7 (19,4%) — Marsh IIIA и у 6 (16,7%) — Marsh IIIB.

Для более полного понимания механизмов персистенции клинических симптомов у больных целиакией, соблюдающих АГД, представлял интерес анализ группы пациентов с полностью восстановленной СОТК (n = 19).

При изучении клинических симптомов в этой группе получены следующие результаты: 7 (36,8%) больных отмечали неустойчивый стул в виде периодического (1–2 раза в неделю) появления кашицеобразного стула; 3 (15,8%) беспокоили запоры; 17 (89,5%) жаловались на вздутие живота; 12 (63,2%) — на урчание в животе.

Анализ активности кишечных ферментов показал, что в данной группе также наблюдался дефицит кишечных карбогидраз (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, около половины обследованных больных целиакией с нормальной структурой СОТК имели дефицит того или иного кишечного фермента, а у 31,6% обнаружен недостаток всех исследуемых карбогидраз. Активность всех изучаемых ферментов

соответствовала норме лишь у 2 больных, строго соблюдавших АГД на протяжении 9 и 10 лет и имевших нормальное гистологическое строение СОТК.

Таким образом, установлено, что длительное соблюдение АГД не всегда приводит к полному исчезновению клинических симптомов даже у больных целиакией, имеющих нормальную структуру СОТК. Можно предположить, что появление клинических симптомов у лиц, имеющих морфологическую ремиссию заболевания, связано с дефицитом тех или иных кишечных ферментов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило подтвердить тот факт, что у больных целиакией, строго соблюдающих АГД, постепенно происходит восстановление структуры СОТК. Однако нормализация гистологической картины не всегда приводит к клиническому выздоровлению. У таких пациентов часто наблюдаются вздутие живота, урчание в животе и неустойчивый стул. Часть исследователей полагают, что эти симптомы связаны с возникновением у больных целиакией СРК-подобного синдрома [14, 18, 20, 23, 24]. По имеющимся данным, частота выявления симптомов СРК при целиакии может достигать 38% [19], эти симптомы значительно снижают качество жизни больных. Такое утверждение не совсем корректно, так как по определению диагноз функционального заболевания кишечника не может быть установлен при наличии у пациента органических изменений в кишке. Тем не менее имеются работы, указывающие на выявление СРК-подобных симптомов даже у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. По некоторым наблюдениям, 33–46% больных язвенным колитом и 42–60% пациентов с болезнью Крона имеют симптомы СРК в период ремиссии заболевания [7, 12, 13, 16, 21].

По нашим данным, наличие клинических симптомов, сходных с проявлениями СРК, может объясняться нарушением гидролиза углеводов, признаки которого мы обнаружили у большинства больных целиакией, соблюдавших АГД. Подобные результаты получены при обследовании детей с целиакией и атрофией СОТК I–II степени по М. Маршу, у которых выявлено выраженное снижение активности мальтазы, сахаразы и лактазы [8]. Имеются и другие свидетельства сохранения клинических симптомов у больных целиакией, несмотря на соблюдение АГД. Например, по данным J. G. O'Grady и соавт. [17], строгое соблюдение АГД у пациентов с целиакией приводит к повышению активности сахаразы, при этом, однако, активность лактазы у них остается низкой, что свидетельствует о ее дефиците.

Недостаточность карбогидраз у больных целиакией может быть связана с повреждением ультраструктуры апикальной мембраны энтероцитов и гликокаликса, а также с нарушением примембранной (мукозной) симбиотной микрофлоры. Большое количество неуглеводных короткоцепочечных углеводов создает условия для избыточного роста бактерий в тонкой кишке, вторичного повреждения СОТК и еще большего нарушения мембранного пищеварения. Клинически этот тип нарушения пищеварения может проявляться непереносимостью тех или иных пищевых продуктов, а также симптомами, сходными с СРК [3].

Таким образом, для оценки клинической ремиссии у больных целиакией, строго соблюдающих АГД, безусловно важно определять не только степень восстановления структуры СОТК, но и активность кишечных ферментов.

Таблица 2

Частота снижения активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, соблюдавших аглютеновую диету (n = 36)

Кишечные карбогидразы	Частота снижения активности ферментов	
	абс.	%
Глюкоамилаза	25	69,4
Мальтаза	21	58,3
Сахараза	20	55,6
Лактаза	30	83,3
Все ферменты	15	41,7

Таблица 3

Частота снижения активности кишечных карбогидраз у больных целиакией, соблюдавших аглютеновую диету, с нормальным строением слизистой оболочки тонкой кишки (n = 19)


Кишечные карбогидразы	Частота снижения активности ферментов	
	абс.	%
Глюкоамилаза	12	63,2
Мальтаза	8	42,1
Сахараза	9	47,4
Лактаза	15	78,9
Все ферменты	6	31,6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит кишечных карбогидраз может быть одной из причин длительного персистирования кишечных симптомов у больных целиакией, строго соблюдающих аглютеновую диету (АГД). Это подтверждается тем, что среди обследованных нами пациентов с целиакией, тщательно соблюдавших АГД и имевших нормальное гистологическое

строение слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), 78,9% имели лактазную недостаточность, 63,2% — дефицит глюкоамилазы, 47,4% — сахаразы и 42,1% — мальтазы. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что полное восстановление структуры СОТК не всегда может служить маркером клинической ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Яцыг Г. В., Скворцова В. А. и др. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни. Лечебное питание при непереносимости углеводов и целиакии // *Практика педиатра*. 2009. № 2. С. 10–16.
2. Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. Хронические болезни тонкой кишки. М., 2014. 95 с.
3. Парфенов А. И. Синдром нарушенной ассимиляции пищевых веществ // *Рус. мед. журн.* 2012. № 5. С. 194–201.
4. Парфенов А. И., Ахмадуллина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией // *Терапевт. арх.* 2015. № 87 (2). С. 24–29.
5. Полева Н. И., Парфенов А. И., Екисенина Н. И., Никольская Г. В. Переваривание и всасывание лактозы в тощей кишке человека, изученное с помощью метода регионарной перфузии // *Клин. медицина*. 1993. № 1. С. 40–43.
6. Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Парфенов А. И., Воробьева Н. Н. и др. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией // *Терапевт. арх.* 2013. № 85 (1). С. 42–47.
7. Ansari R., Attari F., Razjouyan H., Etemadi A. et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 20. N 1. P. 46–50.
8. Arthur A. B. Intestinal disaccharidase deficiency in children with coeliac disease // *Arch. Dis. Child.* 1966. Vol. 41. N 219. P. 519–524.
9. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance // *J. Clin. Invest.* 1962. Vol. 41. N 3. P. 463–470.
10. Hære P., Høie O., Schulz T., Schönhardt I. et al. Long-term mucosal recovery and healing in celiac disease is the rule — not the exception // *Scand. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51. N 12. P. 1439–1446.
11. Häuser W., Musial F., Caspary W. F., Stein J. et al. Predictors of irritable bowel-type symptoms and healthcare-seeking behavior among adults with celiac disease // *Psychosom. Med.* 2007. Vol. 69. N 4. P. 370–376.
12. Isgar B., Harman M., Kaye M. D., Whorwell P. J. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission // *Gut.* 1983. Vol. 24. N 3. P. 190–192.
13. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L., O'Mahony S. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. N 8. P. 1788–1794.
14. Locke G. R. 3rd, Murray J. A., Zinsmeister A. R., Melton L. J. 3rd et al. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study // *Mayo Clin. Proc.* 2004. Vol. 79. N 4. P. 476–482.
15. Marsh M. N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue") // *Gastroenterology*. 1992. Vol. 102. N 1. P. 330–354.
16. Minderhoud I. M., Oldenburg B., Wismeijer J. A., van Berge Henegouwen G. P. et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. N 3. P. 469–474.
17. O'Grady J. G., Stevens F. M., Keane R., Cryan E. M. et al. Intestinal lactase, sucrase, and alkaline phosphatase in 373 patients with coeliac disease // *J. Clin. Pathol.* 1984. Vol. 37. N 3. P. 298–301.
18. O'Leary C., Wieneke P., Buckley S., O'Regan P. et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. N 6. P. 1463–1467.
19. Sainsbury A., Sanders D. S., Ford A. C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. N 4. P. 359–365.
20. Shahbazkhani B., Forootan M., Merat S., Akbari M. R. et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. N 2. P. 231–235.
21. Simrén M., Axelsson J., Gillberg R., Abrahamsson H. et al. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. N 2. P. 389–396.
22. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxygen reception // *J. Ann. Clin. Biochem.* 1969. N 6. P. 24–25.
23. Turco R., Boccia G., Miele E., Giannetti E. et al. The association of coeliac disease in childhood with functional gastrointestinal disorders: a prospective study in patients fulfilling Rome III criteria // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. N 7. P. 783–789.
24. Usai P., Manca R., Cuomo R., Lai M. A. et al. Effect of gluten-free diet and co-morbidity of irritable bowel syndrome-type symptoms on health-related quality of life in adult coeliac patients // *Dig. Liver Dis.* 2007. Vol. 39. N 9. P. 824–828. 

Библиографическая ссылка:

Ахмадуллина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И., Парфенов А. И. и др. Ферментативная активность слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией, соблюдающих аглютеновую диету // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 22–25.



Влияние посттрансфузионного гемосидероза на печень и сердце у пациентов с миелодиспластическим синдромом

Г. А. Дудина

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель статьи: продемонстрировать влияние посттрансфузионного гемосидероза при миелодиспластическом синдроме (МДС) на формирование фиброза печени и сердечной недостаточности; представить современные методы диагностики и эффективной борьбы с осложнениями посттрансфузионного гемосидероза.

Основные положения. У пациентов с МДС переливания эритроцитарной массы остаются единственным методом коррекции анемического синдрома. Перегрузка железом при хронической гемотрансфузионной зависимости глубоко токсична. Избыток этого микроэлемента откладывается в первую очередь в печени и миокарде. Свободное железо вызывает деструкцию (повреждение) данных органов с последующей их дисфункцией.

Понимание патофизиологических механизмов влияния посттрансфузионного гемосидероза на возникновение и прогрессию сердечно-сосудистой недостаточности и фиброза печени вносит существенный вклад в существующую концепцию лечения данной группы пациентов.

Заключение. Своевременный анализ степени выраженности перегрузки железом позволяет предупредить токсическое поражение гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем с последующим снижением риска развития летальных печеночных и сердечно-сосудистых событий посредством назначения хелаторов железа.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, посттрансфузионный гемосидероз, фиброз печени, сердечно-сосудистая недостаточность.



Effects of Transfusional Hemosiderosis on Liver and Heart in Patients with Myelodysplastic Syndrome

G. A. Dudina

Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

Objective of the Paper: To demonstrate the effects of transfusional hemosiderosis on the development of liver fibrosis and heart failure in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and to describe current methods for diagnosing and effectively treating complications of transfusional hemosiderosis.

Key Points: RBC transfusions remain the only treatment for anemic syndrome in patients with MDS. Iron overload associated with chronic blood transfusions causes severe toxic effects. Excessive amounts of this microelement are primarily accumulated in the liver and myocardium. Free iron causes destruction (damage) of these organs, resulting in organ dysfunction.

Understanding the pathophysiological pathways underlying the effects of transfusional hemosiderosis on the development and progression of cardiovascular insufficiency and liver fibrosis significantly expands the current view of how to treat this patient population.

Conclusion: Timely assessment of the severity of iron overload allows action to prevent its toxic effects on the hepatobiliary and cardiovascular systems, through initiation of treatment with iron-chelating agents, which subsequently reduce the risk of fatal hepatic or cardiovascular events.

Keywords: myelodysplastic syndrome, transfusional hemosiderosis, liver fibrosis, cardiovascular insufficiency.

Миелодиспластические синдромы (МДС) — это гетерогенная группа гематологической патологии, возникающей на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующей цитопениями в периферической крови с риском трансформации в острый лейкоз [5].

Анемический синдром — наиболее раннее и частое проявление МДС. С увеличением стажа заболевания нарастает степень выраженности анемии, оказывающей крайне негативное влияние как на качество, так и на продолжительность жизни больных. МДС — это заболевание преимущественно пожилых людей: средний возраст пациентов составляет 60–65 лет [1, 4]. Снижение уровня гемоглобина усугубляет течение гипертонической болезни, ишемические кардиальные проблемы, значительно ухудшает прогноз выживаемости, увеличивая риск летальных исходов от сердечно-сосудистой недостаточности [6].

Для большинства пациентов единственным методом коррекции анемии остается гемотрансфузионная терапия, однако такое лечение может привести к осложнениям,

связанным с избытком посттрансфузионного железа [1, 2, 4]. Избыток железа — это накопление его в различных органах в результате повышенной кишечной абсорбции и/или парентерального введения [3]. Гомеостаз железа крайне важен и регулируется сложной системой, которая включает абсорбцию, транспортировку и хранение железа с участием нескольких регуляторных белков. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения данного микроэлемента, вследствие чего нарушение механизмов регуляции его обмена быстро приводит к перегрузке железом. Каждая доза эритроцитарной массы содержит около 200 мг железа, которые высвобождаются макрофагами селезенки и печени и рециркулируют в организме реципиента. Больные с регулярными гемотрансфузиями не реже 4 раз в месяц за год получают более 40 доз эритроцитарной массы. Физиологическая потеря железа за счет слущивающегося эпителия составляет 1,2 мг/сут. Таким образом, количество не утилизированного организмом железа за год может превысить 8,0 г.

Как видно из *рисунка 1*, железо токсично для многих систем и органов, но основной причиной смерти пациентов, регулярно получающих гемотрансфузии, является гемосидероз печени и сердца [36, 43].

Негативное воздействие железа на эти органы при его чрезмерном поступлении и хранении проявляется в виде сердечной дисфункции и недостаточности, фиброза печени с возможным формированием цирроза. Патогенез токсичности железа, влияние его повышенного количества на печень и сердце с подробным обзором методов диагностики и лечения представлены в данной статье.

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧНОСТИ ЖЕЛЕЗА

Притом что железо является жизненно важным элементом в нормальной физиологической деятельности клетки, чрезмерное его накопление в паренхиме печени и сердца приводит к появлению клеточной токсичности, повреждению тканей и развитию фиброзных изменений этих органов (*рис. 2*) [13, 26, 37].

Будучи металлом, железо не растворяется ни в плазме, ни в цитозоле, поэтому во избежание токсических эффектов, которые могут развиваться из-за способности железа генерировать активные формы кислорода (АФК), оно должно быть связано с другой молекулой [11]. Редокс-активное, или свободное, железо способствует образованию АФК, вызывающих преобразование двухвалентного железа в трехвалентное [23]. Этот процесс сопровождается генерацией токсичных гидроксильных радикалов, взаимодействующих с пероксидом водорода. Гидроксильные радикалы, которые образуются в результате реакций, катализируемых железом, атакуют полиненасыщенные жирные кислоты мембран. Накопление железа усиливает перекисное

окисление липидов (ПОЛ) мембран внутриклеточных структур, что способствует повреждению клеток [18, 19].

В клеточных органеллах, таких как митохондрии, пероксисомы и микросомы, и при нормальном содержании железа образуются значительные количества АФК, но концентрация последних поддерживается на постоянном уровне ферментами супероксиддисмутазой, каталазой и глутатионпероксидазой, разрушающими их до нетоксичных продуктов. При перегрузке железом этот баланс полностью деформируется [34], что также считается одной из основных причин повреждения клеток и органов.

В результате клетки гибнут, а стимулированный железом синтез коллагена способствует развитию соединительной ткани в печени, сердце, эндокринных железах [11, 20].

На *рисунке 3* показаны механизмы патогенеза посттрансфузионного гемосидероза печени [45].

В условиях излишнего внутриклеточного железа избыток АФК обуславливает оксидантное повреждение макромолекул, легко нарушает структуру ДНК [28]. Показано, что у пациентов с гемохроматозом 200-кратно увеличивается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, — это говорит о значимости железа в повреждении ДНК [42, 51]. Наблюдается также накопление железа в лизосомах. Это приводит к развитию их хрупкости и дисфункции с последующим повреждением клеток путем высвобождения депонированного железа и гидролитических ферментов в цитоплазму, вызывая цитоллиз.

ПОЛ, как полагают, играет важную роль в развитии хрупкости лизосом. Кроме того, ПОЛ влияет на мембраны других клеточных структур, включая митохондрии, эндоплазматический ретикулум и цитоплазматическую мембрану. Дисфункция митохондрий при перегрузке железом может быть также вызвана снижением секвестрации и увеличением высвобождения Ca^{2+} , повреждением митохондриальной ДНК [48]. При этом активации ПОЛ способствует как избыток ферритина, так и гемосидерин [19].

Рис. 1. Клинические изменения при перегрузке железом [43].

Примечание. ОМЛ — острый миелобластный лейкоз

Повышение риска инфекций	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение иммунного ответа Стимуляция роста патогенных микроорганизмов
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none"> Диабет, гипотиреозидизм, гипофизарная недостаточность, гипогонадизм
Дисфункция органов	<ul style="list-style-type: none"> Фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома Сердечная недостаточность, аритмии Нарушение пролиферации костного мозга
Снижение выживаемости	<ul style="list-style-type: none"> Отрицательный прогностический фактор
ОМЛ	<ul style="list-style-type: none"> Ускорение трансформации в ОМЛ?

Рис. 2. Прямое токсическое воздействие активных форм кислорода на печень и сердце [13, 26].

Примечание. АФК — активные формы кислорода

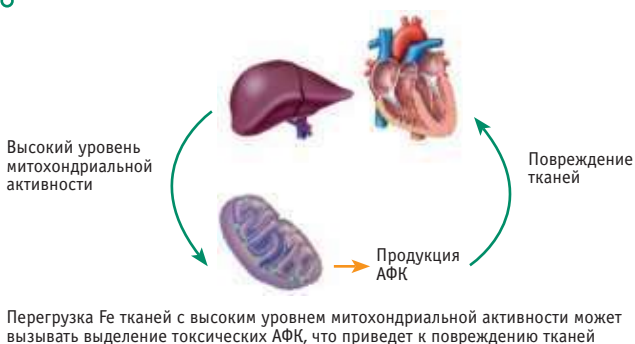
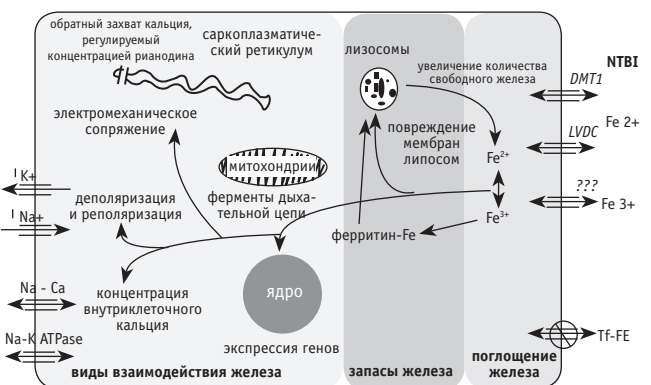


Рис. 3. Патогенетические механизмы развития посттрансфузионного синдрома перегрузки железом печени [45].

Примечание. I_{K^+} — (выходящий) калиевый ток; I_{Na^+} — (входящий) натриевый ток; Na-K ATPase — Na-K-adenosine triphosphatase (Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатаза); NTBI — non-transferrin bound iron (железо, не связанное с трансферрином); DMT1 — divalent metal transporter 1 (мембранный белок — переносчик двухвалентных катионов); LVDC — L-type Ca^{2+} voltage dependent channel (кальциевый потенциалзависимый канал L-типа); Tf-Fe — transferrin-bound iron (железо, связанное с трансферрином)



Все эти внутриклеточные процессы приводят к развитию функциональной дестабилизации, повреждению и некрозу гепатоцитов и кардиомиоцитов [20, 50].

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПОСТТРАНСФУЗИОННЫМ ГЕМОСИДЕРОЗОМ

Печени принадлежит существенная роль в обмене железа. В физиологических условиях в ней синтезируются трансферрин, отвечающий за транспорт железа в крови, церулоплазмин, проявляющий свою активность в качестве ферроксидазы, и основной регулятор системного гомеостаза железа — гепсидин. Печень первой получает железо из кишечника и селезенки и в связи с этим чрезвычайно подвержена перегрузке железом при избыточном его содержании в плазме, особенно благодаря своей высокой способности поглощать железо плазмы, не связанное с трансферрином [11].

При посттрансфузионном гемосидерозе печени происходят некроз гепатоцитов, избыточное образование коллагена, что в будущем приводит к циррозу [8, 35]. Сначала печень увеличивается в размерах, становится плотной, болезненной при пальпации. Затем, на фоне формирования цирроза, она уменьшается, развивается симптоматика печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. В печени железо депонируется в перипортальных клетках. Позже развивается перилобулярный фиброз, железо начинает откладываться в эпителиоцитах желчных протоков, купферовских клетках и фиброзных перегородках, истощается возможность выработки гепсидина [14, 17]. Достаточно быстро агрессивность свободного железа приводит к функциональным нарушениям печени, фиброзу и, в итоге, к циррозу с высоким риском формирования гепатоцеллюлярной карциномы [38].

Наиболее частым изменением со стороны печени является гепатомегалия, в то время как активность печеночных ферментов — аланин-, аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ) — часто долго остается на нормальном уровне, так как данное состояние не является воспалительным процессом [28, 29].

Для развития фиброза, как предполагается, требуется значительная перегрузка железом с накоплением его в клетках Купфера. В норме синтез и разрушение коллагена в печени сбалансированы. Фиброз развивается в случае нарушения этого баланса, в результате чего происходит аккумуляция интрацеллюлярного матрикса. Для синтеза последнего определенное значение имеют звездчатые клетки (клетки Ито).

Роль звездчатых клеток печени в состоянии перегрузки железом до сих пор остается не до конца изученной. Показано, что в культуре клеток, выделенных из печени крыс с перегрузкой железом, активность синтеза коллагена в 2 раза превышает таковую в клетках, взятых у животных с нормальным обменом железа. Еще в 1997 г. G. A. Ramn и соавт. опубликовали данные исследования, продемонстрировавшие статистически значимую связь между концентрацией железа в печени при гемохроматозе и количеством активированных перисинусоидальных звездчатых клеток. После венесекции количество этих клеток значительно уменьшалось [45]. Таким образом, звездчатые клетки печени играют важную роль в развитии фиброза печени, так как они могут быть активированы в коллагенпродуцирующие клетки. По всей видимости, данный процесс регулируется целым рядом механизмов, а начальные звенья его может активировать избыточное железо, депонируемое в клетках [22].

Более чем у 80% пациентов с гемохроматозом печени отмечаются эндокринопатии: поражаются гипофиз и эпифиз,

щитовидная, поджелудочная и половые железы. У многих пациентов с эндокринопатиями развивается сахарный диабет, зачастую инсулинозависимый. Очень часто поражаются суставы, центральная нервная система [44, 46].

За последние годы проведено достаточно большое количество клинических исследований, в которых изучалась зависимость формирования и прогрессирования фиброза печени от интенсивности гемотрансфузионной терапии. Так, при изучении влияния посттрансфузионной перегрузки железом на развитие печеночной недостаточности японскими гематологами (M. Takatoku и соавт.) были обследованы 292 пациента с МДС, апластической анемией, остеомиелофиброзом [48]. Длительность наблюдения составила 5 лет. Средний период трансфузионной зависимости был около 32 месяцев.

Уровень ферритина определили у 78% пациентов. Величина этого маркера статистически значимо коррелировала с частотой трансфузий, с уровнями АЛТ, АСТ и риском дисфункции печени, а также с летальностью от перегрузки железом. Среди пациентов, у которых оценивалась функция печени (МРТ печени), в 84,6% случаев были выявлены отклонения от нормы. При наличии печеночных нарушений в 91,9% случаев уровень ферритина превышал 1000 нг/мл. Зарегистрировано 75 летальных исходов. Причиной последних часто были инфекции и лейкоз. Наряду с этим от сердечной и печеночной недостаточности умерли 38 пациентов (24,0% и 6,7% соответственно). Пациенты, причиной смерти которых была сердечная и печеночная недостаточность, получили больше трансфузий, чем те, кто умер от других причин (число трансфузий — 289,2 и 160,7 соответственно). Кроме того, почти все больные (37 пациентов, или 97,4%) умерли с показателем ферритина ≥ 1000 нг/мл. У 24 человек уровень ферритина превышал 5000 нг/мл [48].

Данное исследование подтвердило, что ферритин — маркер для «предсказания» коморбидных состояний печени при перегрузке железом. А риск развития печеночной дисфункции у гемотрансфузионно-зависимых пациентов с МДС имеет прямую корреляцию с интенсивностью гемотрансфузионной нагрузки [48].

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПОСТТРАНСФУЗИОННЫМ ГЕМОСИДЕРОЗОМ

Снижение концентрации гемоглобина в периферической крови инициирует развитие гемодинамических нарушений, которые постепенно приводят к увеличению размеров сердца и гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Используемая для коррекции анемического синдрома гемотрансфузионная терапия способствует перегрузке железом миокарда [7].

В условиях избытка железа двухвалентное железо входит в миоциты по вольтзависимым кальциевым каналам L-типа. Железо поглощается миокардом значительно медленнее, чем печенью, соответственно, избыток железа в миокарде развивается на более поздней стадии в сравнении с печенью [17, 41]. Процесс отложения железа происходит сначала в вентрикулярном миокарде, затем в миокарде предсердия, а также затрагивает проводящую систему. Концентрация железа в эпикардиальной железе, как правило, выше, чем в субэндокардиальной, но согласно недавним исследованиям никаких различий в отложении железа в разных сегментах ЛЖ нет. Железо хранится в миоцитах в виде ферритина, гемосидерина и лабильного клеточного железа (свободного железа), причем последнее является наиболее активным [35]. Увеличение транспортировки

двухвалентного железа через кальциевые каналы L-типа приводит к расстройству транспортировки кальция, что, в свою очередь, может стать причиной развития диастолической и систолической дисфункций желудочков, которые наблюдаются при избытке железа. Конечным результатом этого процесса является развитие кардиомиопатии, которая характеризуется дисфункцией ЛЖ [32, 39].

Термин «избыток железа при кардиомиопатии» был введен для описания вторичной формы кардиомиопатии с ремоделированием ЛЖ, камерной дилатацией и уменьшением фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ). Посттрансфузионный гемосидероз сердца классически классифицировался как инфильтративная причина рестриктивной кардиомиопатии, приводящая к серьезной диастолической дисфункции ЛЖ на ранних стадиях заболевания, еще до уменьшения ФВЛЖ. Позднее были определены два типа избытка железа: дилатационный тип, отличающийся процессом ремоделирования ЛЖ, что характерно для ранних сроков перегрузки железом, а также рестриктивный тип, при котором отмечается диастолическая дисфункция ЛЖ с рестриктивным заполнением, легочной гипертензией и последующей правой вентрикулярной дилатацией. Рестриктивная дисфункция ЛЖ, особенно у пациентов старшей возрастной группы, приводит к развитию легочной гипертензии, дилатации правого желудочка и крайне опасной правосторонней сердечной недостаточности [31]. Аномалии сердечной проводимости, тахикардии, перимикардиты ухудшают течение ишемической болезни сердца и обуславливают системный атеросклероз сосудов, приводя к ранней смерти при МДС. Таким образом, у больных МДС значительно возрастает частота кардиальных проблем, вызванных нарушением проводящей системы сердца, повреждением кардиомиоцитов, с итоговым летальным исходом [9, 41, 49].

Исследованием, убедительно доказавшим, что перегрузка миокарда железом нарушает функцию миокарда у больных МДС с регулярными трансфузиями, стала работа L. Pascal и соавт. с участием 75 гемотрансфузионно-зависимых пациентов с МДС [42]. Пациенты были распределены по трем группам в зависимости от общего числа полученных трансфузионных единиц: с низким количеством трансфузий (≤ 50), с промежуточным (> 50 и < 150) и с высоким (≥ 150). Кардиальный T2 оценивался методом МРТ, функция сердца дополнительно изучалась путем оценки ФВЛЖ при проведении рутинной Эхо-КГ. Перегрузку миокарда железом определяли при T2 ≤ 20 мс, а тяжелую перегрузку — при T2 < 10 мс. ФВЛЖ $< 55\%$ рассматривали как отклонение от нормы, а серьезную кардиальную дисфункцию диагностировали при ФВЛЖ $< 35\%$.

Средний уровень ферритина составил 467 нг/мл в момент диагностирования заболевания и 1743 нг/мл через 12 месяцев. У 14/75 пациентов (18,7%), которые получили в среднем 202 трансфузии, кардиальный T2 был ≤ 20 мс, у троих из них T2 был очень низким (< 10 мс). Была найдена обратная зависимость между числом полученных единиц трансфузий и T2. T2 ≤ 20 мс выявлен у 1/21 пациента (4,8%) из группы с низкой трансфузионной зависимостью, у 4/37 (10,8%) — со средней и 9/17 (52,9%) — с высокой. Одновременно с МРТ-оценкой ФВЛЖ была измерена у 57/75 пациентов. Среднее значение ФВЛЖ составило 66%. У 13/57 пациентов (23,1%) обнаружена ФВЛЖ $\leq 55\%$, у 4/57 (7,0%) — ФВЛЖ $\leq 35\%$. У 3/4 пациентов (75,0%) с ФВЛЖ $\leq 35\%$ T2 был ≤ 20 мс [42].

Таким образом, доказано, что перегрузка железом ухудшает систолическую функцию у пациентов с регулярными переливаниями крови. Данное исследование достоверно продемонстрировало: перегрузка железом может быть

значительным аггравантным фактором в формировании сердечной недостаточности при МДС наряду с хронической анемией и другими коморбидными состояниями [42].

Помимо прямого повреждения миокарда избыток железа может влиять на сердце косвенно — через другие органы. Нарушение функции печени, сахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоз и иммунодефицит при посттрансфузионном гемосидерозе вносят свой вклад в патофизиологию поражения миокарда.

Избыток железа способствует возникновению и прогрессии специфического типа кардиомиопатии, требующего мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению [33, 39].

ДИАГНОСТИКА ПОСТТРАНСФУЗИОННОГО ГЕМОСИДЕРОЗА ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА

Повышенное отложение железа в организме можно выявить непосредственно при проведении биопсии органа или косвенно по результатам различных исследований. Лабораторные признаки перегрузки железом включают в себя:

- снижение уровня сывороточного трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки;
- повышение коэффициента насыщения трансферрина железом;
- увеличение экскреции железа с мочой (десфераловый тест);
- самый главный лабораторный показатель, свидетельствующий о перегрузке железом, — уровень сывороточного ферритина выше 800–1000 мкг/л.

Измерение концентрации ферритина в сыворотке крови является наиболее удобным и широко используемым в клинической практике методом определения содержания железа в организме. Пациенты с уровнем ферритина выше 1500 мкг/л и показателем сывороточного железа более 35 мкмоль/л имеют повышенный риск заболеваний печени и сердца с ранними летальными исходами.

Биопсия печени в настоящее время не считается решающей опцией для постановки диагноза печеночной перегрузки железом. Однако она дает возможность клинически оценить количество железа и серьезность повреждения гепатоцитов и долек, степень фиброза печени, а также выявить сопутствующие заболевания печени, которые невозможно определить неинвазивными методами. Биопсия печени с последующим морфологическим и гистохимическим исследованием достаточно информативна, но сопряжена с опасными кровотечениями при нарушенной функции печени.

Согласно данным *рисунка 4* нормальный уровень свободного железа печени (СЖП) — 0,6–1,2 мг/г сухого вещества (с. в.). Перегрузка СЖП более 7 мг/г с. в. часто сопровождается повышенным риском осложнений, таких как фиброз печени, с последующим формированием цирроза. А при уровне СЖП выше 15 мг/г с. в. риск смерти от печеночной и сердечно-сосудистой недостаточности увеличивается многократно [2, 3].

С появлением МРТ печени в T2-режиме получен реальный и высокоинформативный метод диагностики посттрансфузионного гемосидероза (*рис. 5*) [28].

Прямая корреляция между изменениями кардиального статуса больных МДС по данным ЭКГ и Эхо-КГ и степенью посттрансфузионного гемосидероза миокарда отсутствует [31]. Прямое измерение уровня железа в сердце клинически затруднено, а биопсия миокарда не используется из-за риска

осложнений и возможности ошибки в связи с неоднородностью распределения миокардиального железа на микроскопическом уровне.

Современным неинвазивным методом диагностики перегрузки железом миокарда также является МРТ в T2-режиме [14, 16]. МРТ сердечно-сосудистой системы и T2*-релаксометрия позволили количественно оценить избыток железа и подтвердили корреляцию между фракцией выброса и накоплением железа в миокарде. Гемосидерин — продукт распада ферритина — существует в его

главной форме как ферригидрит, являющийся ферромагнетиком, и может быть обнаружен при МРТ сердца. Оценка содержания железа в сердце с использованием миокардиального параметра релаксации T2 основана на микроскопическом возмущении магнитного поля, вызываемого частицами гемосидерина. Нормальный миокардиальный T2 составляет 40 секунд. Менее чем 20-секундные величины T2 могут указывать на миокардиальный гемосидероз (рис. 6). У большого количества пациентов с гемохроматозной сердечной недостаточностью T2 не достигает 10 секунд. Это значение является пороговым для определения тяжелой миокардиальной перегрузки железом [4, 15, 28].

Рис. 4. Степень перегрузки железом печени по данным магнитно-резонансной томографии.

¹ Angelucci E., Muretto P., Nicolucci A., Baronciani D. et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation // *Blood*. 2002. Vol. 100. N 1. P. 17–21.

² Olivieri N. F., Brittenham G. M. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia // *Blood*. 1997. Vol. 89. N 3. P. 739–761.

³ Jensen P. D., Jensen F. T., Christensen T., Nielsen J. L. et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias // *Blood*. 2003. Vol. 101. N 1. P. 91–96.

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; с. в. — сухое вещество; LIC — концентрация железа в печени, мг/г сухого вещества

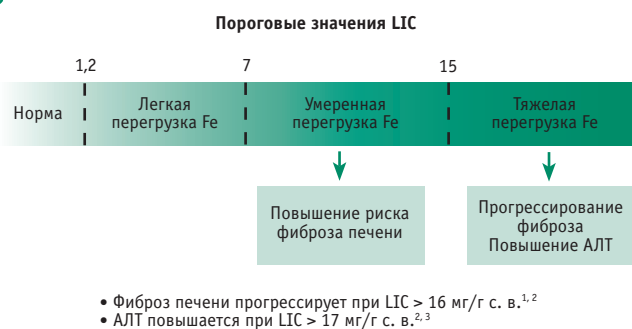
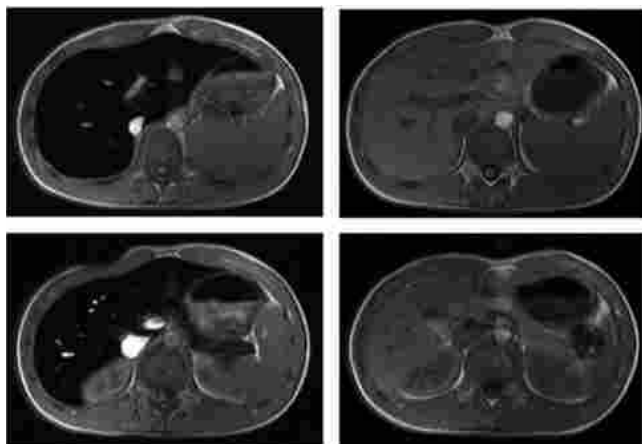


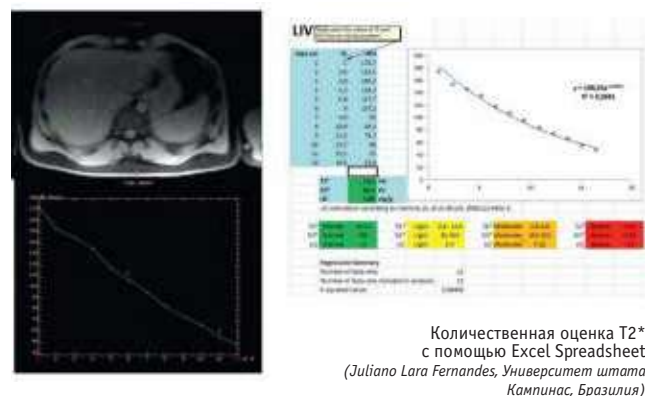
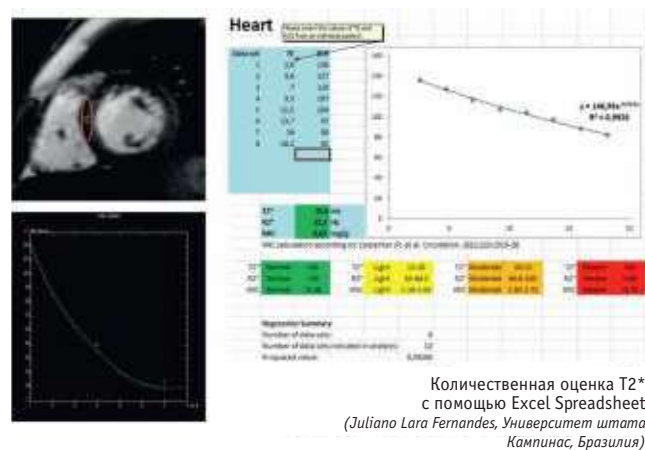
Рис. 5. Посттрансфузионный гемохроматоз печени по данным магнитно-резонансной томографии у пациента с миелодиспластическим синдромом. Слева патология, справа норма. Фото автора



ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРАНСФУЗИОННОГО ГЕМОСИДЕРОЗА

У пациентов с гемотрансфузионно-зависимой формой МДС лечение, состоящее из регулярных и многократных трансфузий эритроцитарной массы, достаточно быстро приводит к развитию перегрузки железом [40]. Назначение препаратов, выводящих железо (хелаторов), позволяет избежать серьезных осложнений, в первую очередь поражений сердца и печени. Хелаторы железа связывают внутриклеточные и внеклеточные атомы железа и ускоряют его экскрецию [12]. Основная цель лечения — снижение концентрации железа, депонированного в тканях. Выведение железа осуществляется достаточно медленно, поэтому для снижения концентрации микроэлемента до субтоксического уровня крайне важна высокая комплаентность пациентов, обеспечивающая длительность и регулярность приема хелаторов [46].

Рис. 6. Количественная оценка степени перегрузки железом по результатам магнитно-резонансной томографии печени и сердца. Собственные данные



С момента появления в клинической практике в 1960 г. хелатора железа дефероксамина продолжительность жизни трансфузионно-зависимых пациентов значительно увеличилась. Однако низкая биодоступность при пероральном приеме, короткий период полувыведения препарата из плазмы крови требуют длительного парентерального введения [38]. Содержание железа при приеме хелаторов железа должно контролироваться ежемесячно путем измерения уровня ферритина. Кроме этого, рекомендована регулярная оценка концентраций креатинина, печеночных ферментов [30].

В 2005 г. в качестве средства для лечения пациентов с хронической посттрансфузионной перегрузкой железом был зарегистрирован пероральный хелатор железа деферазирокс (Эксиджад) [11]. Деферазирокс — современный хелаторный препарат. Ввиду длительного периода полувыведения его назначают для перорального приема 1 раз в сутки. Деферазирокс связывает железо, не связанное с трансферрином, и выводит его преимущественно с калом. Он способен проникать внутрь клеток (в том числе в гепатоциты и кардиомиоциты) [29]. Согласно последним рекомендациям Экспертного совета российских гематологов по лечению посттрансфузионного гемосидероза у пациентов с МДС, препарат показан больным низкого и промежуточного 1 риска, которым требуются постоянные гемотрансфузии, при уровне ферритина в сыворотке крови более 1000 нг/мл. За годы применения деферазирокс показал достаточно высокую эффективность при хорошей переносимости и удобстве приема [10, 27]. Препарат характеризуется благоприятными показателями пероральной биодоступности, комплекс «железо + деферазирокс» не абсорбируется в кишечнике [30].

Высокую эффективность деферазирокса подтверждают результаты многочисленных клинических исследований. Так, проведенное в 2010 г. годовое исследование EPIC с участием 1744 гемотрансфузионно-зависимых пациентов показало стойкое снижение уровня ферритина сыворотки крови на фоне приема деферазирокса со среднего значения в начале лечения 1200 нг/мл до 606 нг/мл через 12 месяцев [27]. Степень снижения зависела от дозы препарата и скорости поступления микроэлемента в организм. Отмечено статистически значимое уменьшение активности АЛТ, причем выраженность этого процесса коррелировала с уменьшением показателя ферритина. У пациентов со снижением уровня ферритина до 500 нг/мл активность АЛТ восстанавливалась до референсных значений 20–31 МЕ/л с 59–76 МЕ/л в начале терапии.

В 2012 г. были опубликованы данные российского многоцентрового трехлетнего открытого проспективного исследования по оценке безопасности и эффективности деферазирокса у больных МДС низкого и промежуточного 1 риска, талассемией. Основными критериями включения в исследование считались уровень ферритина выше 1000 мкг/л и сохранявшаяся потребность в переливаниях эритроцитарной массы. Медиана концентрации ферритина на фоне приема деферазирокса снизилась с 3837 мкг/л на нулевом визите до 2269 мкг/л на визите № 12. Уменьшение концентрации ферритина коррелировало с улучшением биохимических печеночных тестов [3]. Самые частые нежелательные явления, отмеченные при приеме препарата, —

функциональные нарушения ЖКТ (диспепсия, тошнота, снижение аппетита) и сыпь на коже. Побочные эффекты имели слабую или умеренную степень выраженности с достаточной возможностью компенсации [3].

Таким образом, терапия деферазироксом должна быть скорректирована в соответствии с потребностями пациента. При этом основополагающими факторами при выборе дозы являются трансфузионная потребность, тяжесть перегрузки железом, а также цель лечения — поддержание баланса или снижение содержания железа в организме [1, 2, 25].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным методом лечения пациентов с МДС низкого и промежуточного 1 риска являются трансфузии эритроцитарной массы [24, 47]. В многочисленных ретроспективных исследованиях установлена обратная связь между зависимостью от гемотрансфузий и общей выживаемостью больных МДС [1, 2, 4, 12, 40]. Отмечается объективная связь между гемотрансфузионной зависимостью и поражением сердца и печени [9]. У большинства пациентов с МДС, умерших не от лейкемизации, а вследствие сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности, отмечались значительная перегрузка железом и высокая потребность в переливаниях эритроцитарной массы [1–3].

Сывороточный ферритин является суррогатным маркером перегрузки железом. Средняя сывороточная концентрация более 1000 нг/мл и уровень сывороточного железа выше 40 мкмоль/л оказывают значительное неблагоприятное воздействие на функции печени и сердца. Клетки этих органов имеют повышенную экспрессию рецепторов к трансферрину, основная роль которого состоит в переносе железа из сыворотки в цитоплазму. Свободное железо участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Свободнорадикальное окисление приводит к окислению липидов, белков, к гибели клеток печени и миокарда. При МДС указанные эффекты усиливаются, так как свободнорадикальное окисление активируется и в ходе патологических изменений, свойственных самому заболеванию.

Проблема избытка железа в организме при МДС имеет возрастающее клиническое значение, однако достаточно узко исследована. Для ее изучения требуются особые диагностические и терапевтические подходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время появились возможности точной лабораторной и магнитно-резонансной идентификации и эффективной борьбы с осложнениями посттрансфузионного гемосидероза. Следует уделять большое внимание риску развития перегрузки железом у гемотрансфузионно-зависимых пациентов с миелодиспластическим синдромом, проводя регулярный скрининг ферростатуса, инструментальные исследования функционального состояния сердца и печени. Анализ результатов такого обследования позволит предупредить токсическое поражение гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем и в последующем снизить риск развития летальных печеночных и сердечно-сосудистых событий своевременным назначением препаратов — хелаторов железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицаев С. В., Зотова И. И., Кострома И. И., Карпова Н. С. и др. Миелодиспластический синдром и хелаторная терапия // Фарматека. 2011. № 17 (230). С. 48–52.
2. Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и патологии // Клин. онкогематология. 2015. № 8 (4). С. 355–361.

3. Савченко В. Г., Абдулкадыров К. М., Масчан А. А., Сметанина Н. С. и др. Открытое многоцентровое исследование деферазирокса в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у больных миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий // Гематология и трансфузиология. 2015. № 4. С. 33–42.

4. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Кохно А.В., Семочкин С. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015 г.) // *Гематология и трансфузиология*. 2016. № 1. С. 1–32.
5. Семочкин С. В., Толстых Т. Н., Дудина Г. А., Финк О. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика миелодиспластических синдромов у взрослых // *Georgian Medical News*. 2016. № 3. С. 108–115.
6. Al-Amei A., Chery M., Garcia-Manero G., Quintás-Cardama A. Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011. Vol. 11. N 4. P. 303–313.
7. Anker S. D., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R. et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // *N. Engl. J. Med*. 2009. Vol. 361. N 25. P. 2436–2448.
8. Batts K. P. Iron overload syndromes and the liver // *Modern Pathology*. 2007. Vol. 20. P. 531–39.
9. Bennett J. M.; MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes // *Am. J. Hematol*. 2008. Vol. 83. N 11. P. 858–861.
10. Breccia M., Loglisci G., Salaroli A., Cannella L. et al. Deferasirox treatment interruption in a transfusion-requiring myelodysplastic patient led to loss of erythroid response // *Acta Haematol*. 2010. Vol. 124. N 1. P. 46–48.
11. Brissot P., Loréal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries // *J. Hepatol*. 2016. Vol. 64. N 2. P. 505–515.
12. Brittenham G. M. Iron-chelation therapy for transfusional iron overload // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. N 2. P. 146–156.
13. Cabantchik Z. I., Breuer W., Zanninelli G., Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload // *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2005. Vol. 18. N 2. P. 277–287.
14. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2013. Vol. 2013. P. 1–8.
15. Carpenter J. P., He T., Kirk P., Roughton M. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron // *Circulation*. 2011. Vol. 123. N 14. P. 1519–1528.
16. Chacko J., Pennell D. J., Tanner M. A., Hamblin T. J. et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions // *Br. J. Haematol*. 2007. Vol. 138. N 5. P. 587–593.
17. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // *Blood Res*. 2013. Vol. 48. N 1. P. 10–15.
18. Dunn L. L., Suryo Rahmanto Y., Richardson D. R. Iron uptake and metabolism in the new millennium // *Trends Cell. Biol*. 2007. Vol. 17. N 2. P. 93–100.
19. Edwards C. Hemochromatosis. Chapter 29 // J. Greer, J. Foerster, G. Rodrigues. *Wintrobe Clinical Hematology*, 12 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wicins, 2009.
20. Edwards C. Q., Ajioka R. S., Kushner J. P. Hemochromatosis: a genetic definition // J. C. Barton, C. Q. Edwards (eds). *Hemochromatosis. Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. P. 8–11.
21. Fairbanks V. F. Population genetics // J. C. Barton, C. Q. Edwards (eds). *Hemochromatosis. Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. P. 42–50.
22. Fleming R. E., Britton R. S., Waheed A., Sly W. S. et al. Pathogenesis of hereditary hemochromatosis // *Clin. Liver Dis*. 2004. Vol. 8. N 4. P. 755–773.
23. Frazer D., Wilkins S., Whitelaw N. et al. Hepcidin-independent iron recycling in a mouse model of haemolytic anaemia // *The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society*, 2013. Podium #32.
24. Ganz T., Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2006. Vol. 290. N 2. P. G199–203.
25. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematol*. 2011. Vol. 86. N 6. P. 490–498.
26. Gattermann N. Pathophysiological and clinical aspects of iron chelation therapy in MDS // *Curr. Pharm. Des*. 2012. Vol. 18. N 22. P. 3222–3234.
27. Gattermann N., Finelli C., Porta M. D., Fenaux P. et al.; EPIC study investigators. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study // *Leuk. Res*. 2010. Vol. 34. N 9. P. 1143–1150.
28. Gerhard G., Still C. H., Wood C. et al. Primary hepatic iron overload in extreme obesity is common and not associated with metabolic abnormalities // *The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society*, 2013. Podium #58.
29. Ghoti H., Fibach E., Merkel D., Perez-Avraham G. et al. Changes in parameters of oxidative stress and free iron biomarkers during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes // *Haematologica*. 2010. Vol. 95. N 8. P. 1433–1434.
30. Greenberg P. L., Koller C. A., Cabantchik Z. I., Warsi G. et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes // *Leuk. Res*. 2010. Vol. 34. N 12. P. 1560–1565.
31. Gujja P., Rosing D. R., Tripodi D. J., Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. Vol. 56. N 13. P. 1001–1012.
32. Hare J. M. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies // P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes (eds). *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. P. 1754–1755.
33. Jessup M., Abraham W. T., Casey D. E., Feldman A. M. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation*. 2009. Vol. 119. N 14. P. 1977–2016.
34. Kautz L., Nemeth E. The erythroid factor erythroferrone and its role in iron homeostasis // *The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society*, 2013. Podium #30.
35. Kirk P., Carpenter J. P., Tanner M. A., Pennell D. J. Low prevalence of fibrosis in thalassemia major assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2011. Vol. 13: 8.
36. Knovich M. A., Storey J. A., Coffman L. G., Torti S. V. et al. Ferritin for the clinician // *Blood Rev*. 2009. Vol. 23. N 3. P. 95–104.
37. Kremastinos D. T., Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice // *Circulation*. 2011. Vol. 124. N 20. P. 2253–2263.
38. Miyanishi K., Tanaka Sh., Kobune M. et al. Increased hepatic oxidative DNA damage in patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma // *The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society*, 2013. Poster #227.
39. Murphy C. J., Oudit G. Y. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *J. Card. Fail*. 2010. Vol. 16. N 11. P. 888–900.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes, v. 1.2012. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (дата обращения — 15.02.2017).
41. Oudit G. Y., Sun H., Trivieri M. G., Koch S. E. et al. L-type Ca2+ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy // *Nat. Med*. 2003. Vol. 9. N 9. P. 1187–1194.
42. Pascal L., Beyne-Rauzy O., Brechignac S., Marechaux S. et al. Cardiac iron overload assessed by T2* magnetic resonance imaging and cardiac function in regularly transfused myelodysplastic syndrome patients // *Br. J. Haematol*. 2013, Vol. 162. N 3. P. 413–415.
43. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? // *Blood*. 2009. Vol. 114. N 26. P. 5251–5255.
44. Raha A. A., Vaishnav R. A., Friedland R. P., Bomford A. et al. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the brain in Alzheimer's disease // *BMC Neuroscience*. 2015. Vol. 16. N 1: 24.
45. Ramm G. A., Ruddell R. G. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis // *Semin. Liver Dis*. 2005. Vol. 25. N 4. P. 433–449.
46. Rienhoff H. Y. Jr., Viprakasit V., Tay L., Harmatz P. et al. A phase 1 dose-escalation study: safety, tolerability, and pharmacokinetics of FBS0701, a novel oral iron chelator for the treatment of transfusional iron overload // *Haematologica*. 2011. Vol. 96. N 4. P. 521–525.
47. Sekeres M. A. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2011. Vol. 9. N 1. P. 57–63.
48. Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S., Kanakura Y. et al.; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality // *Eur. J. Haematol*. 2007. Vol. 78. N 6. P. 487–494.
49. Wood J. C. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases // *Blood Rev*. 2008. Vol. 22. Suppl. 2. P. S14–21.
50. Wood J. C. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload // *Circulation*. 2009. Vol. 120. N 20. P. 1937–1939.
51. Yen A. W., Fancher T. L., Bowlus C. L. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress // *Am. J. Med*. 2006. Vol. 119. N 5. P. 391–399. ■

Библиографическая ссылка:

Дудина Г. А. Влияние посттрансфузионного гемосидероза на печень и сердце у пациентов с миелодиспластическим синдромом // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 26–32.



Особенности изменений матричных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы

Л. В. Винокурова¹, Г. Г. Варванина¹, А. В. Смирнова^{1, 2}, А. С. Гуляев^{1, 3}, Д. С. Бордин^{1, 4}, Е. А. Дубцова¹

¹ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

² Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

³ Институт биологии гена РАН, г. Москва

⁴ Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: анализ изменения содержания матричных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММР-2 и ММР-9) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 2-го типа (ТИМР-2) в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (ПЖ); оценка их возможного значения для диагностики данных заболеваний.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с раком головки ПЖ (n = 15), больные ХП с постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ, n = 23) и ХП без кистозных образований (n = 37), а также 13 человек без заболеваний органов пищеварения (контрольная группа). В крови, взятой натощак, иммуноферментным методом определяли концентрации ММР-2, ММР-9 и ТИМР-2.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение количества ММР-9 в сыворотке крови пациентов с раком ПЖ и больных ХП без кистозных образований с длительностью ХП от 6 до 15 лет по сравнению с контролем. Статистически значимых различий между группами по концентрации ММР-2 найдено не было. У пациентов с ХП и ПНКПЖ обнаружено достоверное уменьшение концентрации ТИМР-2 по сравнению с больными ХП без кистозных образований.

Заключение. При длительном течении ХП повышен риск развития рака ПЖ. Уровень ММР-9 может быть дополнительным критерием при определении индивидуального прогноза у больных ХП. Изменения данного показателя максимальны у больных раком головки ПЖ. Изучение показателей системы ММР и их ингибиторов является актуальной и клинически значимой задачей в связи с возможностью их использования с диагностической и прогностической целью при раке и воспалительных заболеваниях ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, матричные металлопротеиназы.

Specific Features of Matrix Metalloproteinase Level Changes in Pancreatic Disorders

L. V. Vinokurova¹, G. G. Varvanina¹, A. V. Smirnova^{1, 2}, A. S. Gulyayev^{1, 3}, D. S. Bordin^{1, 4}, Ye. A. Dubtsova¹

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Ministry of Health, Moscow

³ Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

⁴ Tver State Medical University, Russian Ministry of Health

Study Objective: To analyze changes in serum matrix metalloproteinase 2 (MMP 2) and 9 (MMP 9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP-2) levels in patients with chronic pancreatitis (CP) or pancreatic cancer and to assess their potential value for detecting these disorders.

Study Design: This was a prospective, comparative study.

Materials and Methods: Patients were examined who had a carcinoma of the pancreatic head (n = 15), CP with postnecrotic pancreatic cysts (n = 23), or CP without cystic lesions (n = 37), as well as 13 people who had no pancreatic disorders (control group). MMP 2, MMP 9, and TIMP-2 levels were measured by immunosorbent assay in blood samples collected after fasting.

Study Results: The study showed a statistically significant increase in serum MMP 9 levels in patients with pancreatic carcinoma and those with a six-to-15-year history of CP without cystic lesions, compared to the control group. No statistically significant differences in MMP 2 levels were seen between the groups. Patients with CP and postnecrotic pancreatic cysts had meaningfully lower TIMP-2 concentrations than patients who had CP without cystic lesions.

Conclusion: Long-term CP is associated with increased risk for pancreatic carcinoma. MMP 9 levels can be used as an additional parameter in determining the individual prognosis in CP patients. Changes in MMP 9 levels are greatest in patients with a carcinoma of the pancreatic head. Evaluation of MMP and MMP inhibitor levels is an urgent and clinically significant issue because these parameters can be used as diagnostic and prognostic markers of pancreatic carcinoma and pancreatic inflammatory diseases.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreas, matrix metalloproteinases.

В экономически развитых странах хронический панкреатит (ХП) является актуальной медико-социальной проблемой ввиду распространенности алкогольной зависимости и табакокурения [1, 2, 7].

Установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) в течение 20 лет повышается в 5 раз. Анализ статистических данных, проведенный в США, выявил, что параллельно с ростом

Бордин Дмитрий Станиславович — д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России; ученый секретарь Российского панкреатологического клуба. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Варванина Галина Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: varvaninag@mail.ru (Окончание на с. 34.)



заболеваемости ХП имеет место трехкратное увеличение смертности от рака ПЖ [8, 23]. При опухолях ПЖ выживаемость больных в экономически развитых и развивающихся странах различается незначительно [6].

Воспаление как защитно-приспособительный биологический механизм имеет значение для поддержания структурно-морфологического гомеостаза ткани ПЖ. Развитие воспалительной реакции — сложный комплексный процесс с участием продуктов активации ферментных систем, острофазных белков, молекул адгезии, медиаторов, вазоактивных аминов, эйкозаноидов, хемокинов, кининов, комплемента, системы свертывания крови и др. [5].

В норме гиперпролиферация направлена на восполнение полноценного и функционально зрелого участка пораженной ткани ПЖ. В условиях гипоксии и воспаления клетки изменяют свои физиологические параметры и со временем приобретают злокачественный потенциал. В дальнейшем возникает феномен субклонирования трансформированных клонов — формируются условия для иммунологической резистентности к опухолевым клеткам в зоне воспаления. Это приводит к росту опухолевого очага [12].

Взаимосвязь клеток друг с другом обеспечивается белками адгезии и целой системой матричных металлопротеиназ (ММР). Регуляторами этой системы в норме являются тканеспецифические ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ — англ. tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). Процессы альтерации истощают клетки ПЖ и приводят к их дистрофии. Межклеточные контакты в зоне первично трансформированных клеток являются наиболее уязвимым компонентом при росте и развитии гиперпластического участка, и клетки легко теряют полноценную сцепленность друг с другом.

ММР — это 20 представителей семейства внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они необходимы для ремоделирования тканей, в процессе ангиогенеза, для поддержания нормальной интенсивности пролиферации, миграции и дифференциации клеток. ММР участвуют в ингибировании и активации апоптоза, сдерживая рост измененных клеток, задействованы в расщеплении

мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов (таких как FasL), а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [9, 15, 16].

Таким образом, получение более полной информации о роли ММР и их ингибиторов при воспалительных и связанных с воспалением опухолевых процессах является актуальным направлением медико-биологических исследований.

Целью нашей работы являлись анализ изменения содержания ММР-2, ММР-9 и TIMP-2 в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ, а также оценка их возможного значения для диагностики данных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование количественного изменения ММР-2, ММР-9 и TIMP-2 было проведено на базе Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы сотрудниками отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей, лабораторий научно-диагностических и доклинических исследований в период 2014–2016 гг.

Обследованы 75 больных ХП и раком головки ПЖ. Пациенты с раком головки ПЖ вошли в *первую группу* (n = 15). Больные ХП с постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ) были выделены во *вторую группу* (n = 23). *Третья группа* обследованных включала в себя 37 больных ХП и состояла из пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (n = 16), хроническим билиарным панкреатитом с холистэктомией в анамнезе (n = 11), хроническим идиопатическим панкреатитом (n = 10). *Группу контроля*, или *четвертую группу*, составили 13 человек без заболеваний органов пищеварения. Характеристика выделенных групп представлена в *таблице 1*.

Диагноз ХП и рака головки ПЖ был верифицирован на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных. Рак головки ПЖ имел гистологическое подтверждение. Длительность ХП у больных с ПНКПЖ составляла от 2 до 5 лет, без кистозных образований — от 6 до 15 лет.

В крови, взятой натощак, определяли концентрации ММР-2, ММР-9 и TIMP-2 иммуноферментным методом

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

№	Группы состав	N	Пол, n (%)		Наличие ХП	Наличие рака (локализация)
			мужской	женский		
1	РГПЖ	15	31 (41,3)	44 (58,7)	нет	да (головка ПЖ)
2	ХП с ПНКПЖ	23			да	нет
3	ХП без КО	37			да	нет
4	Контроль	13	5 (38,5)	8 (61,5)	нет	нет

Примечание. В таблицах 1, 2, 4: КО — кистозные образования; ПНКПЖ — постнекротические кисты поджелудочной железы; РГПЖ — рак головки поджелудочной железы; ХП — хронический панкреатит.

Винокурова Людмила Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: vinokurova1952@mail.ru

Гуляев Андрей Сергеевич — научный сотрудник лаборатории организации генома ФГБУН ИБГ РАН; заведующий экспериментальной клиникой лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: guliaev@genebiology.ru

Дубцова Елена Анатольевна — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Смирнова Анна Вячеславна — научный сотрудник лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; научный сотрудник лаборатории лучевых и радионуклидных технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: smirn-ova@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 33.)

с применением коммерческих наборов реактивов производства R&D Systems (США).

Статистический анализ различий медианных значений концентраций ММР-2, ММР-9 и ТИМР-2 при различных заболеланиях и в контроле проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса, для множественных попарных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты stats, RCMR, ggplot2). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования была сформулирована гипотеза о том, что развитие ХП, формирование кисты и/или опухоли

головки ПЖ являются динамическим процессом, связанным с воспалительной реактивностью ПЖ. Для уточнения правомочности данной гипотезы были отобраны наиболее значимые показатели перестройки межклеточного матрикса в области воспаления: ММР-2, ММР-9 и ингибитор (ТИМР-2).

Полученные данные представлены в *таблице 2* в виде медианы (Ме) и 25–75%-го интервала.

Учитывая данные литературы о возможности использования показателя ММР-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухолевого роста в ПЖ [19], мы проанализировали пациентов с раком головки ПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без кистозных образований (вторая и третья группы соответственно) и участников группы контроля. Как показало сравнение, изменения количества ММР-9 в сыворотке крови больных первой и третьей групп достоверно

Таблица 2

Уровни матричных металлопротеиназ и ингибитора в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы, нг/мл

Белок	Контроль (n = 13)		РГПЖ (n = 15)		Хронический панкреатит			
					без КО (n = 37)		с ПНКПЖ (n = 23)	
	Ме	25%; 75%	Ме	25%; 75%	Ме	25%; 75%	Ме	25%; 75%
ММР-2	223,0	196; 270	242,0	228,0; 274,0	257,9	212,8; 310,0	274,0	239,6; 328,0
ММР-9	356,5	256,8; 758,5	1111,4	495,5; 1793,6	911,7	564,5; 1154,4	764,5	501,0; 1138,9
ТИМР-2	125,0	120,0; 135,0	115,0	97,5; 145,0	138,8	115,0; 160,0	107,5	96,5; 127,5

Таблица 3

Результаты теста Краскела — Уоллиса у больных групп исследования в сравнении с группой контроля

Белок	Хи-квадрат	Число степеней свободы	P-величина
ММР-2	4,27	3	0,233
ММР-9	10,95	3	0,012
ТИМР-2	8,92	3	0,030

Таблица 4

Результаты post-hoc-теста Данна (Dunn's test) для попарного сравнения концентраций ММР-9 и ТИМР-2 в группах больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы

Пары сравнения	Статистика	P-величина
ММР-9		
ХП с ПНКПЖ — контроль	2,21	0,110
ХП с ПНКПЖ — РГПЖ	1,36	0,518
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	0,28	0,779
Контроль — РГПЖ	3,22	0,008
Контроль — ХП без КО	2,62	0,044
РГПЖ — ХП без КО	1,24	0,528
ТИМР-2		
ХП с ПНКПЖ — контроль	1,69	0,476
ХП с ПНКПЖ — РГПЖ	0,89	1,000
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	2,88	0,024
Контроль — РГПЖ	0,747	1,000
Контроль — ХП без КО	0,570	1,000
РГПЖ — ХП без КО	1,53	0,506

Примечание. Для коррекции р-величины использован метод Холма.

отличались от данных, полученных в группе контроля ($p = 0,008$ и $p = 0,044$ соответственно) (табл. 3, 4).

Статистически значимых различий между концентрациями MMP-2 при сравнении представленных групп найдено не было, однако изучение данного вопроса требует продолжения, так как в настоящее время серьезно обсуждается смена парадигмы разработки диагностических критериев при подозрении на рак ПЖ [24, 25]. В частности, рекомендуется проведение анализа цитологического и гистологического материалов, которые получают во время операции и/или эндоскопического обследования.

Наименьшая средняя концентрация TIMP-2 была выявлена в группе ХП и ПНКПЖ, затем в группе больных, страдающих раком головки ПЖ, а максимальная — в группе ХП без кистозных образований (см. табл. 2). При сравнении групп ХП с наличием постнекротических кист и без кист обнаружено статистически значимое уменьшение концентрации TIMP-2 у пациентов с ПНКПЖ ($p = 0,024$) (см. табл. 4). Сравнение остальных групп статистически значимых изменений концентрации не выявило.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные показывают закономерные изменения способности системы матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) и их ингибирующих белков (TIMP-2) реагировать на процесс воспаления и опухолевого роста. С учетом результатов представленного исследования встает ряд вопросов общепатологического и медицинского значения:

1) что является первым этапом в процессе опухолевой трансформации клеток ПЖ: фактор воспаления (и связанная с ним первичная трансформация клеток) или опосредованный воспалением и связанный с ним иммунный ответ, развивающийся в самой ткани, обеспечивающий выживаемость первично трансформированных клеток и их защиту по типу «опухолевого ускользания»?

2) как происходит ремоделирование межклеточных контактов в ответ на стимулы со стороны иммунной и эндокринной систем, что обеспечивает опухолевым клеткам способность к инвазии и последующему движению?

3) каким образом изменяется активность системы тканеспецифических ингибиторов при различных типах повреждения паренхимы ПЖ и опухолевом росте в этом органе, существуют ли принципиальные различия в системе сигнальных путей этих белков при воспалении, опухолевой трансформации и на более позднем этапе развития опухоли?

Все эти вопросы носят фундаментальный характер, но их решение позволит создать стратегии ранней диагностики рака ПЖ для групп риска: лиц, страдающих ХП более 6 лет и имеющих тяжелые нарушения структуры органа.

MMP выполняют важную местную регуляторную функцию: они проводят гидролиз основных белков межклеточного матрикса. MMP-9 (76,2 kDa) способствует миграции лейкоцитов. А так как она является ключевым звеном в организации стромы опухоли, ее биологические характеристики обуславливают интерес исследователей к ней как к маркеру злокачественного фенотипа опухолей [9, 10, 21]. Учитывая, что синтез MMP-9 является индуцибельным и связан с системой белков — медиаторов острой фазы воспаления, в том числе IL-1 β , IL-4, IL-10, и активаторами НКТ-клеток через систему рецепторов к липополисахаридам [24], важно установить ее место в процессе опухолевого роста.

В нашем исследовании для MMP-9 статистически значимые различия были выявлены между группами контроля

и рака головки ПЖ (первая группа), а также между группами контроля и ХП без кистозных образований длительностью от 6 до 15 лет (третья группа). Статистически значимых различий по этому показателю между первой и третьей группами найдено не было, что указывает на выраженные изменения межклеточного матрикса, связанные прежде всего с продолжительным хроническим воспалением. Данные о необходимости более детального изучения системы металлопротеиназ согласуются с опубликованными результатами исследований [11, 14, 17, 18], в которых указывается на диагностическую ценность и физиологическую значимость данной системы для прогнозирования исхода и течения заболеваний ПЖ.

MMP-2 (72 kDa) — представитель семейства желатиназ, отвечающий за поддержание клеточного гомеостаза в зоне хронического воспаления [13]. Благодаря этому белку формируется зона первичного роста соединительной ткани в ответ на альтерацию и хемокиновый сигнал стромальным компонентам матрикса. Динамику изменения концентрации MMP-2 рассматривают как возможный маркер рака предстательной железы [20]. Однако при работе с гистологическим материалом, полученным от больных раком желудка, была показана диагностическая ценность иммуногистохимического исследования образцов [3]. Таким образом, изучение MMP-2 как фактора межклеточного взаимодействия в большей степени информативно для иммуногистохимического исследования, что существенно осложнено при работе с ПЖ.

Учитывая наличие ELISA-технологии, существует возможность определять динамику изменения этого маркера межклеточного ремоделирования в сыворотке крови, что является предпочтительной лабораторной методикой. В нашей работе был использован метод количественного определения MMP-2 у обследованных пациентов. Однако статистически значимых изменений выявлено не было.

Воспалительная реакция всегда связана с изменением синтеза интегринов [22]. Между интегринными, MMP-2 и MMP-9 существует тесная взаимосвязь через систему белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF- κ B. В норме это защитный механизм, обеспечивающий постоянство клеточного состава в ткани. При воспалении происходит активация интегринных рецепторов, что изменяет интенсивность синтеза клеткой молекул MMP-2 и MMP-9. В дальнейшем это приводит к росту новых клеточных элементов в очаге повреждения целостности ткани. При опухолевом процессе активация той же системы обуславливает биодegradацию нормальных защитных барьеров в зоне первичного опухолевого роста и способствует активной инвазии клеток. Таким образом, MMP-2 и MMP-9 являются маркерами, косвенно указывающими на степень активации системы белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF- κ B, что позволяет оценить глубину изменения в очаге воспаления и степень трансформации клеток, в нем находящихся. Учитывая наши данные, требуется уточнить, что ХП всегда сопровождается динамическими изменениями как со стороны паренхимы, так и со стороны соединительной ткани, которая постепенно замещает паренхиматозную. Это явление формирует предпосылки к грубому изменению и самих клеток, и их микроокружения.

TIMP-2 является ингибитором MMP-2, он также связан с перестройками межклеточных контактов в процессе приспособления органа к условиям ненормального биохимического регулирования клеточного гомеостаза [4, 13]. Изменение содержания TIMP-2 в тканях определяют несколькими методами, из которых наиболее чувствителен белковый гель-электрофорез материала, полученного из образца ткани. Логично предположить, что его количество напрямую

зависит от активности воспаления и деструкции тканей ПЖ, степени фиброгенеза и организации участков трансформации, что показало выявленное в нашем исследовании различие между группами ХП с длительностью заболевания от 2 до 5 лет и от 6 до 15 лет.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с длительно текущим хроническим панкреатитом (ХП) повышается риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ). Уровень матриксной металлопротеиназы 9-го типа

можно использовать в качестве дополнительного критерия при определении индивидуального прогноза у больных ХП. Изменения данного показателя максимальны у пациентов с раком головки ПЖ.

Оценивая результаты проведенного исследования, можно заключить, что изучение таких показателей, как система матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, является актуальной и клинически значимой задачей в связи с возможностью их использования с диагностической и прогностической целью при раке и воспалительных заболеваниях ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова М. И., Варламова А. В. Подростковый алкоголизм как социальная проблема // Сб. статей: Исследование различных направлений развития психологии и педагогики / Отв. ред. А. А. Сукиасян. Уфа: Аэтерна, 2015. С. 6–8.
2. Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Варванина Г. Г., Агафонов М. А. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 44–48.
3. Гаганов Л. Е., Гуревич Л. Е., Устинова Е. И., Казанцева И. А. Экспрессия металлопротеиназ -2 и -3 в карциномах желудка при различных иммунофенотипических вариантах // Молекуляр. медицина. 2013. № 1. С. 34–37.
4. Герштейн Е. С., Короткова Е. А., Пророков В. В., Кушлинский Е. Н. Клиническое значение исследования ассоциированных с опухолью протеаз в опухолях и плазме крови больных колоректальным раком // Молекуляр. медицина. 2013. № 1. С. 49–55.
5. Недоспасов С. А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины // Вестн. РАН. 2013. № 839 (9). С. 771–783.
6. Одицова И. Н., Писарева Л. Ф., Хряпенок А. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сиб. онкол. журн. 2015. № 5. С. 95–101.
7. Паклина О. В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 46 с.
8. Степанов Ю. М., Гравировская Н. Г., Скирда И. Ю., Петишко О. П. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) // Гастроэнтерология. 2014. № 3. С. 7–14.
9. Ellenrieder V., Alber B., Lacher U., Hendler S. F. et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 85. N 1. P. 14–20.
10. Erkan M., Hausmann S., Michalski C. W., Fingerle A. A. et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9. N 8. P. 454–467.
11. Ghaneh P., Kawesha A., Evans J. D., Neoptolemos J. P. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2002. Vol. 9. N 1. P. 1–11.
12. Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer // Cell. 2010. Vol. 140. N 6. P. 883–899.
13. Kurzepa J., Mądro A., Czechowska G., Kurzepa J. et al. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2014. Vol. 13. N 6. P. 570–579.
14. Määttä M., Soini Y., Liakka A., Autio-Harmainen H. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis // Clin. Cancer Res. 2000. Vol. 6. N 7. P. 2726–2734.
15. Malesud C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front. Biosci. 2006. Vol. 11. P. 1696–1701.
16. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame // Cell. 2010. Vol. 140. N 6. P. 771–776.
17. Moz S., Basso D., Padoan A., Bozzato D. et al. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus // Clin. Chim. Acta. 2016. Vol. 456. P. 24–30.
18. Mroczko B., Lukaszewicz-Zajac M., Wereszczynska-Siemiatkowska U., Groblewska M. et al. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor // Pancreas. 2009. Vol. 38. N 6. P. 613–618.
19. Ohuchida K., Ohtsuka T., Mizumoto K., Hashizume M. et al. Рак поджелудочной железы: клиническая значимость биомаркеров // Вестн. клуба панкреатологов. 2014. № 2. С. 27–30.
20. Roy R., Zurakowski D., Wischhusen J., Frauenhoffer C. et al. Urinary TIMP-1 and MMP-2 levels detect the presence of pancreatic malignancies // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 111. N 9. P. 1772–1779.
21. Shi C., Washington M. K., Chaturvedi R., Drosos Y. et al. Fibrogenesis in pancreatic cancer is a dynamic process regulated by macrophage-stellate cell interaction // Lab. Invest. 2014. Vol. 94. N 4. P. 409–421.
22. Stivarou T., Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion // Cancers (Basel). 2015. Vol. 7. N 1. P. 238–265.
23. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences // World J. Surg. 2003. Vol. 27. N 11. P. 1249–1257.
24. Vandooren J., Van den Steen P. E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 48. N 3. P. 222–272.
25. Zhai L. L., Cai C. Y., Wu Y., Tang Z. G. Correlation and prognostic significance of MMP-2 and TFPI-2 differential expression in pancreatic carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. Vol. 8. N 1. P. 682–691. 

Библиографическая ссылка:

Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Смирнова А. В., Гуляев А. С. и др. Особенности изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы // Доктор.Ру. 2017. № 2 (131). С. 33–37.



Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминальной боли

И. Е. Хатьков, И. В. Маев, Д. С. Бордин, Ю. А. Кучерявый, С. Р. Абдулхаков, С. А. Алексеенко, Э. И. Алиева, Р. Б. Алиханов, И. Г. Бакулин, А. Ю. Барановский, Е. В. Белобородова, Е. А. Белоусова, И. М. Буриев, Е. В. Быстровская, С. В. Вертянкин, Л. В. Винокурова, Э. И. Гальперин, А. В. Горелов, В. Б. Гриневиц, М. В. Данилов, В. В. Дарвин, Е. А. Дубцова, Т. Г. Дюжева, В. И. Егоров, М. Г. Ефанов, Н. В. Захарова, В. Е. Загайнов, В. Т. Ивашкин, Р. Е. Израйлов, Н. В. Корочанская, Е. А. Корниенко, В. Л. Коробка, Н. Ю. Коханенко, М. А. Ливзан, И. Д. Лоранская, К. А. Никольская, М. Ф. Осипенко, А. В. Охлобыстин, В. Д. Пасечников, Е. Ю. Плотникова, С. И. Полякова, О. А. Саблин, В. И. Симаненков, Н. И. Урсова, В. В. Цвиркун, В. В. Цуканов, А. В. Шабунин

Цель статьи: представить положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП), касающиеся вопросов лечения абдоминальной боли.

Основные положения. Больные ХП нуждаются в адекватном купировании абдоминальной боли. При ухудшении течения заболевания соблюдение режима голодания не является строго обязательным. Шкалы оценки боли должны использоваться у больных ХП для количественной ее оценки, в том числе при определении эффективности лечения. Трехступенчатая схема купирования боли Всемирной организации здравоохранения может применяться для назначения и отмены фармакотерапии.

Решение о продолжительности медикаментозного лечения боли у пациентов с ХП может быть принято персонализированно. Если метод не дает желаемых результатов, следует регулярно переоценивать тактику лечения с целью добавления эндоскопического или хирургического вмешательства в случае необходимости. Октреотид, панкреатические ферменты, монтелукаст, электроакупунктура и чрескожная электронейростимуляция, лучевая терапия не рекомендованы для лечения боли, связанной с ХП. Спазмолитики, ингибиторы протонной помпы, нейролизис солнечного сплетения или торакоскопическая спланхэктомия могут применяться для лечения боли, связанной с ХП, однако доказательная база этих методов невысока.

Заключение. Подготовленный по инициативе Российского панкреатологического клуба Консенсус по диагностике и лечению ХП позволил оценить современное состояние этих проблем на основе принципа Дельфи. Представленные положения о лечении абдоминальной боли и результаты голосования по ним дают возможность оптимизировать схему ведения больного и обучающие программы для врачей.

Ключевые слова: хронический панкреатит, консенсус, абдоминальная боль.



Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis: Treating Abdominal Pain

I. Ye. Khatkov, I. V. Mayev, D. S. Bordin, Yu. A. Kucheryavyy, S. R. Abdulkhakov, S. A. Alekseyenko, E. I. Aliyeva, R. B. Alikhanov, I. G. Bakulin, A. Yu. Baranovskiy, Ye. V. Beloborodova, Ye. A. Belousova, I. M. Buriyev, Ye. V. Bystrovskaya, S. V. Vertyankin, L. V. Vinokurova, E. I. Galperin, A. V. Gorelov, V. B. Grinevich, M. V. Danilov, V. V. Darvin, Ye. A. Dubtsova, T. G. Dyuzheva, V. I. Yegorov, M. G. Yefanov, N. V. Zakharova, V. Ye. Zagaynov, V. T. Ivashkin, R. Ye. Izrailov, N. V. Korochanskaya, Ye. A. Korniyenko, V. L. Korobka, N. Yu. Kokhanenko, M. A. Livzan, I. D. Loranskaya, K. A. Nikolskaya, M. F. Osipenko, A. V. Okhlobystin, V. D. Pasechnikov, Ye. Yu. Plotnikova, S. I. Polyakova, O. A. Sablin, V. I. Simanenkoy, N. I. Ursova, V. V. Tsvirkun, V. V. Tsukanov, A. V. Shabunin

Objective of the Paper: To describe key points of the Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis (CP), related to treating abdominal pain.

Key Points: Patients with CP require adequate treatment for abdominal pain. In cases of exacerbation, fasting is not mandatory. In patients with CP, pain rating scales should be used for quantitative grading of pain, including when assessing treatment efficacy. The WHO 3-step pain ladder can be used as a guideline for starting and discontinuing medication.

Decisions regarding the duration of treatment with pain medications may be individualized for patients with CP. If a chosen method is not sufficiently effective, the treatment strategy should be regularly reviewed for the addition of endoscopic or surgical interventions if necessary. Octreotide, pancreatic enzymes, montelukast, electroacupuncture, percutaneous nerve electrostimulation, and radiation therapy are not recommended for abdominal pain related to CP. Antispasmodics, proton-pump inhibitors, celiac plexus neurolysis, and thoracoscopic splanchnicectomy may be used for the management of CP-related pain, but evidence supporting the use of these methods is scant.

Conclusion: The Consensus on Diagnosis and Treatment of CP, initiated by the Russian Pancreatology Club, has collected up-to-date information about these issues using the Delphi method. These principles of treatment for abdominal pain, and the related voting results, help in optimizing patient management plans and educational programs for doctors.

Keywords: chronic pancreatitis, consensus, abdominal pain.

Бордин Дмитрий Станиславович — д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ (Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health); профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (Tver State Medical University, Russian Ministry of Health); ученый секретарь Российского панкреатологического клуба. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: d.bordin@tmknc.ru (Продолжение на с. 39.)

Лечение хронического панкреатита (ХП) находится в сфере интересов гастроэнтерологов, хирургов, педиатров и врачей ряда других специальностей. Опубликованы многочисленные национальные руководства и рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания, отдельных форм и исходов ХП. Они отражают разные аспекты данной междисциплинарной проблемы и не всегда согласуются между собой. Известно, что международная группа экспертов готовит согласительный документ, но он еще не опубликован.

Региональная общественная организация «Профессиональное медицинское сообщество "Панкреатологический клуб"» (www.pancreaticclub.ru) выступила с инициативой создания отечественного согласительного документа (консенсуса) с целью выяснения и консолидации мнений ведущих специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения ХП.

Для реализации этой задачи были приглашены 47 экспертов из 16 городов России (гастроэнтерологи, хирурги, педиатры), представлявшие 30 учреждений. Список вопросов для обсуждения был сформирован на основе вопросов Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club, генеральный секретарь — профессор Péter Hegyi) и Венгерской группы по изучению поджелудочной железы (Hungarian Pancreatic Study Group). Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, оценили доказательную базу, на основании которой сформулированы эти положения, а также проанализировали доказательные исследования, появившиеся после публикации консенсусов, и представили позицию (традиции, опыт, данные исследований) по каждому вопросу в России.

Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем

экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибальной шкалы Лайкерта: оценка, равная 1 баллу, означала «полностью согласен» (A+); 2 — «согласен с небольшими замечаниями» (A); 3 — «согласен со значительными замечаниями» (A-); 4 — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D-); 5 — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D); 6 баллам — «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A-) свыше 2/3 экспертов (67% и более) [32].

Итоги работы и результаты голосования были представлены на Консенсус-конференции по диагностике и лечению ХП, организованной Панкреатологическим клубом в рамках 42-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 2 марта 2016 г.). Структуру Российского консенсуса по диагностике и лечению ХП составили 103 положения, сгруппированные в 12 глав. Полный текст Консенсуса с литературными справками представляет собой объемный документ, в связи с чем наиболее важные его части для увеличения доступности врачам публикуются отдельными тематическими статьями в различных журналах [12, 13].

Цель настоящей статьи — представление положений Консенсуса по вопросам лечения абдоминальной боли при панкреатите.

ХП — группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности [9]. Из определения видно, что абдоминальная боль является типичным проявлением ХП,

И. Е. Хатьков (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России / А. И. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health); И. В. Маев (ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России / А. И. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health); Ю. А. Кучерявый (ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России / А. И. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health); С. Р. Абдулхаков (ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России / Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health; ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» / Kazan (Volga Region) Federal University); С. А. Алексеенко (ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России / Far East State Medical University, Russian Ministry of Health); Э. И. Алиева (ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ / Morozovskaya Pediatric City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health); Р. Б. Алиханов (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health); И. Г. Бакулин (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России / I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health); А. Ю. Барановский (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» / St. Petersburg State University); Е. В. Белобородова (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России / Siberian State Medical University, Russian Ministry of Health); Е. А. Белоусова (ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» / M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute); И. М. Бурьев (ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида» / Maimonides State Classical Academy); Е. В. Быстровская (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health); С. В. Вертякин (ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России / V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health); Л. В. Винокурова (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health); Э. И. Гальперин (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России / I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health); А. В. Горелов (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России / I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health); В. Б. Гриневич (ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России / S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation); М. В. Данилов (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России / I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health); В. В. Дарвин (БУ ВО «Сургутский государственный университет» / Surgut State University); Е. А. Дубцова (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health); Т. Г. Дюжева (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России / I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health); (Продолжение. Начало см. на с. 38, окончание на с. 40.)

а вот генез ее может быть различным, что и формирует сложности в клинической практике.

1. Адекватное купирование боли имеет большое значение при лечении больных хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: А⁺ — 90%; А — 7,5%; А⁻ — 2,5%; D⁻ — 0%; D — 0%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 2b. Степень рекомендации — А.

Пациенты с ХП часто страдают от чрезвычайной боли, что определяет выраженное снижение качества жизни и развитие вторичных психических нарушений (соматоформных расстройств, ситофобии, суицидальных попыток и др.) [1, 2, 34]. В связи с этим адекватное обезболивание — одна из самых важных и часто самых срочных задач лечения.

Купировать абдоминальную боль у больных ХП непросто, так как генез этого симптома многогранен. В том случае, если врачу понятен патомеханизм боли, наиболее эффективным будет таргетное этиотропное воздействие, например дренирование крупной псевдокисты, внутрипротоковая литотрипсия и литоэкстракция при кальцифицирующем панкреатите и вируснолитиазе с протоковой гипертензией и т. п. [7, 11]. Предполагается, что прогрессирующий фиброз в зонах прохождения сенсорных нервов приводит к их сдавлению и развитию нейропатии, увеличивая тропность панкреатических сенсорных нервов к воздействию различных экзогенных факторов (алкоголя, лекарственных средств и др.). Механическая аллодиния центрального происхождения (восприятие боли при небольшом раздражении), вероятно, является одним из механизмов

формирования абдоминальной боли у больных ХП. При одновременной реализации двух и более механизмов развивается персистирующая абдоминальная боль, выраженная даже после стихания острых явлений обострения ХП [8]. В специально спланированных нейрофизиологических исследованиях поддерживается концепция нейропатической боли при ХП и даже предлагается пиковую амплитуду альфа-ритма использовать в качестве биологического маркера абдоминальной боли при этом заболевании [20].

Препаратом выбора для купирования боли является парацетамол в разовой дозе 500–1000 мг, но не более 3000–4000 мг/сут под тщательным врачебным контролем, с динамическим анализом сыровоточных трансаминаз общим курсом не более 4 недель, когда должен быть достигнут эффект контроля боли или потребуется принять решение об изменении тактики — назначении наркотических анальгетиков, эндоскопическом либо хирургическом лечении [5, 11]. Данные о том, что опиаты вызывают спазм сфинктера Одди, таким образом дополнительно нарушая отток секрета поджелудочной железы, не нашли подтверждения в клинической практике [23].

В российской рутинной практике использование анальгетиков для купирования боли при ХП до сих пор не принято, несмотря на наличие национальных рекомендаций [5, 11]. Предпочтение отдается спазмолитикам, при этом доказательная база их эффективности недостаточна [3, 4, 7]. Продолжающееся стереотипное назначение спазмолитиков при ХП и даже достижение клинического эффекта с их помощью объясняются воздействием этих препаратов на ускоренную моторику кишечника при отсутствии заместительной

В. И. Егоров (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных» ДЗМ / *Bakhrushev Brothers City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health*); М. Г. Ефанов (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / *Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health*); Н. В. Захарова (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России / *I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health*); В. Е. Загайнов (ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России / *Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Ministry of Health*); В. Т. Ивашкин (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России / *I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health*); П. Е. Израилов (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / *Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health*); Н. В. Корочанская (ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» минздрава Краснодарского края / *Territorial Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Region Ministry of Health*); Е. А. Корниенко (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России / *St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health*); В. Л. Коробка (ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России / *Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health*); Н. Ю. Коханенко (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России / *St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health*); М. А. Ливзан (ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России / *Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health*); И. Д. Лоранская (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России / *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health*); К. А. Никольская (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / *Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health*); М. Ф. Осипенко (ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России / *Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health*); А. В. Охлобыстин (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России / *I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health*); В. Д. Пасечников (ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России / *Stavropol State Medical University, Russian Ministry of Health*); Е. Ю. Плотникова (ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России / *Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health*); С. И. Полякова (ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России / *N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health*); О. А. Саблин (ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России / *A. M. Nikiforov Russian Emergency and Radiation Medicine Center, Russian Ministry of Civil Defense, Emergencies and Natural Disaster Response*); В. И. Суманенков (ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России / *I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health*); Н. И. Урсова (ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» / *M. F. Vladimírsky Moscow Regional Clinical Research Institute*); В. В. Цвиркун (ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ / *Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health*); В. В. Цуканов (ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН"» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» / *Federal Research Center — Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Division of the Russian Academy of Sciences, dedicated department — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North*); А. В. Шабунин (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» ДЗМ / *S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health*).

(Окончание. Начало см. на с. 38.)

ферментной терапии (или ее неадекватности) на поздних стадиях заболевания [6].

2. При появлении клинических симптомов пациенту следует соблюдать режим голодания.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 15%; A — 40%; A⁻ — 17,5%; D⁻ — 17,5%; D — 10%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 3. *Степень рекомендации* — D.

Наличие симптомов может быть обусловлено не только атакой острого панкреатита, когда может потребоваться воздержание от приема пищи. При подтверждении диагноза острого панкреатита на фоне ХП ограничение питания будет формировать или усугублять трофологическую недостаточность [29]. Ранняя нутритивная поддержка является единственным методом, способным компенсировать пластические и энергетические потери организма, неизбежно возникающие в результате развития синдрома гиперметаболизма при остром панкреатите. В зависимости от степени тяжести панкреатита, учитывая тяжесть трофологической недостаточности, больным проводится нутритивная поддержка в максимально ранние сроки (на 2–3-й день) с постепенным переходом к пероральному приему пищи (как правило, на 3–4-й день). При остром панкреатите легкой и средней степени назначается раннее пероральное питание сбалансированными нутритивными смесями, содержащими адекватные дозы белков, жиров и углеводов, а также микроэлементов и витаминов. При остром панкреатите тяжелой степени предпочтительнее назначение энтерального питания. При этом непрерывное энтеральное питание имеет преимущества перед циклическим или болюсным [24].

3. Шкалы оценки боли — Bloechle C. et al. (1995) или визуальная аналоговая шкала (ВАШ) — должны быть использованы как инструмент количественной ее оценки у пациентов с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 60%; A — 27,5%; A⁻ — 7,5%; D⁻ — 5%; D — 0%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 1b. *Степень рекомендации* — B.

Шкала оценки боли (Bloechle C. et al., 1995 [14]) была разработана для определения тяжести боли у пациентов с ХП. Она включает в себя четыре критерия:

- 1) частота приступов боли;
- 2) интенсивность боли (оценка боли по шкале ВАШ от 0 до 100);
- 3) потребность в анальгетиках для устранения боли (максимальная степень выраженности — потребность в морфине);
- 4) отсутствие работоспособности на момент наличия боли.

Общая оценка по шкале производится путем суммирования оценок по всем четырем критериям. Индекс боли рассчитывается по формуле:

общая оценка по шкале/4.

Минимальная оценка по шкале равна 0, а максимальная — 100 баллам. Чем выше оценка, тем интенсивнее боль и ее воздействие на пациента.

В оценке интенсивности боли используется шкала ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS), разработанная Huskisson E. C. в 1974 году [27], надежность и валидность которой

доказаны. В настоящее время шкала широко используется для оценки боли при различных заболеваниях. ВАШ удобна в использовании и легко обрабатывается. Ею часто пользуются в международных рандомизированных клинических исследованиях для оценки симптома до начала лечения, на текущих визитах и после окончания терапии.

В руководстве Европейского общества гастроинтестинальных эндоскопистов (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline даны ссылки на международные рандомизированные исследования, где в качестве оценки боли использовался тест EORTC QLQ-C30 (опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака — European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [22]. Надежность и валидность этого теста доказаны у пациентов с ХП [40].

У Всемирной организации гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation) руководства по лечению ХП нет. У Американской ассоциации гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association) также отсутствует руководство по ХП, однако есть рекомендации, в которых отмечена необходимость оценки боли у пациентов с ХП (без указания конкретных шкал). В списке литературы приведены результаты контролируемых исследований в Северной Америке, где использовался такой психометрический тест, как 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) — укороченный вариант опросника качества жизни SF-16 [19].

В Клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХП Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) не указаны шкалы для оценки боли [5]. В отечественной научной литературе во многих исследованиях широко используют для оценки боли шкалу ВАШ, которая отражает субъективную оценку боли, включая эмоциональный компонент. Она может косвенно служить инструментом изучения и оценки интенсивности боли, однако надо учитывать, что у части пациентов с тяжелым панкреатитом может не быть абдоминальной боли.

4. При выборе тактики лечения болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом нужно соблюдать трехступенчатую схему купирования боли Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 62,5%; A — 25%; A⁻ — 10%; D⁻ — 2,5%; D — 0%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 5. *Степень рекомендации* — D.

Трехступенчатая схема купирования боли ВОЗ при умеренной ее выраженности предусматривает использование парацетамола и препаратов из группы НПВС, включая метамизол. Второй шаг — назначение сначала центральных анальгетиков (пентазоцин), а затем легких опиоидов (трамадол). При их неэффективности третья ступень лечения — мощные наркотические анальгетики (морфин, бупренорфин) [42]. Эта схема присутствует в большинстве опубликованных клинических рекомендаций и консенсусных документов [21, 23, 26, 39], включая национальные клинические рекомендации по лечению больных ХП [5, 11]. Допускается добавление на каждом из этапов адьювантных средств (габапентины, антиоксиданты, ферменты и др.), позволяющих усилить действие и/или уменьшить дозу ненаркотических и наркотических анальгетиков, что, в частности, поддерживается Российским консенсусом по абдоминальной боли [3, 4].

Однако серьезные исследования последовательного использования трехступенчатой схемы купирования боли при ХП отсутствуют.

5. Решение о продолжительности медикаментозного лечения боли у пациентов с хроническим панкреатитом может быть принято на основе каждого отдельного случая. Если метод не дает желаемых результатов, следует регулярно переоценивать тактику лечения с целью добавления эндоскопического или хирургического вмешательства в случае необходимости.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 90%; A — 10%; A⁻ — 0%; D⁻ — 0%; D — 0%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 5. Степень рекомендации — D.

В доступных консенсусах и рекомендациях не указаны временные и клинические критерии, определяющие продолжительность медикаментозного лечения абдоминальной боли у пациентов с ХП [19, 21, 23, 26, 39]. Большинство экспертов-панкреатологов сходятся во мнении, что для определения эффективности проводимого медикаментозного лечения, а следовательно, и его продолжительности необходима валидированная количественная оценка боли. Ввиду отсутствия в настоящее время таких систем, разработанных именно для больных ХП, они рекомендуют применять шкалу ВАШ, о чем было сказано выше (см. л. 3). Эксперты признают, что до 30–60% пациентов в конечном счете могут нуждаться в эндоскопическом или хирургическом лечении боли. Поэтому нужна регулярная оценка эффективности проводимого лечения с исключением развития осложнений (стриктур панкреатических протоков или холедоха, псевдокист и др.) и/или других заболеваний (желчнокаменной болезни, язвенной болезни и др.) — потенциальных причин персистенции абдоминальной боли, — однако сроки ее не приводятся. Авторы итальянского, немецкого, венгерского консенсусов и рекомендаций Испанского панкреатологического клуба [21, 23, 26, 39] рекомендуют принимать решение о целесообразности проведения эндоскопических манипуляций или хирургического вмешательства при неэффективности медикаментозного лечения сильными опиоидами и возникновении риска развития наркотической зависимости из-за их длительного применения. При этом представители Испанского панкреатологического клуба считают, что сроки приема сильных опиоидов не должны превышать 3 месяцев [21]. По мнению итальянских экспертов, решение о смене тактики должно приниматься при встрече пациента с опытным хирургом и гастроэнтерологом [23].

В доступной литературе пока отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, посвященные точному определению временных и клинических критериев продолжительности медикаментозного лечения абдоминальной боли у пациентов с ХП. Имеются лишь работы, свидетельствующие об эффективности интервенционных методов и демонстрирующие, что задержка в оперативном лечении может повлиять на качество жизни, повысить медицинские и социальные издержки и быть причиной наркотической зависимости [16, 18].

Рекомендации РГА [5, 11] полностью созвучны с мнением зарубежных коллег [23, 26, 39], определяя, что решение о необходимости эндоскопических и хирургических методов купирования панкреатической боли должно быть принято в сроки до 12 недель при неэффективности консервативных мероприятий.

Таким образом, ввиду отсутствия четких клинических и временных критериев решение о продолжительности медикаментозного лечения абдоминальной боли у пациентов с ХП может быть принято персонализированно после всестороннего обследования и определения причин панкреатической боли, использования трехступенчатого алгоритма ВОЗ в сроки до 12 недель. Если фармакотерапия боли не дает желаемых результатов, следует переоценить тактику лечения и при необходимости избрать эндоскопическое или хирургическое вмешательство.

6. Отмена обезболивающих препаратов должна происходить с соблюдением трехступенчатой схемы купирования боли, рекомендуемой ВОЗ.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 42,5%; A — 25%; A⁻ — 12,5%; D⁻ — 10%; D — 7,5%; D⁺ — 2,5%.

Уровень доказательности — 5. Степень рекомендации — D.

Последовательность отмены обезболивающих средств при ХП упоминается только в двух европейских консенсусах, посвященных этому заболеванию (немецком и венгерском) [26, 39]. Согласно им, отмена препаратов может быть произведена по трехступенчатой схеме ВОЗ в обратном порядке. Однако это положение имеет недостаточный уровень доказательности и низкую степень рекомендации из-за отсутствия необходимых клинических исследований, соответствующих современным требованиям доказательной медицины. В Российских рекомендациях (2014) нет упоминаний ни о последовательности отмены компонентов обезболивающей консервативной терапии, ни об использовании в деэскалации лечения схемы купирования боли ВОЗ [5].

7. Шкалы оценки боли — Bloechle C. et al. (1995) или ВАШ — должны быть использованы для оценки эффективности лечения болевого синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 57,5%; A — 27,5%; A⁻ — 12,5%; D⁻ — 0%; D — 2,5%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 1b. Степень рекомендации — B.

Поскольку до сих пор нет валидированной специализированной шкалы для оценки боли при ХП [23], для ее количественного определения может использоваться шкала боли по Bloechle C. et al. [14] или ВАШ [27], что отмечено в некоторых клинических рекомендациях [26].

8. Октреотид не должен быть использован с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 42,5%; A — 37,5%; A⁻ — 10%; D⁻ — 5%; D — 0%; D⁺ — 5%.

Уровень доказательности — 1b. Степень рекомендации — A.

Одним из патогенетических механизмов развития боли при ХП является внутрипротоковая гипертензия [8]. Логично было бы ожидать, что при снижении секреции поджелудочной железы и, вследствие этого, уменьшении давления в протоках железы у пациентов с ХП может уменьшаться боль. Тем не менее препаратов, снижающих секрецию поджелудочной железы (синтетические аналоги соматостатина), недостаточно для уменьшения боли, в связи с чем октреотид не предназначен для лечения абдоминальной боли при ХП [8, 11].

В дополнение к многочисленным опубликованным клиническим случаям и ретроспективным исследованиям

случай-контроль, показавшим отсутствие обезболивающего эффекта у октреотида, были проведены двойное слепое перекрестное исследование [33] и открытое перекрестное исследование по сравнению октреотида с октреотидом длительного действия (LAR) [31]. В этих специально спланированных исследованиях с качественным дизайном также не было показано уменьшения числа эпизодов боли или приема анальгетиков при эффективном ингибировании секреции поджелудочной железы [33] и какой-либо разницы между октреотидом LAR и октреотидом по уменьшению боли [31].

9. Панкреатические ферменты не должны использоваться с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 30%; A — 42,5%; A⁻ — 2,5%; D⁻ — 12,5%; D — 7,5%; D⁺ — 5%.

Уровень доказательности — 1a. *Степень рекомендации* — A.

Нецелесообразность использования панкреатических ферментов с целью лечения абдоминальной боли при ХП признана большинством консенсусов [23, 26]. Теоретическим основанием для назначения ферментной терапии при ХП с целью уменьшения боли является известный механизм отрицательной обратной связи между приемом ферментов и высвобождением холецистокинин-рилизинг-пептида. Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железой осуществляется по механизму обратной связи. При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет двенадцатиперстной кишки они взаимодействуют с холецистокинин-рилизинг-пептидом. При достаточном уровне панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке происходят инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза холецистокинина и, как следствие, уменьшение выработки ферментов поджелудочной железой [8]. Однако ни в первом метаанализе шести контролируемых исследований (186 пациентов) [15], ни в Кохрановском систематическом обзоре, включавшем 10 контролируемых исследований (361 пациент с ХП) [38], положительное влияние препаратов панкреатина на облегчение абдоминальной боли при ХП не доказано. При этом отмечается, что ферментная терапия оказывает положительное действие на диарею, мальабсорбцию и потерю веса без каких-либо соответствующих побочных эффектов, а это опосредованно может влиять на абдоминальную боль, обусловленную нарушенной моторикой кишечника в условиях мальдигестии [6–8]. По всей видимости, для достижения подобного эффекта необходим длительный период проспективного наблюдения, поскольку однонедельный прием мини-микросфер панкреатина в недавнем контролируемом исследовании не показал значимых различий по выраженности абдоминальной боли между группами, а вот длительная открытая фаза продемонстрировала уменьшение выраженности и частоты болевых эпизодов в течение года наблюдения [37].

10. Электроакупунктура и чрескожная электронейростимуляция (Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) не должны использоваться с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 52,5%; A — 32,5%; A⁻ — 7,5%; D⁻ — 0%; D — 7,5%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 2b. *Степень рекомендации* — B.

В Немецком консенсусе по ведению пациентов с ХП указано, что электроакупунктура и TENS для лечения

абдоминальной боли не должны использоваться при ХП [26]. В остальных известных согласительных документах, включая Российские клинические рекомендации [5, 11, 19, 21, 23, 39], данный вопрос не обсуждается. Объясняется это малочисленностью научных данных, особенно качественных исследований. Помимо ряда интересных экспериментальных работ следует упомянуть единственное контролируемое исследование [28], где на очень маленькой выборке пациентов (15 больных ХП с абдоминальной болью) отмечен кратковременный эффект акупунктуры.

11. Монтелукаст не должен быть использован с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 82,5%; A — 10%; A⁻ — 5%; D⁻ — 0%; D — 0%; D⁺ — 2,5%.

Уровень доказательности — 2b. *Степень рекомендации* — B.

В Немецком консенсусе по ведению пациентов с ХП указано, что монтелукаст не должен применяться для лечения абдоминальной боли при ХП [26], в остальных известных согласительных документах, включая Российские клинические рекомендации [5, 11, 19, 21, 23, 39], этот вопрос не обсуждается. Монтелукаст является ингибитором лейкотриенов, антагонистом Cys- LT_1 -рецептора, что обеспечивает неспецифическое противовоспалительное действие, однако препарат для лечения ХП не зарегистрирован. Положительный эффект его показан в экспериментальном исследовании при остром панкреатите [35], но в клиническом исследовании какого-либо эффекта в отношении боли отмечено не было [17].

12. Лучевая терапия не может быть рекомендована для лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 77,5%; A — 15%; A⁻ — 5%; D⁻ — 2,5%; D — 0%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 2b. *Степень рекомендации* — B.

В Испанском консенсусе по лечению ХП упоминается, что применение лучевой терапии изучалось для лечения боли при ХП [21]. В одной из первых работ использование лучевой терапии (доза 8 Гр) при остром панкреатите или при хронической боли у больных ХП было эффективно у 13 больных из 15 [41]. Неоднозначность ситуации определяется тем фактом, что лучевая терапия может способствовать развитию фиброза в поджелудочной железе [30]. В небольшом проспективном исследовании (15 больных ХП) с использованием той же дозы двое больных не ответили на лечение, у троих ухудшилась состояние экзо- и/или эндокринной функции поджелудочной железы, остальные в той или иной степени ответили на лечение [25].

13. Нейролизис солнечного сплетения или торакоскопическая спланхэктомия могут быть рассмотрены как методы лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 27,5%; A — 40%; A⁻ — 22,5%; D⁻ — 2,5%; D — 7,5%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 2b. *Степень рекомендации* — B.

Нейролизис солнечного сплетения или торакоскопическая спланхэктомия могут использоваться при сильных панкреатических болях, отсутствии ответа на терапевтические методы лечения, отсутствии панкреатической

и билиарной обструкции и в большинстве случаев выполняются больным с раком поджелудочной железы. Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что около половины пациентов, у которых применялись нейрוליлизис солнечного сплетения или торакоскопическая спланхэктомия, отмечали отчетливое снижение боли на период в несколько недель [36].

14. Спазмолитики могут использоваться для купирования болевого синдрома.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 37,5%; A — 37,5%; A⁻ — 25%; D⁻ — 0%; D — 0%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 2b. Степень рекомендации — В.

Спазмолитики не упоминаются в качестве рекомендованных препаратов для лечения болевого синдрома при ХП в международных рекомендациях. Тем не менее у некоторых пациентов, имеющих билиарный сладж или микролитиаз, что может быть причиной панкреатической боли, назначение спазмолитиков возможно для улучшения пассажа желчи в желчных протоках и в связи с потенциальным действием на моторику кишечника в условиях традиционно плохо контролируемой в РФ мальдигестии [7].

15. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут использоваться для купирования болевого синдрома.

Уровень достигнутого соглашения: A⁺ — 27,5%; A — 37,5%; A⁻ — 25%; D⁻ — 7,5%; D — 2,5%; D⁺ — 0%.

Уровень доказательности — 2b. Степень рекомендации — В.

ИПП при ХП применяются в режиме off-label. В международных рекомендациях нет указаний на самостоятельную роль ИПП для купирования абдоминальной боли при ХП. Существуют отдельные открытые исследования, демонстрирующие их эффект в отношении боли при ХП [10], что необходимо доказать в контролируемых исследованиях. Практически во всех опубликованных консенсусах по лечению ХП обсуждается назначение ИПП в комбинации с панкреатином при недостаточной его эффективности вследствие низких значений pH в двенадцатиперстной кишке с целью устранения вторичной панкреатической недостаточности [5, 11, 19, 21, 23, 26, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Подготовленный по инициативе Российского панкреатологического клуба Консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита позволил дать оценку современному состоянию этих проблем на основе принципа Дельфи. Представленные положения о лечении абдоминальной боли и результаты голосования по ним дают возможность оптимизировать схему ведения больного и обучающие программы для врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белякова С. В., Белоусова Е. А. Качество жизни больных хроническим панкреатитом в Московской области // Альманах клин. медицины. 2015. № 40. С. 64–71.
2. Бордин Д. С., Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Агафонов М. А. и др. Качество жизни больных хроническим панкреатитом с функциональной недостаточностью поджелудочной железы // Доктор.Ру. 2014. № 3 (91). С. 54–59.
3. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 4. С. 71–80.
4. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф. и др. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 3. С. 104–106.
5. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
6. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Краткие положения национальных рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (2014) // Альманах клин. медицины. 2014. № 33. С. 15–22.
7. Кучерявый Ю. А., Смирнов А. В., Джаватханова Р. Т., Устинова Н. Н. Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу? // Фарматека. 2013. № 14 (267). С. 21–27.
8. Кучерявый Ю., Москалёва А., Устинова Н. Патопфизиология боли и подходы к лечению при хроническом панкреатите // Врач. 2011. № 10. С. 46–50.
9. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11-м съездом НОГР 2 марта 2011 г. на заседании Российского панкреатического клуба) // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2011. № 7. С. 122–129.
10. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Пирогова А. И., Овсянникова Е. В. Эффективность париета в комплексной терапии обострения

хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. С. 18–24.

11. Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23. № 1. С. 66–87.
12. Хатъков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания // Фарматека. 2016. Т. «Гастроэнтерология/Гепатология». С. 27–32.
13. Хатъков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. и др. Спорные вопросы Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита // Альманах клин. медицины. 2016. Т. 44. № 6. С. 654–660.
14. Bloechle C., Izbicki J. R., Knoefel W. T., Kuechler T. et al. Quality of life in chronic pancreatitis — results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // Pancreas. 1995. Vol. 11. N 1. P. 77–85.
15. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P. A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 92. N 11. P. 2032–2035.
16. Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y., Rauws E. A. et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. N 7. P. 676–684.
17. Cartmell M. T., O'Reilly D. A., Porter C., Kingsnorth A. N. A double-blind placebo-controlled trial of a leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2004. Vol. 11. N 4. P. 255–259.
18. Clarke B., Slivka A., Tomizawa Y., Sanders M. et al. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. N 7. P. 795–802.
19. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D., Longnecker D. S. et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines // Pancreas. 2014. Vol. 43. N 8. P. 1143–1162.
20. de Vries M., Wilder-Smith O. H., Jongsma M. L., van den Broeke E. N. et al. Altered resting state EEG in chronic pancreatitis patients: toward a marker for chronic pain // J. Pain Res. 2013. Vol. 6. P. 815–824.

22. de-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J. R., Aparisi L. et al. *The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) // Pancreatology. 2013. Vol. 13. N 1. P. 18–28.*
23. Dumonceau J. M., Delhaye M., Tringali A., Dominguez-Munoz J. E. et al. *Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline // Endoscopy. 2012. Vol. 44. N 8. P. 784–800.*
24. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E. et al. *Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig Liver Dis. 2010. Vol. 42 (Suppl. 6). P. S381–406.*
25. Gianotti L., Meier R., Lobo D. N., Bassi C. et al.; ESPEN. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas // Clin. Nutr. 2009. Vol. 28. N 4. P. 428–435.*
26. Guarner L., Navalpotro B., Molero X., Giralt J. et al. *Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. N 2. P. 349–355.*
27. Hoffmeister A., Mayerle J., Dathe K., Mössner J. et al.; Mitglieder der Leitlinienkommission. *Method report to the S3 guideline chronic pancreatitis: definition, etiology, diagnostics and conservative, interventional endoscopic and surgical therapy of the chronic pancreatitis // Z. Gastroenterol. 2012. Vol. 50. N 11. P. 1225–1236.*
28. Huskisson E. C. *Measurement of pain // Lancet. 1974. Vol. 2. N 7889. P. 1127–1131.*
29. Juel J., Liguori S., Liguori A., Poulsen J. L. et al. *Acupuncture for Pain in Chronic Pancreatitis: A Single-Blinded Randomized Crossover Trial // Pancreas. 2017. Vol. 46. N 2. P. 170–176.*
30. Kucheryavyy Yu. A., Andreev D. N. *Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // J. Nutr. Ther. 2014. Vol. 3. N 3. P. 122–132.*
31. Lévy P., Menzelxhiu A., Paillot B., Bretagne J. F. et al. *Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis // Gastroenterology. 1993. Vol. 105. N 3. P. 905–909.*
32. Lieb J. G. 2nd, Shuster J. J., Theriaque D., Curington C. et al. *A pilot study of Octreotide LAR vs. Octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis // JOP. 2009. Vol. 10. N 5. P. 518–522.*
33. Linstone H., Turoff M. *The Delphi method: Techniques and applications. URL: http://inei.org.br/inovateca/estudos-e-pesquisas-em-inovacao/delphibook.pdf/at_download/file (дата обращения — 15.01.2017).*
34. Malfertheiner P., Mayer D., Büchler M., Domínguez-Muñoz J. E. et al. *Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide // Gut. 1995. Vol. 36. N 3. P. 450–454.*
35. Olesen S. S., Juel J., Nielsen A. K., Frøkjær J. B. et al. *Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials // Pancreatology. 2014. Vol. 14. N 6. P. 497–502.*
36. Ozkan E., Akyüz C., Sehirlı A. O., Topaloğlu U. et al. *Montelukast, a selective cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, reduces cerulein-induced pancreatic injury in rats // Pancreas. 2010. Vol. 39. N 7. P. 1041–1046.*
37. Pulı S. R., Reddy J. B., Bechtold M. L., Antillon M. R. et al. *EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. N 11. P. 2330–2337.*
38. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S. et al. *A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated minicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // Pancreatology. 2013. Vol. 13. N 2. P. 133–139.*
39. Shafiq N., Rana S., Bhasin D., Pandhi P. et al. *Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. N 4: CD006302.*
40. Takács T., Czákó L., Dubravcsik Z., Farkas G. et al.; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport. *Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group // Orv. Hetil. 2015. Vol. 156. N 7. P. 262–288.*
41. Wassef W., DeWitt J., McGreevy K., Wilcox M. et al. *Pancreatitis Quality of Life Instrument: A Psychometric Evaluation // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 111. N 8. P. 1177–1186.*
42. Werner G., Wetterfors J. *Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation // Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 1973. Vol. 12. N 1. P. 9–16.*
43. World health organization. *Cancer Pain Relief. Geneva, 1986. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43944/1/9241561009_eng.pdf (дата обращения — 15.01.2017).* 

Библиографическая ссылка:

Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминальной боли // Доктор.Ру. 2017. № 2 (131). С. 38–45.



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности

Л. А. Звенигородская¹, С. Г. Хомерики¹, М. В. Шинкин²

¹ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

Цель исследования: изучить клинические, функциональные и морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у лиц с абдоминальным ожирением и без ожирения, исследовать возможности терапии ГЭРБ у больных с ожирением.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 75 пациентов с ГЭРБ и абдоминальным ожирением (основная группа) и 56 пациентов с ГЭРБ без ожирения (контроль).

У всех больных оценивались клинические, рентгенологические данные, результаты манометрии и суточной pH-метрии пищевода, эзофагогастроэзофагоскопии, гистологического исследования слизистой оболочки пищевода (СОП).

Результаты. ГЭРБ у пациентов основной группы протекала атипично: изжога не являлась доминирующей жалобой больных, в клинической картине преобладали симптомы, обусловленные нарушением моторной функции желудка и пищевода, а гистологическая картина СОП характеризовалась отсутствием расширения межклеточных пространств, увеличением толщины базального слоя многослойного плоского эпителия и наличием воспалительной инфильтрации собственной пластинки.

С учетом выявленных особенностей терапия ГЭРБ у лиц с абдоминальным ожирением должна включать в себя снижение массы тела, прием прокинетики. При наличии щелочных рефлюксов обоснованно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. При кислотных рефлюксах препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы.

Заключение. У пациентов с абдоминальным ожирением есть ряд особенностей клиники и течения ГЭРБ, что необходимо учитывать при назначении ее терапии.

Ключевые слова: ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение моторики, прокинетики.



Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Patients: Clinical, Functional, and Morphological Features

L. A. Zvenigorodskaya¹, S. G. Khomeriki¹, M. V. Shinkin²

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

Study Objective: To study the clinical, functional, and morphological features of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with abdominal obesity and in non-obese subjects, and evaluate approaches to treating GERD in obese patients.

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: Seventy-five patients with GERD and abdominal obesity (main group) and 56 non-obese patients with GERD (control group) were examined.

The following data were assessed in all the patients: clinical data, X-ray, esophageal manometry and 24-hour pH monitoring, and esophago-gastroduodenoscopy findings, as well as the results of histological examination of the esophageal mucosa.

Study Results: Patients in the main group had atypical GERD: heartburn was not the main complaint; the predominant clinical symptoms were those caused by disturbances in gastric and esophageal motility; and histological examination of the esophageal mucosa showed no dilation of intercellular spaces, expansion of the basal layer of the stratified squamous esophageal epithelium, or inflammatory infiltration of the lamina propria.

Given the specific features found in patients with abdominal obesity, GERD management for these patients should include weight loss and intake of prokinetic agents. In cases of alkaline reflux, ursodeoxycholic acid is justified. In cases of acid reflux, proton-pump inhibitors are the medications of choice.

Conclusion: In patients with abdominal obesity, the clinical manifestations and progression of GERD have several specific features, which should be considered when prescribing treatment.

Keywords: obesity, gastroesophageal reflux disease, motor disturbances, prokinetic agents.

Комментарии главного редактора

Уважаемые читатели и коллеги! В настоящее время проблема ожирения, абдоминального синдрома стала настолько актуальной, что ей посвящаются уже не только научные исследования, результаты которых публикуются в специализированных журналах. Вопросы ожирения, неправильного питания, абдоминального синдрома горячо обсуждаются в различных СМИ, а проблема ожирения населения обретает политический характер и оказывает большое влияние на работу правительств и министерств здравоохранения, пищевой промышленности и экономики различных стран. Когда появляется большое количество научных и популярных публикаций, зерно истины зачастую теряется среди плевел.

Мы приглашаем вас, дорогие читатели, к дискуссии по одной из проблем, затрагивающих поражение желудочно-кишечного тракта при абдоминальном типе ожирения. В статье, которую мы предлагаем вашему вниманию, изложено мнение, отличное от взглядов европейских авторов (Blevins C. H., Sharma A. N., Johnson M. L., Geno D. et al. Influence of reflux and central obesity on intercellular space diameter of esophageal squamous epithelium // United European Gastroenterol. J. 2016. Vol. 4. N 2. P. 177–183. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087944>).

Нам интересно, что вы думаете об этой проблеме, и мы будем рады, если вы выскажете свое мнение на страницах нашего издания.

Звенигородская Лариса Арсентьевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: msl@rambler.ru
(Окончание на с. 47.)

В настоящее время абдоминально-висцеральное ожирение является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире [1, 3, 5, 6]. Ожирение рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, служит основой полиморбидности, сопровождается серьезными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, являющимися основными причинами смерти у взрослого населения [3, 5]. Неуклонный рост распространенности ожирения отмечается практически во всех странах. За последние 10 лет этот показатель в мире возрос в среднем на 75%; прогнозируется дальнейший рост числа тучных людей — предполагается, что к 2025 г. ожирением будут страдать уже 40% мужчин и 50% женщин [1, 3, 5, 6].

В литературе ожирение и избыточная масса тела чаще всего обсуждаются с позиций риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в то же время изменения органов пищеварения при ожирении до настоящего времени изучены недостаточно и мало известны клиницистам [1, 5, 6].

Исследования последних лет показали, что число больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) возрастает ежегодно [4]. В странах Западной Европы и Северной Америки распространенность ГЭРБ составляет 10–20%, а в странах Азии — около 5%. Что касается России, то в Москве этой болезнью страдает 23,6% населения, в стране в целом (исследование «МЭГРЕ») — 13,3% [13, 16]. ГЭРБ связана с огромными экономическими затратами. Только в США более 10 млрд долларов ежегодно тратится непосредственно на лечение таких пациентов, в то время как непрямыми издержки, связанные с уменьшением работоспособности больных ГЭРБ, составляют 75 млрд долларов в год [7, 8].

Несмотря на важность этой проблемы, клинико-морфологические особенности ГЭРБ у больных с ожирением изучены недостаточно. Одни авторы считают, что симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ, а наличие абдоминального ожирения должно рассматриваться как фактор риска развития эрозивного эзофагита [6, 16], другие исследователи не находят зависимости клинического течения ГЭРБ от ИМТ [1, 2]. В 46% случаев у больных с ожирением ГЭРБ является эндоскопической находкой, протекает атипично, характерные симптомы ГЭРБ нередко отсутствуют, а проведенное морфологическое исследование свидетельствует о выраженных структурных изменениях слизистой оболочки пищевода (СОП) [2].

В Московском клиническом научно-практическом центре Департамента здравоохранения г. Москвы в течение 5 лет обследовано более 500 больных ожирением. У этих пациентов наиболее часто встречались заболевания органов пищеварения: пищевода (в частности, ГЭРБ выявлена у 72% обследованных), печени и билиарного тракта (64%), толстой кишки (45%) [1, 6].

Цель исследования: изучить клинические, функциональные и морфологические особенности ГЭРБ у лиц с абдоминальным ожирением и без ожирения, исследовать возможности терапии ГЭРБ у больных с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 75 пациентов с ГЭРБ и абдоминальным ожирением (*основная группа*). Среди них было 23 мужчины (31%)

и 52 женщины (69%), средний возраст больных составил $47,9 \pm 2,65$ года. *Контрольную группу* представляли 56 пациентов с ГЭРБ без ожирения (ИМТ — 18,5–24,9 кг/м²): 19 мужчин (34%) и 37 женщин (66%), средний возраст — $44,7 \pm 3,3$ года.

У всех больных оценивали клинические, рентгенологические данные, результаты манометрии и суточной рН-метрии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии, гистологического исследования СОП.

При анализе данных гистологического исследования применяли приведенные далее критерии N. Nishiyama и соавт. (2002) и С. Г. Хомерики [12].

1. Толщина базального слоя:

0 баллов — менее 15% всей толщи многослойного плоского эпителия;

1 балл — 15–50%;

2 балла — более 50%.

2. Длина сосочков эпителия:

0 баллов — менее 50% эпителия;

1 балл — 50–75%;

2 балла — более 75%.

3. Воспалительная инфильтрация эпителия:

0 баллов — только лимфоциты;

1 балл — небольшая инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами;

2 балла — выраженная инфильтрация.

4. Воспалительная инфильтрация собственной пластинки:

0 баллов — отсутствует;

1 балл — инфильтрация без формирования фолликулов;

2 балла — инфильтрация + фолликулы.

Проводилась также оценка расширения межклеточных пространств:

0 баллов — расширение отсутствует;

1 балл — очаговое расширение межклеточных пространств;

2 балла — резко выраженные отдельные межклеточные пространства;

3 балла — диффузное расширение межклеточных пространств.

Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета программ Statistica 6. Все количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — среднеквадратическое отклонение. В работе использовали критерий Стьюдента (t) с последующим определением уровня достоверности (p). Различия между средними значениями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больными ГЭРБ с абдоминальным ожирением (основная группа) наиболее часто предъявлялись жалобы на отрыжку воздухом или съеденной пищей, тошноту, горечь во рту, метеоризм и боли за грудиной, реже отмечалась изжога. Характер жалоб больных в группах представлен на *рисунке 1*, обращает на себя внимание бо́льшая частота выявления изжоги и боли в эпигастральной области у больных ГЭРБ

Хомерики Сергей Германович — д. м. н., профессор, заведующий научной патолого-анатомической лабораторией ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: s.khomeriki@mknc.ru
Шинкин Михаил Викторович — к. м. н., врач-эндокринолог ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: os@rusmg.ru
(Окончание. Начало см. на с. 46.)

без ожирения: 67,8% против 26,7% в основной группе ($p < 0,05$) и 69,6% против 37,3% в основной группе ($p > 0,05$) соответственно.

Известно, что основным, а зачастую и единственным, клиническим признаком ГЭРБ является изжога (особенно проявляющаяся при физическом напряжении, наклонах, в положении лежа, при переедании, после приема сладкой и жирной пищи, употребления газированных напитков). Изжога относится к числу наиболее частых симптомов ГЭРБ и отмечается более чем у 80% больных [2, 6, 8].

Клиническая картина у больных ГЭРБ с абдоминальным ожирением (основная группа) отличалась атипичным течением: отсутствием изжоги у 73,3% больных и преобладанием диспепсических явлений, таких как отрыжка воздухом или съеденной пищей (44,0%), горечи во рту (36,0%), тошноты (24,0%), боли за грудиной (18,7%), — в то время как одним из ведущих клинических симптомов у больных контрольной группы являлась изжога (67,8%).

Полученные данные могут быть связаны с тем, что в патогенезе ГЭРБ у лиц с абдоминальным ожирением важную роль играют изменение двигательной активности пищевода в результате снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, которое, в свою очередь, приводит к нарушению нормального функционирования антирефлюксного барьера, и уменьшение пищевода клиренса. По данным литературы, эти факторы преобладают на начальных стадиях ГЭРБ, впоследствии уступая место повреждающему действию соляной кислоты, желчных кислот, пепсина и др. [2, 8].

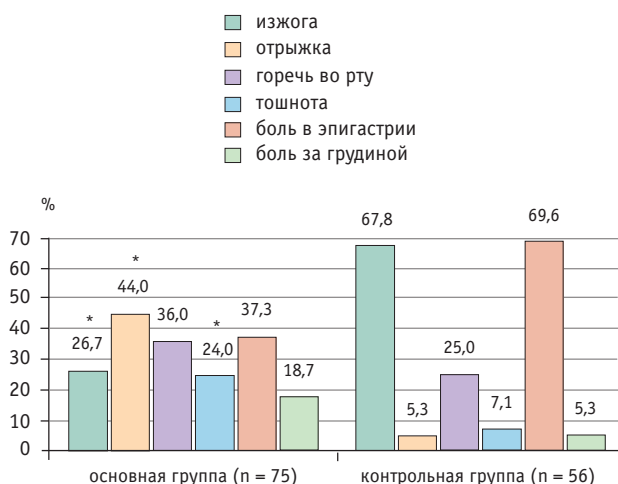
Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ проводилось у 61 больного основной и 40 больных контрольной группы по общепринятой методике (Э. С Сиваш и соавт.) [6, 10].

Рентгенологические признаки, чаще всего выявлявшиеся в нашем исследовании:

- 1) утолщение складок СОП;
- 2) нарушение моторной функции в виде неперистальтических сокращений стенки пищевода;
- 3) гастроэзофагеальный рефлюкс — рефлюкс бариевой взвеси из желудка в пищевод при позиционном исследовании;

Рис. 1. Сравнительная характеристика симптомов у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$



4) недостаточность кардии (имела место у 40,0–54,1% обследованных без статистически значимого различия между группами: $p > 0,05$);

5) грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (выявлялась у 25,0–29,5% больных, различия между группами не имели статистической значимости: $p > 0,05$);

6) нарушение эвакуаторной функции желудка в виде замедления его опорожнения (встречалось в 3 раза чаще у больных ГЭРБ с ожирением, по данному признаку получена статистически значимая разница между группами: $p < 0,05$);

7) дуоденогастральный рефлюкс — рефлюкс бариевой взвеси из двенадцатиперстной кишки в желудок (отмечался в 41,0–50,0% случаев в обеих группах, различия групп недо-стоверны: $p > 0,05$) (рис. 2).

У больных основной группы при рентгенологическом исследовании достоверно чаще, чем в контроле, отмечались замедление эвакуации из желудка (83,6% против 27,5%, $p < 0,05$) и нарушение перистальтики пищевода (65,6% против 40,0%, $p < 0,05$), т. е. преобладали моторно-эвакуаторные нарушения.

Суточная внутрипищеводная pH-метрия была выполнена 55 больным основной группы и 40 пациентам группы контроля (табл. 1).

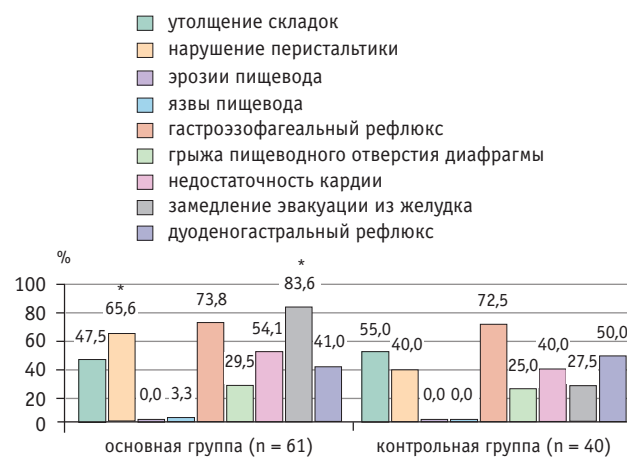
Показатели pH в пищеводе в обеих группах были ниже нормы. Число патологических рефлюксов более 5 минут в основной группе превышало норму в 4 раза, а в контрольной — приблизительно в 3 раза (по De Meester). Обобщенный показатель De Meester был достоверно ниже у больных основной группы по сравнению с больными контрольной группы ($p < 0,05$).

Средний показатель pH тела желудка в основной группе составил $2,3 \pm 0,14$, в контрольной — $1,3 \pm 0,07$ (норма — 1,8), т. е. в большинстве случаев у пациентов основной группы отмечалась норма-цидность, а у пациентов контрольной группы — гиперацидность.

Результаты нашего исследования показали, что у больных ГЭРБ с абдоминальным ожирением отмечается более длительное снижение pH в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при абдоминальном ожирении СОП дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. Одной из причин этого можно назвать повышение

Рис. 2. Рентгенологические изменения пищевода и желудка у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$.



Результаты суточного рН-мониторинга пищевода у больных основной и контрольной групп

Показатели	Норма	Основная группа (n = 55)	Контрольная группа (n = 40)
Время с рН < 4 (общее), %	≤ 4,5	42,5 ± 1,97	35,0 ± 3,02
Время с рН < 4 (стоя), %	≤ 8,4	20,0 ± 0,50	28,0 ± 1,50
Время с рН < 4 (лежа), %	≤ 3,5	46,2 ± 2,90	34,0 ± 3,40
Число ГЭР с рН < 4	≤ 46,9	60,1 ± 2,44	48,6 ± 2,20
Число ГЭР с рН < 4 продолжительностью > 5 минут	≤ 3,5	14,3 ± 0,80	10,0 ± 0,80
Обобщенный показатель De Meester	< 14,72	58,6 ± 2,30*	91,2 ± 8,50

* Различие с контрольной группой статистически значимо: $p < 0,05$.

Примечание. ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс.

внутрибрюшного давления, способствующее гастроэзофагеальному рефлюксу, т. е. у больных с абдоминальным ожирением повышение внутрибрюшного давления приводит к нарушениям двигательной функции пищевода, которые остаются ведущими в генезе заболевания, в то время как при ГЭРБ без ожирения большую роль играют факторы агрессии.

Полученные данные подтверждают важную роль нарушений моторной активности пищевода и желудка в патогенезе ГЭРБ у больных с абдоминальным ожирением.

Степень эндоскопических изменений пищевода при ГЭРБ (рефлюкс-эзофагита) в нашем исследовании оценивалась в соответствии с классификацией M. Savary и G. Miller в модификации R. Carlsson и соавт. (табл. 2) [14].

У больных ГЭРБ и абдоминальным ожирением при эзофагогастродуоденоскопии нами чаще всего (53,3%) выявлялась неизмененная СОП, т. е. в большинстве случаев ГЭРБ в основной группе была эндоскопически негативной. Однако наличие клинических симптомов и рентгенологических изменений стало поводом для проведения гистологического исследования слизистой пищевода у данной группы больных (по G. Tytgat, 2004; П. Л. Щербакову и соавт., 2012 [11, 13]).

Морфологическая оценка биоптатов проводилась 69 больным основной группы и 45 пациентам группы контроля.

Результаты гистологического исследования были следующими.

1. Толщина базального слоя у больных с абдоминальным ожирением в большинстве случаев (58,0%) составляла 15–50% всей толщи многослойного плоского эпителия. У больных контрольной группы толщина базального слоя чаще всего (46,7%) не достигала ее 15%. По данному признаку получены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$) (рис. 3).

2. Длина сосочков эпителия у больных двух групп представлена на рисунке 4.

3. Воспалительная инфильтрация эпителия СОП приведена на рисунке 5.

4. Воспалительная инфильтрация собственной пластинки СОП и формирование фолликулов в группах различались (рис. 6). Следует отметить, что данные изменения были более выраженными у больных основной группы, чем в группе контроля.

Разница в выраженности воспалительной инфильтрации многослойного плоского эпителия и собственной пластинки СОП у больных основной и контрольной групп, по-видимому, объясняется особенностями липидного состава клеточных мембран. У больных с ожирением мембраны клеток эпителия в большей степени насыщены эфирами холестерина. Вследствие этого мембраны характеризуются большей ригидностью, их проницаемость и чувствительность к активирующим стимулам снижены, обмен компонентами

Таблица 2

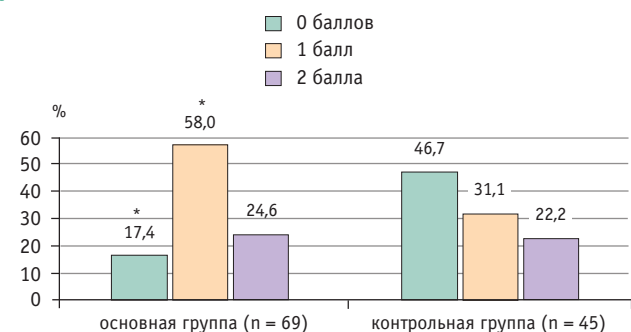
Классификация рефлюкс-эзофагита по M. Savary и G. Miller в модификации R. Carlsson и соавт. (1996) [14]

Степень тяжести	Характеристика изменений
0	Признаки РЭ отсутствуют
I	Одно или несколько отдельных линейных повреждений (эрозий) слизистой оболочки с эритемой, часто покрытых экссудатом, занимающих менее 10% окружности дистального отдела пищевода
II	Сливные эрозивные повреждения слизистой оболочки пищевода, занимающие 10–50% окружности его дистального отдела
III	Множественные эрозивные повреждения, занимающие практически всю окружность дистального отдела пищевода
IV	Осложненные формы РЭ: язва, стриктура, пищевод Барретта

Примечание. РЭ — рефлюкс-эзофагит.

Рис. 3. Толщина базального слоя в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки пищевода у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$



межклеточного матрикса ограничен, что затрудняет лейкоцитарный хемотаксис.

5. У больных основной группы расширения межклеточных пространств, как правило, отсутствовали (63,8%) или выявлялось их очаговое расширение (31,9%). В 4,3% случаев отмечались отдельные резко расширенные межклеточные пространства. Полученные данные также могут объяснить отсутствие в большинстве случаев изжоги у больных с ожирением. У пациентов контрольной группы отмечались отдельные резко выраженные расширения межклеточных пространств (64,4%) (рис. 7), диффузное расширение (24,4%). В 11,2% случаев наблюдалось очаговое расширение межклеточных пространств (рис. 8). По данным признакам получены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Выводы

Проведенные исследования позволили выделить отличительные клинико-функциональные и морфологические особенности ГЭРБ у больных с абдоминальным ожирением.

Характерными клиническими особенностями ГЭРБ при абдоминальном ожирении явились: преобладание диспепсических явлений (отрыжки, метеоризма); меньшая частота изжоги и болевого ретростерального синдрома; преобладание моторно-эвакуаторных нарушений, замедления опорожнения желудка; наличие неперистальтических сокращений стенки пищевода.

Рис. 4. Длина сосочков эпителия слизистой оболочки пищевода у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$

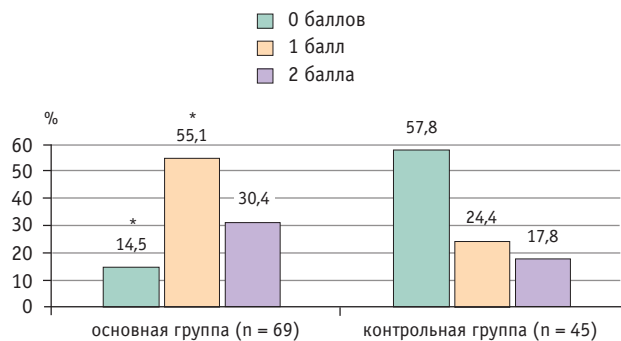
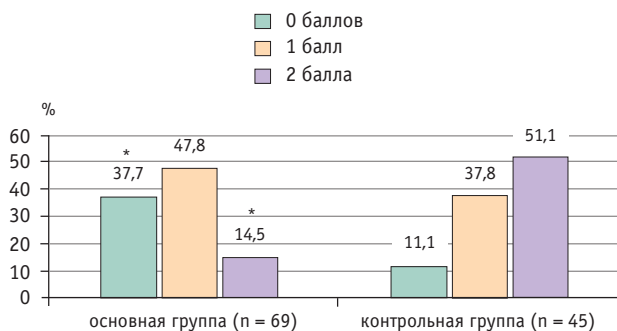


Рис. 5. Воспалительная инфильтрация эпителия слизистой оболочки пищевода у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$



Характерные морфологические изменения в СОП: отсутствие расширения межклеточных пространств, увеличение толщины базального слоя многослойного плоского эпителия и наличие воспалительной инфильтрации собственной пластинки (рис. 9А, Б).

Рис. 6. Воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки пищевода у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$

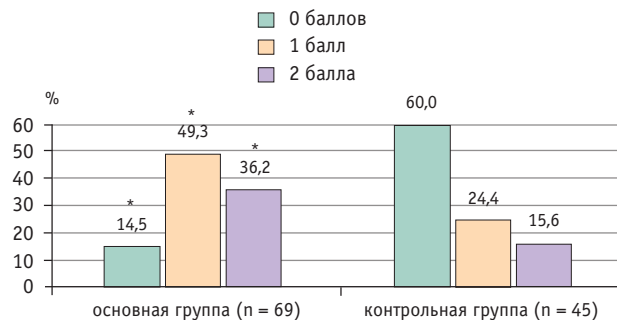


Рис. 7. Гиперплазия сосудистых сосочков и выраженное расширение межклеточных пространств в базальном слое многослойного плоского эпителия у больного контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 500$.

Фото авторов

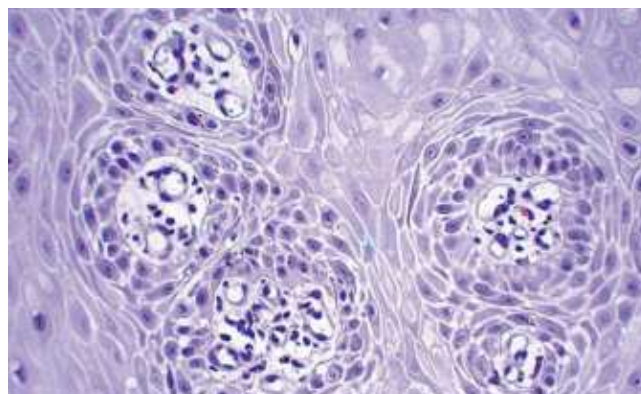


Рис. 8. Расширение межклеточных пространств в слизистой оболочке пищевода у больных основной и контрольной групп, %.

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$

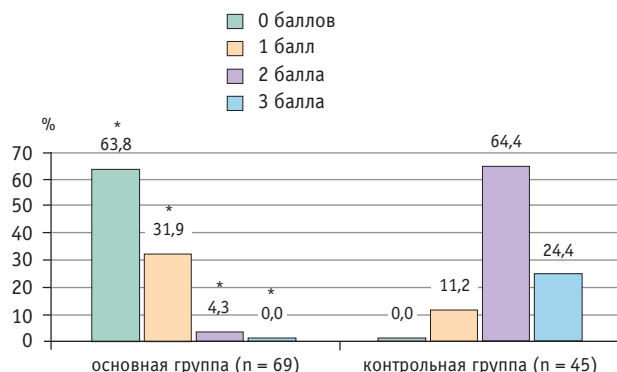
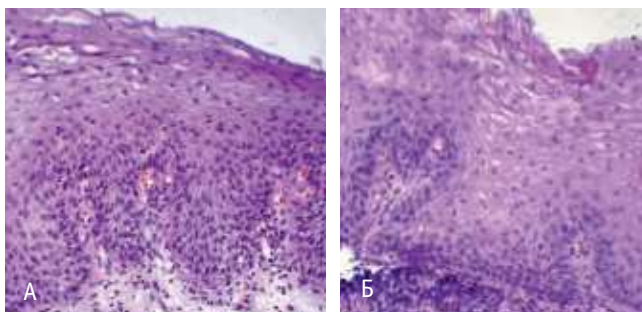


Рис. 9. Морфологическая картина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Фото авторов.

А. Увеличение высоты сосудистых сосочков и усиление инфильтрации эпителия лимфоцитами и нейтрофилами у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без ожирения. Подслизистый слой рыхлый, слабо инфильтрирован лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 120$.

Б. Выраженная воспалительная инфильтрация подслизистого слоя у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с абдоминальным ожирением. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 250$



ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Коррекция массы тела у больных ГЭРБ с ожирением является важным фактором в лечении заболевания. На фоне снижения ИМТ отмечается достоверная клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия у больных ГЭРБ, страдающих абдоминальным ожирением [1, 5, 6, 15, 16]. Коррекция массы тела больных ГЭРБ с абдоминальным ожирением проводится с помощью низкокалорийной диеты (1600–1800 ккал/сут). Помимо редуцированной диеты, увеличения физической активности, модификации пищевого поведения и пищевой аддикции, для коррекции массы тела используются лекарственные препараты. Медикаментозное лечение включает препараты центрального и периферического действия.

Препарат периферического действия *орлистат* — блокатор кишечных липаз, — подавляя активность желудочно-кишечных липаз, уменьшает всасывание жиров, что создает дефицит энергии и способствует снижению массы тела. Сокращая количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишки, данный препарат уменьшает растворимость и всасывание холестерина и снижает гиперхолестеринемию. Преимущество орлистата заключается в том, что его можно использовать больным с ожирением разных возрастных групп, так как он работает изолированно в кишке, не воздействуя на другие органы и системы [3, 6]. Орлистат назначается в дозе 120 мг 3 раза в сутки после приема пищи.

Препарат центрального действия *сIBUTРАМИН* — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина — также может применяться в лечении больных с ожирением. Он непосредственно воздействует на изменения типов пищевого поведения (особенно при эмоциогенном и экстернальном),

уменьшает количество потребляемой пищи, препятствует переяданию в ночное время. Однако сибутрамин противопоказан при совместном применении с ингибиторами моноаминоксидазы, повышенной чувствительности к препарату, анорексии или булимии, наличии в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца, хронический сердечной недостаточности, пороков сердца, тяжелой гипертонии, нарушений кровообращения), тиреотоксикозе, нарушении функции печени и/или почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, глаукоме. Учитывая противопоказания к его применению, препарат следует назначать молодым больным без серьезных сопутствующих заболеваний в дозе 10–20 мг утром после приема пищи [3, 5].

С учетом превалирования моторно-эвакуаторных нарушений у больных ГЭРБ с абдоминальным ожирением, а также преобладания нормоцидности представляется целесообразным назначение данной группе больных в первую очередь не ингибиторов протонной помпы (ИПП), а прокинетики, т. е. лекарственных препаратов, приводящих к нормализации двигательной функции ЖКТ. *Итоприд (Итомед)*, комплексно воздействуя на тонус и координацию ЖКТ, помогает надежно устранить симптомы диспепсии и добиться нормализации моторной функции желудка и пищевода. Он лишен традиционных для своей группы побочных эффектов и этим выгодно отличается от других подобных препаратов. Итоприд обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что значительно снижает риск экстрапирамидных нарушений и гиперпролактинемии.

Данное обстоятельство очень важно при назначении итоприда больным с ожирением, поскольку у этих больных в высоком проценте случаев отмечается наличие гиперпролактинемии. Итоприд не оказывает антагонистического действия на дофаминовые рецепторы D2, подавляет расщепление ацетилхолина, активизирует моторику кишечника, усиливает моторику пищевода, ускоряет опорожнение желудка, улучшает гастродуоденальную координацию [2, 8].

При наличии желчных рефлюксов эффективны препараты *урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан)* в дозе 250 мг после приема пищи 3 раза в сутки (из расчета 15 мг/кг). Уменьшение явлений желудочной диспепсии отмечается на 5–7-й день.

У больных ГЭРБ с ожирением, как указано выше, чаще отмечается наличие щелочных рефлюксов, когда показаны препараты урсодезоксихолевой кислоты, а при наличии гиперацидности основными препаратами лечения ГЭРБ остаются ИПП. Самое мощное медикаментозное ингибирование желудочной секреции на сегодняшний день обеспечивается именно ИПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных, страдающих ожирением, являются атипичная симптоматика (отсутствие изжоги, наличие преимущественно щелочных рефлюксов), нарушения моторной функции пищевода и желудка, а также характерная гистологическая картина слизистой оболочки пищевода в виде отсутствия расширения межклеточных пространств [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Е. В. Патология органов пищеварения при ожирении // Саратов. науч.-мед. журн. 2011. № 7 (4). С. 851–856.
2. Бордин Д. С., Машарова А. А., Кожурина Т. С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2011. № 1. С. 5–9.
3. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *Рус. мед. журн.* 2001. Т. 9. № 2. С. 56–62.
4. Ивашкин В. Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2010. Т. 20. № 2. С. 13–19.
5. Качина А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: хронобиологические показатели сердечно-сосудистой системы и факторы кардиоваскулярного риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2013. 18 с.
6. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. С. 146–170.
7. Лазебник Л. Б., Машарова А. В., Бордин Д. С., Васильев Ю. В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевт. арх.* 2011. № 1. С. 45–50.
8. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012. № 4. С. 18–22.
9. Патент РФ № 2373866. Способ ранней диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением / Л. А. Звенигородская, В. Б. Потапова, Е. Ю. Бондаренко, А. Э. Лычкова. № 2008133118/14, заявл. 11.08.2008, опублик. 27.11.2009,

рег. в ГРИПФ 28.11.2009. URL: <http://bd.patent.su/2373000-2373999/pat/servlet/servlettabb0.html> (дата обращения — 15.02.2017).

10. Сиваш Э. С., Левченко С. В. Рентгенодиагностика ГЭРБ. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Под ред. Л. Б. Лазебника. М.: Медпрактика-М, 2012. С. 151–179.*
11. Стародубцев В. А., Куприянов М. П., Белоусова И. Б., Баулин А. А. и др. Ближайшие и отдаленные эндоскопические результаты хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012. № 4. С. 39–42.
12. Хомерики С. Г. Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ // *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Под ред. Л. Б. Лазебника. М.: Медпрактика-М, 2012. С. 84–105.*
13. Щербakov П. Л., Кирова М. В., Хомерики С. Г., Васнев О. С. и др. Пищевод Барретта // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012. № 8. С. 62–70.
14. Carlsson R., Dent J., Bolling-Sternevald E., Johnsson F. et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. N 10. P. 1023–1029.
15. Richter J., Katz P. O., Waring J. P., Norton W. F. et al. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в вопросах и ответах // *Мат-лы Междунар. фонда функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (IFFGD), США, 2010. URL: <http://www.gastroscan.ru/patient/tips/352/6865> (дата обращения — 15.02.2017).*
16. *The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / Гл. ред. Р. С. Портер; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова. М.: Группа Ремедиум, 2015. 4640 с.* ■

Библиографическая ссылка:

Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Шинкин М. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 46–52.



Опыт применения препарата Пикопреп при подготовке к колоноскопии

Г. С. Царева, К. Е. Пчелинцев, А. А. Гладышев, А. Н. Шихметов

Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром», г. Москва

Цель исследования: оценить переносимость препарата Пикопреп и его эффективность в подготовке кишечника к колоноскопии.

Материалы и методы. За 12 месяцев выполнены 1372 колоноскопии, в том числе с применением препарата Пикопреп — 954 (69,5%). Качество очищения кишечника определяли при проведении колоноскопического исследования в соответствии с Международной классификацией степени очистки кишечника с использованием объективных критериев Чикагской шкалы. Переносимость препарата оценивали по субъективным ощущениям пациентов.

Результаты. При использовании Пикопрепа доля отличной подготовки составила 27,3%, хорошей — 52,8%, относительно удовлетворительной — 19,7%, неудовлетворительной — 0,2%. Все пациенты, ранее применявшие для подготовки другие средства, отметили легкую переносимость и хорошие вкусовые качества препарата Пикопреп.

Заключение. Пикопреп по эффективности не уступает существующим средствам очищения кишечника на основе полиэтиленгликоля и при этом превосходит их по потребительским свойствам (переносимость пациентами).

Ключевые слова: колоноскопия, подготовка кишечника, Пикопреп.

Using Picoprep for Colonoscopy Preparation

G. S. Tsaryova, K. Ye. Pchelintsev, A. A. Gladyshev, A. N. Shikhmetov

Gazprom Clinical and Diagnostic Center, Moscow

Study Objective: To assess the tolerability and efficacy of Picoprep for colonoscopy preparation.

Materials and Methods: In a 12-month period 1,372 colonoscopies were performed, of which 954 (69.5%) were done using Picoprep.

Quality of colon cleansing was assessed during colonoscopy using the Chicago Bowel Preparation Scale, an internationally recognized scoring system with objective criteria. Tolerability of Picoprep was assessed by patients' subjective feelings.

Study Results: When Picoprep was used, quality of bowel preparation was excellent in 27.3% of the cases, good in 52.8%, fair in 19.7%, and poor in 0.2%. All patients who had previously used other medicines for bowel preparation reported that Picoprep had a good flavor and was well tolerated.

Conclusion: The efficacy of Picoprep is not inferior to other currently available polyethylene glycol-based bowel preparations, and Picoprep is superior to them in consumer qualities (tolerability).

Keywords: colonoscopy, bowel preparation, Picoprep.

В настоящее время видеокколоноскопия входит в стандарт обследования пациентов старше 50 лет. Эффективность колоноскопии и частота выявления патологических изменений напрямую зависят от качества подготовки кишечника. По данным отечественных и зарубежных авторов, доля пациентов с некачественной подготовкой к колоноскопии высока и в среднем составляет 23–24%, а по некоторым источникам достигает 40% [1, 4, 5]. Согласно проведенному в Великобритании исследованию, включавшему результаты 8910 колоноскопий, выполненных за 5 лет, плохая подготовка кишечника является наиболее частой (24,8%) причиной незавершенной колоноскопии [6]. По мнению П. Л. Щербакова и соавт., недостаточное очищение кишечника может стать причиной несвоевременной диагностики таких серьезных заболеваний, как рак ободочной кишки, или привести к существенным дополнительным затратам на повторную подготовку и проведение колоноскопии [2].

Целью исследования являлась оценка переносимости препарата Пикопреп® пациентами и его эффективности в подготовке к колоноскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с декабря 2015 г. по декабрь 2016-го в эндоскопическом отделении ОКДЦ ПАО «Газпром» г. Москвы

проведены 1372 колоноскопии. При подготовке к исследованию применялись препараты макрогола, Пикопреп и другие средства (табл. 1). Из общего числа колоноскопий 954 (69,5%) выполнены после подготовки пациентов препаратом Пикопреп. Препарат Пикопреп — комбинированное средство, содержащее пикосульфат натрия, оксид магния, лимонную кислоту и позволяющее применять малые объемы лаважной жидкости.

Пикопреп обладает апельсиновым вкусом. Помимо хороших вкусовых качеств достоинством препарата является

Таблица 1

Количество колоноскопий, выполненных после подготовки пациентов различными препаратами

Препараты для подготовки пациентов	Количество проведенных исследований	
	абс.	%
Препараты макрогола	383	27,9
Пикопреп	954	69,5
Другие средства	35	2,6
Всего	1372	100,0

Гладышев Александр Александрович — к. м. н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения ОКДЦ ПАО «Газпром». 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 16, корп. 4. E-mail: os@rusmg.ru

Пчелинцев Константин Евгеньевич — к. м. н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения ОКДЦ ПАО «Газпром». 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 16, корп. 4. E-mail: os@rusmg.ru

Царева Галина Сергеевна — заведующая эндоскопическим отделением ОКДЦ ПАО «Газпром». 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 16, корп. 4. E-mail: os@rusmg.ru

Шихметов Александр Низамеддинович — к. м. н., заместитель главного врача по хирургии ОКДЦ ПАО «Газпром». 117420, г. Москва, ул. Намёткина, д. 16, корп. 4. E-mail: os@rusmg.ru

потенцирующий механизм действия входящих в него компонентов. Пикосульфат натрия усиливает перистальтику, проявляя местный слабительный эффект, а оксид магния в комбинации с лимонной кислотой действуют как осмотическое слабительное, размягчая каловые массы и удерживая воду, что в совокупности способствует очищению толстой кишки. При использовании препарата Пикопреп для подготовки к колоноскопии особое внимание следует уделить диете: необходимо исключить из рациона питания растительную клетчатку за 3 дня до исследования.

В связи с тем что большинство пациентов ОКДЦ ПАО «Газпром» находятся в трудоспособном возрасте (более 75% пациентов — до 60 лет) и исследования выполняются в первой половине дня с использованием внутривенной анестезии (более 96%), схема подготовки к колоноскопии адаптирована нижеследующим образом.

Способ подготовки к колоноскопии препаратом Пикопреп. Накануне дня исследования в 15 часов необходимо растворить один пакетик препарата в 150 мл воды, размешать в течение 3 минут и выпить полученный раствор. Далее до 16 часов выпить еще 5 стаканов по 250 мл обычной воды или другой прозрачной жидкости. Вечером того же дня (в 19:00) растворить второй пакетик препарата в 150 мл воды и выпить после 3-минутного перемешивания, а далее до 20 часов выпить еще 3 стакана по 250 мл прозрачной жидкости.

Качество подготовки к колоноскопии оценивали по Международной классификации степени очистки кишечника с использованием объективных критериев Чикагской шкалы [3]. Согласно этой классификации, толстая кишка условно делится на три сегмента: левый, средний и правый. Каждый сегмент оценивается по степени визуализации слизистой оболочки (по 12-балльной шкале) и количеству жидкости, находящейся в просвете кишки (по 4-балльной шкале) (табл. 2, 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее (до декабря 2015 г.) ежегодно проводилась оценка переносимости подготовки препаратами макрогола,

Флит Фосфо-содой и др.: в 67–69% случаев пациенты относительно легко переносили подготовку данными препаратами, остальные (31–33%) высказывали неудовлетворенность ею, выраженную в разной степени. Основными жалобами являлись низкие вкусовые качества препаратов, тошнота или рвота во время их приема (вплоть до полной непереносимости). По этим причинам пациенты данной группы не могли полностью выпить приготовленный раствор препарата, снижая предписанный объем потребления жидкости на 20–30%, что, в свою очередь, сказывалось на качестве подготовки к исследованию. При выполнении колоноскопии доля отличной подготовки (от 36 до 34 баллов) в среднем составляла 24,4%, хорошей (от 27 до 33 баллов) — 40,5%, относительно удовлетворительной (от 15 до 26 баллов) — 34,4%, неудовлетворительной (от 0 до 14 баллов) — 0,7% [3].

В целях улучшения переносимости и снижения дискомфорта в процессе подготовки к исследованию пациентам, отмечавшим выраженную тошноту при приеме макрогола, врачи-эндоскописты назначали препарат Пикопреп.

За период наблюдения благодаря хорошей переносимости и достижению оптимальной степени очищения кишечника доля пациентов, использующих Пикопреп, возросла и колоноскопии с подготовкой этим препаратом достигли почти 70% от общего числа проведенных исследований. Все пациенты, ранее применявшие другие средства, отметили легкую переносимость и хорошие вкусовые качества препарата Пикопреп, что позволило им провести процедуру подготовки к исследованию в полном объеме. Во время и после приема препарата побочные эффекты зафиксированы лишь у 2 пациентов (0,21%) в виде тахикардии и легкого головокружения (в ходе контрольной ЭКГ патологии не выявлено).

Врачами-эндоскопистами в большинстве случаев отмечена хорошая подготовка толстой кишки препаратом Пикопреп: доля отличной подготовки составила

Таблица 2

Оценка качества подготовки сегментов толстой кишки [3]

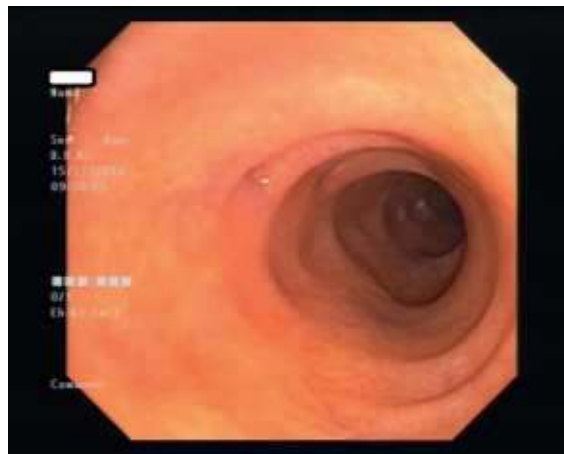
Оценка в баллах	Описание степени визуализации слизистой оболочки сегмента кишки
0–4	Неочищенный сегмент кишки с наличием плотного содержимого, которое невозможно удалить. Более 15% слизистой оболочки не визуализируются
5–9	Возможен частичный осмотр слизистой оболочки после отмывания, но до 15% поверхности слизистой оболочки остаются неосмотренными
10	Минимальное количество содержимого после отмывания и аспирации, но слизистая оболочка на всем протяжении хорошо визуализируется
11	Хорошая визуализация слизистой оболочки после отмывания и аспирации
12	Хорошая визуализация слизистой оболочки без отмывания. Допускается аспирация жидкости

Таблица 3

Оценка общего объема жидкости в просвете кишки [3]

Оценка в баллах	Объем остаточной жидкости
3	Большое количество жидкости (> 300 мл)
2	Умеренное количество жидкости (151–300 мл)
1	Небольшое количество жидкости (51–150 мл)
0	Минимальное количество жидкости (≤ 50 мл)

Рис. Отделы толстой кишки с отличной подготовкой. Фото авторов



27,3%, хорошей — 52,8%, относительно удовлетворительной — 19,7%, неудовлетворительной — 0,2%. Это позволило выполнить исследование в полном объеме, качественно осмотреть слизистую оболочку всех отделов толстой кишки (рис.) и терминального отдела подвздошной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалуева Е. Б., Ситкин С. И., Самедов Б. Х., Ткаченко Е. И. и др. Эффективная подготовка кишечника к колоноскопии. Преимущества бессульфатных препаратов макроголя второго поколения: Практическое руководство / Под общ. ред. Е. И. Ткаченко и С. И. Ситкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Прима Принт, 2015. 45 с.
2. Щербаков П. Л., Парфенов А. И., Албулова Е. В. Новые схемы подготовки кишечника к колоноскопии // Лечащ. врач. 2014. № 11. С. 75–80.
3. Gerard D. P., Foster D. B., Raiser M. W., Holden J. L. et al. Validation of a New Bowel Preparation Scale for Measuring Colon Cleansing for Colonoscopy: the Chicago Bowel Preparation Scale // Clin. Transl.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый опыт применения нового препарата Пикопреп показал, что он обладает хорошей переносимостью, приятными вкусовыми качествами и высокой эффективностью при очистке кишечника наряду с другими пероральными препаратами, используемыми для подготовки к колоноскопии.

Gastroenterol. 2013. Vol. 4. N 12: e43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865439/> (дата обращения — 15.02.2017).

4. Leibold B., Kastrinos F., Glick M., Rosenbaum A. J. et al. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy // *Gastrointest. Endosc.* 2011. Vol. 73. N 6. P. 1207–1214.
5. Rex D. K. Optimal bowel preparation — a practical guide for clinicians // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11. N 7. P. 419–425.
6. Sidhu S., Geraghty J., Karpha I., Wark L. et al. Outcomes following an initial unsuccessful colonoscopy: a 5-year complete audit of teaching hospital colonoscopy practice // *Gut.* 2011. Vol. 60 (Suppl. 1). P. A201. ■

Библиографическая ссылка:

Царева Г. С., Пчелинцев К. Е., Гладышев А. А., Шихметов А. Н. Опыт применения препарата Пикопреп при подготовке к колоноскопии // *Доктор.Ру.* 2017. № 2 (131). С. 53–55.



Диагностические критерии зубчатых образований толстой кишки

Н. В. Агейкина¹, О. А. Харлова², Н. А. Олейникова², П. Г. Мальков², М. В. Князев¹, В. А. Дуванский^{3, 4}

¹ Филиал ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», г. Москва

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

³ Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России, г. Москва

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель статьи: обозначить эндоскопические и морфологические критерии зубчатых образований толстой кишки.

Основные положения. В 2010 г. в предложенной Всемирной организацией здравоохранения классификации опухолей толстой кишки в разделе предопухолевых поражений впервые была выделена классификационная рубрика «Зубчатые образования», включившая гиперпластические полипы, зубчатые аденомы/полипы на широком основании и традиционные зубчатые аденомы.

Считается, что зубчатые образования обладают потенциалом злокачественности, предложена схема зубчатого пути канцерогенеза. Это обуславливает необходимость своевременно выявлять и удалять зубчатые образования толстой кишки.

Заключение. Для каждого из видов зубчатых образований описаны характерные особенности, которые позволяют предположить характер патологии еще на этапе эндоскопического исследования. Однако в практической работе нередко встречаются нетипичные случаи, которые создают дополнительные диагностические сложности.

Ключевые слова: полип толстой кишки, зубчатое образование, диагностика, зубчатая аденома/полип на широком основании, гиперпластический полип, морфология, эндоскопия.



Diagnostic Criteria for Serrated Lesions of the Colon

N. V. Ageykina¹, O. A. Kharlova², N. A. Oleynikova², P. G. Malkov², M. V. Knyazev¹, V. A. Duvansky^{3, 4}

¹ Branch of the Federal Budget-Funded Healthcare Institution Medical Rehabilitation Center of the Russian Ministry of Economic Development, Moscow

² Lomonosov Moscow State University

³ State Scientific Center for Laser Medicine, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Paper: To describe endoscopic and morphological criteria for diagnosing serrated lesions of the colon.

Key Points: The WHO Classification of tumors of the colon and rectum, published in 2010, first included a classification group of premalignant lesions—serrated lesions, further classified as hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas/polyps, and traditional serrated adenomas.

Serrated lesions are considered to be potentially malignant. This paper describes the serrated carcinogenesis pathway. Because of their malignant potential, serrated lesions of the colon should be detected and removed in a timely fashion.

Conclusion: This paper describes the specific features of each type of serrated lesion, which can suggest the nature of the abnormality even during endoscopy. Practitioners, however, often face atypical situations, which present additional diagnostic challenges.

Keywords: colon polyp, serrated lesion, diagnosis, sessile serrated adenoma/polyp, hyperplastic polyp, morphology, endoscopy.

В 2010 г. в разделе предопухолевых поражений классификации опухолей толстой кишки ВОЗ впервые была выделена новая классификационная рубрика «Зубчатые образования», включившая гиперпластические полипы (англ. hyperplastic polyps, HP), зубчатые аденомы/полипы на широком основании (англ. sessile serrated adenomas/polyps, SSA/P) и традиционные зубчатые аденомы (англ. traditional serrated adenomas, TSA) [14].

В отношении термина SSA/P консенсус до сих пор не достигнут. «Аденома» предполагает неопластический характер образования, что согласно законам общей патологии должно сопровождаться тканевым и/или клеточным атипизмом. «Полип» же является макроскопической характеристикой, однако не все SSA/P полиповидные — многие относятся к приподнятым (0-IIa), плоским (0-IIb) и углубленным (0-IIc) образованиям [3, 5], — что делает применение

Агейкина Наталья Владимировна — к. м. н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии филиала ФБУЗ ЛРЦ Минэкономразвития России. 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 43. E-mail: ageykina.natalia@yandex.ru

Дуванский Владимир Анатольевич — д. м. н., профессор, руководитель отделения эндоскопической хирургии ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России»; заведующий кафедрой эндоскопии, эндоскопической и лазерной хирургии ФГАОУ ВО РУДН. 121165, г. Москва, ул. Студенческая, д. 40. E-mail: rudnendo@mail.ru

Князев Михаил Викторович — д. м. н., заведующий отделением эндоскопии филиала ФБУЗ ЛРЦ Минэкономразвития России. 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 43. E-mail: knyazev.mikhail@mail.ru

Мальков Павел Георгиевич — д. м. н., доцент, руководитель курса патологической анатомии кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. E-mail: talkovp@gmail.com

Олейникова Нина Александровна — аспирант, преподаватель курса патологической анатомии кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. E-mail: ale_x_05@mail.ru

Харлова Ольга Андреевна — аспирант кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. E-mail: olga.arsenteva@gmail.com

термина «полип» некорректным. Компромиссным решением может быть использование выражения «зубчатое образование на широком основании» [8], но данная терминология пока не введена, а традиционно используется термин SSA/P.

В настоящее время принята схема зубчатого пути канцерогенеза, берущего начало от очага аберрантных крипт гиперпластического типа и оканчивающегося зубчатой аденокарциномой [9, 13] (рис. 1). Вместе с тем понятие «зубчатая аденокарцинома» классификационно еще не определено [14].

Зубчатый путь характеризуется уникальным молекулярным профилем и включает в себя ряд генетических и эпигенетических альтераций [14]. Начальной является активирующая мутация в одном из протоонкогенов KRAS или BRAF (мутации имеют взаимоисключающий характер). Эпигенетический механизм, лежащий в основе зубчатого пути канцерогенеза, основывается на гиперметилировании последовательностей пар нуклеотидов цитозин — гуанин (CpG island), обнаруживаемых в промотерных участках генов. Эти изменения приводят к формированию метилаторного фенотипа, который в большей или меньшей степени угнетает экспрессию генов, в том числе генов-супрессоров опухолевого роста *p16* и *IGFBP7*, что препятствует апоптозу поврежденных клеток. Гиперметилирование может происходить в генах *hMLH-1*, ответственных за репарацию ДНК,

а это приводит к быстрому накоплению генетических мутаций в клетке и к развитию рака [1].

В отношении каждого из видов зубчатых образований описаны особенности, которые позволяют предположить характер патологии еще на этапе эндоскопического исследования.

Для НР характерны следующие признаки:

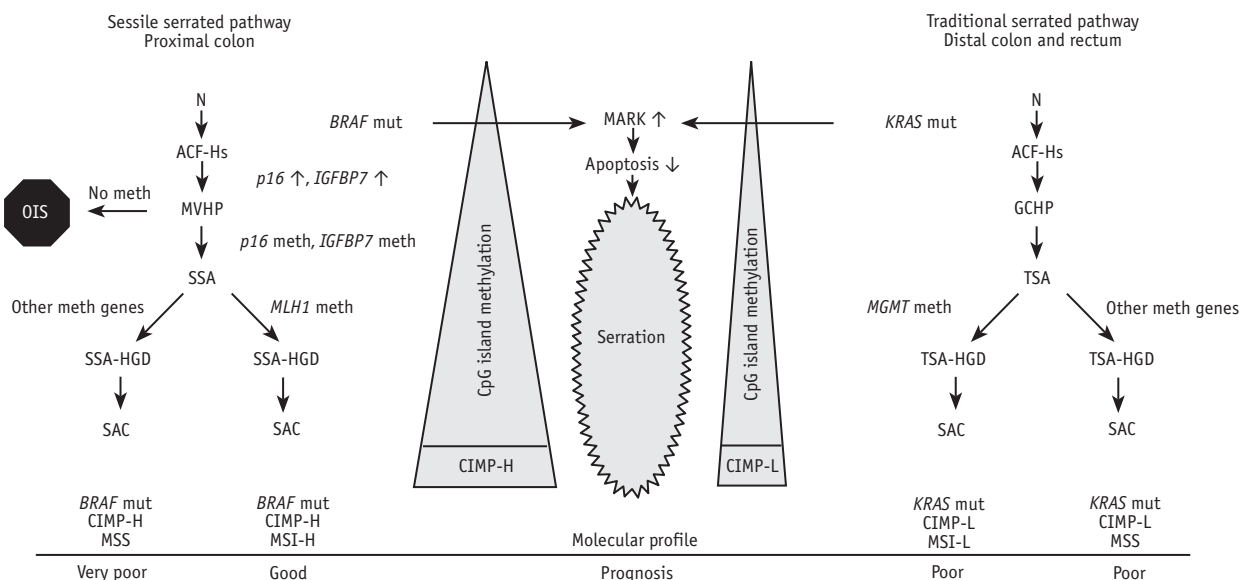
- встречаемость во всех отделах толстой кишки, но с преимущественным распространением в прямой и сигмовидной кишках;
- размер чаще всего небольшой (менее 5 мм);
- тип образования плоско-возвышенный (0-IIa), на широком основании (0-Is) (Парижская классификация [17]);
- слизистая не отличается по цвету от окружающей или более белесоватая;
- структура ямок: 1-й тип по классификации NICE (англ. Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic classification) [6, 16];
- капиллярный рисунок не расширенный, регулярный, сетчатого типа, вокруг ямок (рис. 2).

На основании рекомендаций ВОЗ по диагностике зубчатых образований толстой кишки [14] в качестве морфологических критериев НР приняты:

- наличие зубчатости цитоплазматического типа, формирование которой связано с выбуханием цитоплазмы

Рис. 1. Схема зубчатого пути канцерогенеза [12].

Примечание. ACF-Hns — non-serrated hyperplastic-type aberrant crypt focus (очаг аберрантных крипт гиперпластического типа, незубчатый); ACF-Hs — serrated hyperplastic-type aberrant crypt focus (очаг аберрантных крипт гиперпластического типа, зубчатый); CIMP-H — CpG island methylator phenotype-high (метилаторный фенотип CpG island высокий); CIMP-L — CpG island methylator phenotype-low (метилаторный фенотип CpG island низкий); GCHP — goblet-cell-rich hyperplastic polyp (гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками); IGFBP7 — insulin-like growth-factor-binding protein 7 (белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста); MAPK — mitogen-activated protein kinase — ERK pathway (митоген-активируемая протеинкиназа ERK-пути); MGMT — O6-methylguanine-DNA methyltransferase (O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза); MLH1 — MutL homolog 1 (гомолог MutL 1); MSI-H — high level microsatellite instability (высокий уровень микросателлитной нестабильности); MSI-L — low level microsatellite instability (низкий уровень микросателлитной нестабильности); MSS — microsatellite stable (микросателлитная стабильность); MVHP — microvesicular hyperplastic polyp (микровезикулярный гиперпластический полип); N — normal mucosa (нормальная слизистая оболочка); OIS — oncogene-induced senescence (онкоген-индуцированная последовательность); SAC — serrated adenocarcinoma (зубчатая аденокарцинома); SSA — sessile serrated adenoma (зубчатая аденома на широком основании); SSA-HGD — sessile serrated adenoma with high-grade dysplasia (зубчатая аденома на широком основании с дисплазией высокой степени); TSA — traditional serrated adenoma (традиционная зубчатая аденома); TSA-HGD — traditional serrated adenoma with high-grade dysplasia (традиционная зубчатая аденома с дисплазией высокой степени)



клеток в просвет крипты в виде зубцов (просвет продольно-ориентированных крипт пилообразный, поперечно-ориентированных — звездчатый);

- отсутствие расширения базальных отделов крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки;
- отсутствие дисплазии эпителия (рис. 3).

Помимо перечисленных критериев для НР характерно наличие зубчатости только в верхней половине крипт, однако расширение зубчатой зоны не является диагностически значимым.

По нашим наблюдениям, среди SSA/P наиболее часто встречаются SSA/P 1-го и 2-го типов, различия которых в большей степени проявляются при осмотре в режиме узкого спектра света (англ. narrow band imaging, NBI) с увеличением.

Общие признаки образований SSA/P:

- преимущественное распределение в правых отделах толстой кишки;

Рис. 2. Гиперпластический полип. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением.

Фото авторов.

Образование сигмовидной кишки до 4 мм с четкими, ровными краями, гладкой поверхностью; структура 1-го типа по классификации NICE; капиллярный рисунок без расширения, регулярный, сетчатого типа.

Примечание. Здесь и далее NBI — narrow band imaging (узкий спектр света)

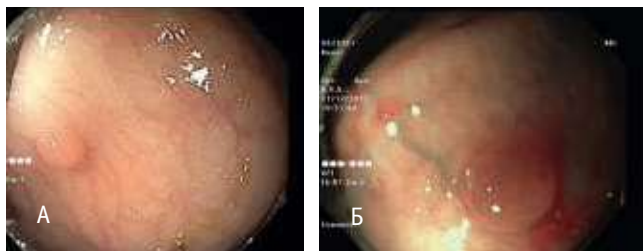
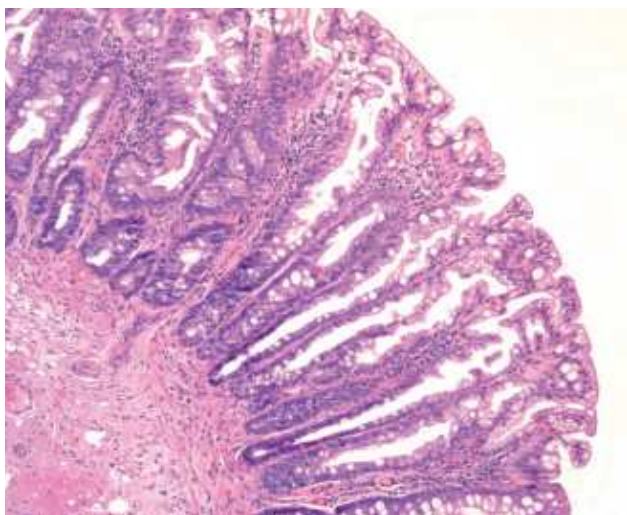


Рис. 3. Гиперпластический полип. Окраска гематоксилином и эозином, об. × 10. Фото авторов.

Зубчатость цитоплазматического типа в верхней половине крипт (просвет пилообразный), базальные отделы крипт не расширены, дисплазия отсутствует



- размер более 5 мм;
- наличие на поверхности образования слизи желтого цвета — «муцинозной шапки»;
- тип образования плоско-возвышенный (0-IIa) [17];
- слизистая не отличается по цвету от окружающей, но во время исследования обращает на себя внимание локальная утеря сосудов подслизистого слоя за счет утолщения слизистой;
- фестончатые края;
- мелкозернистая поверхность (рис. 4, 5).

Осмотр SSA/P 1-го типа в режиме NBI с увеличением выявляет следующие особенности:

- структура ямок: 1-й тип по классификации NICE. Даже при отсутствии хромокопии во время исследования можно различить выражено дилатированные устья крипт, подобные изменения классифицируются как тип II-0 (open-shape), впервые описанный Т. Kimura и соавт. [7];
- капиллярный рисунок не расширенный, регулярный, сетчатого типа, вокруг ямок. Расширенные изолированные разветвленные сосуды по типу «морских звезд» (см. рис. 4).

Отличительными признаками SSA/P 2-го типа при осмотре в режиме NBI с увеличением являются:

- белесость поверхности;
- мелкодисперсная регулярная структура;
- структура ямок: 1-й тип по классификации NICE;
- капиллярный рисунок в виде коротких расширенных петель по краю белых структур крипт (см. рис. 5).

В качестве морфологических критериев SSA/P приняты [14]:

- наличие зубчатости цитоплазматического типа;
- расширение базальных отделов крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки.

Рис. 4. Зубчатая аденома/полип на широком основании 1-го типа. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением. Фото авторов

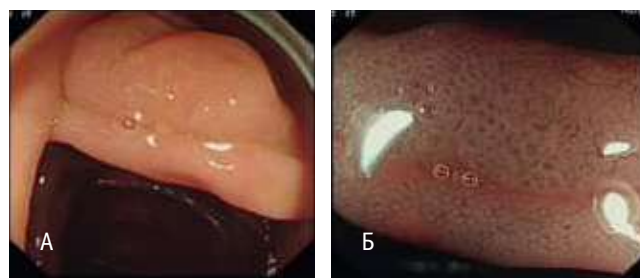


Рис. 5. Зубчатая аденома/полип на широком основании 2-го типа. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением. Фото авторов



По последним рекомендациям одной крипты с описанной архитектурой достаточно для постановки диагноза SSA/P [13] (рис. 6).

Для SSA/P характерно также расширение зоны зубчатости на нижнюю половину крипт, вплоть до базальных отделов.

В концепции зубчатого пути канцерогенеза появление в SSA/P очагов дисплазии определяется как пусковой механизм малигнизации [2, 18]. Поэтому важным моментом является возможность их идентификации во время эндоскопического исследования.

Вопрос о достоверных эндоскопических признаках дисплазии в SSA/P остается нерешенным. В то время как наличие участков дисплазии тяжелой степени характеризуется такими очаговыми изменениями, как депрессия слизистой, гиперемия, неравномерность структуры, усиление и нерегулярность капиллярного рисунка, участки дисплазии слабой степени не имеют четких дифференциальных признаков (рис. 7).

Рис. 6. Зубчатая аденома/полип на широком основании. Окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 10$. Фото авторов.

Зубчатость цитоплазматического типа распространяется на все протяжении крипт (пилообразный просвет), базальные отделы трех крипт расширены

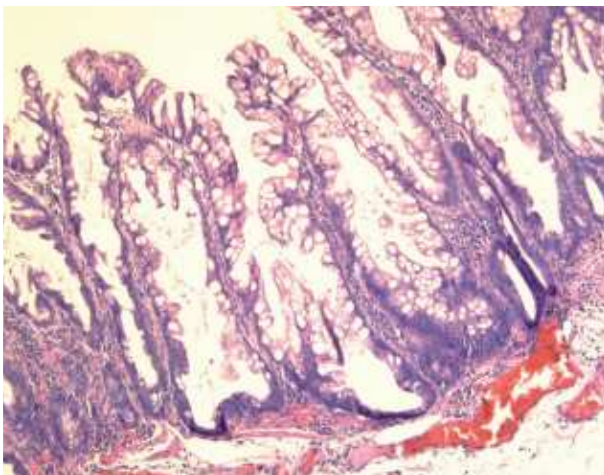
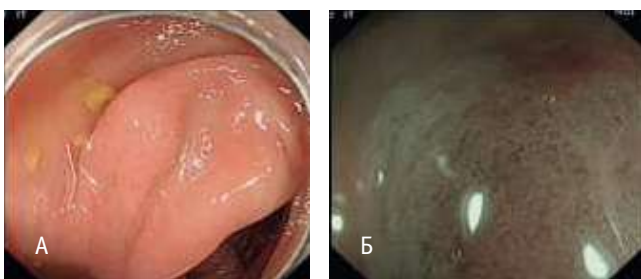


Рис. 7. Зубчатая аденома/полип на широком основании с дисплазией слабой степени. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением. Фото авторов.

Слизистая по цвету не отличается от окружающей; поверхность белесая; структура регулярная, 1-й тип по классификации NICE; капиллярный рисунок регулярный, сетчатый, вокруг крипт, без выраженного расширения



Наличие очагов дисплазии в SSA/P необходимо отражать в заключении, так как появление дисплазии в SSA/P является критическим событием в зубчатом пути канцерогенеза, после которого малигнизация происходит быстрыми темпами, сопоставимыми со скоростью малигнизации при синдроме Линча [4, 10, 11, 15]. Дисплазия в SSA/P не имеет особых черт и характеризуется утратой специфической секреторной функции (отсутствием или резким снижением числа секреторных вакуолей), укрупнением, полиморфизмом и гиперхромией ядер, нарушением распределения хроматина, что проявляется неравномерностью окрашивания ядер, появлением стратификации ядер, увеличением митотической активности (рис. 8). Дисплазия в SSA/P нередко носит очаговый характер и обнаруживается в базальных отделах крипт, не проявляясь изменениями поверхностного рельефа слизистой оболочки, это лишает ее характерных эндоскопических черт.

TSA занимает особое положение, как макроскопически, так и микроскопически отличаясь от HP и SSA/P. Типичные эндоскопические проявления TSA:

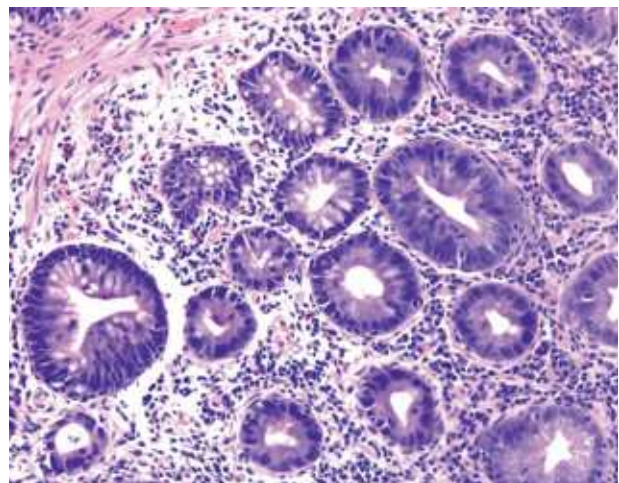
- левостороннее поражение;
- полиповидная форма типов 0-Is, 0-Ips, 0-Ip [17];
- красный цвет слизистой;
- ворсинчатая поверхность;
- структура с удлинненными расширенными и разветвленными криптами 2-го типа по классификации NICE;
- капиллярный рисунок расширенный, коричневого цвета при осмотре в режиме NBI.

Но сохраняет актуальность вопрос о наличии эндоскопических маркеров, которые позволили бы разграничивать TSA и тубуло-ворсинчатую аденому. Диагностика последней основана на выявлении аналогичных признаков, ввиду чего различить эти два типа практически невозможно (рис. 9, 10).

Единственным эндоскопическим отличительным критерием TSA является наличие неровной, зубчатой формы края крипт (тип IV_H). Но определить его возможно только

Рис. 8. Зубчатая аденома/полип на широком основании. Окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 20$. Фото авторов.

Представлены базальные отделы крипт, в части из них видна зубчатость цитоплазматического типа (звездчатый просвет), в ряде крипт отмечаются признаки дисплазии слабой степени



при осмотре образования с одновременным применением режимов NBI, увеличения и хромоскопии (рис. 11).

Достоверным морфологическим критерием TSA считается наличие эктопических крипт, которые отходят от основной крипты перпендикулярно продольной оси в толщу слизистой оболочки и придают TSA зубчатость (рис. 12). Проиллюстрированный Н. Tajiri и соавт. [16] зубчатый контур крипт, выявляемый при проведении эндоскопического исследования в режиме NBI с увеличением при окрашивании *in vivo*, вероятно, позволяет различить поверхностно расположенные эктопические крипты.

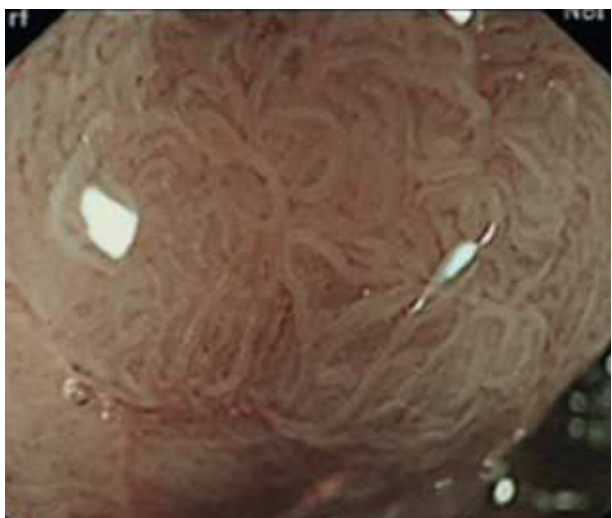
Однако остается неопределенность по ряду вопросов:

- отсутствуют точные морфометрические характеристики эктопических крипт (размер, длина, количество в одной крипте), что позволило бы отличать эктопические крипты от ветвления и почкования — феноменов, фиксируемых в тубулярных, тубуло-ворсинчатых и ворсинчатых аденомах;
- не установлено положение в классификации тубуло-ворсинчатых и ворсинчатых образований, в которых

Рис. 9. Традиционная зубчатая аденома. Режим NBI с увеличением. Фото авторов



Рис. 10. Тубулярно-ворсинчатая аденома. Режим NBI с увеличением. Фото авторов



эктопические крипты единичны или фиксируются на ограниченном участке.

Решение этих вопросов в каждом конкретном случае остается на усмотрение врача-патологоанатома, что значительно снижает воспроизводимость диагноза TSA.

В практической работе нередко встречается полное или частичное несоответствие зубчатых образований толстой кишки описанным критериям.

Случай 1. При эндоскопическом исследовании в восходящем отделе толстой кишки определено плоско-возвышенное образование типа 0-IIa размером до 8 мм, с «муциозной шапкой», по цвету не отличавшееся от окружающей слизистой, с мелкозернистой поверхностью, фестончатыми краями; структура ямок соответствовала 1-му типу по классификации NICE, с умеренно расширенными устьями крипт, близкими к типу II-0; капиллярный рисунок был регулярным, без усиления, но с наличием изолированных расширенных

Рис. 11. Традиционная зубчатая аденома. Режим NBI с увеличением и хромоскопией с использованием генциана фиолетового [16]. Зубчатый контур крипт, тип IV_H

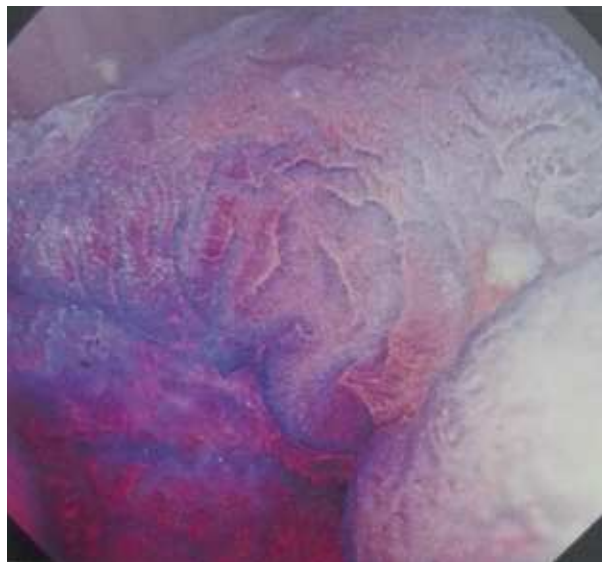
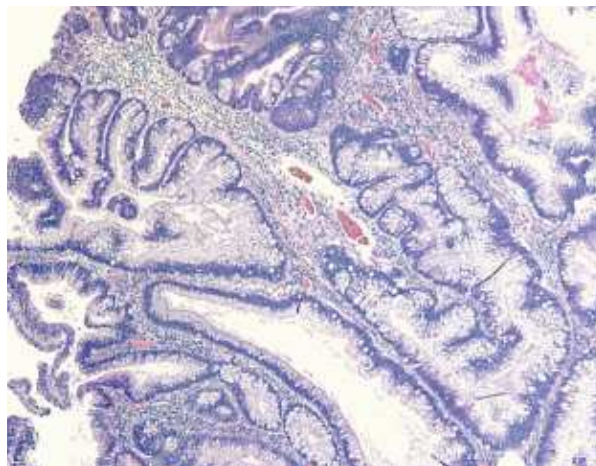


Рис. 12. Традиционная зубчатая аденома. Окраска гематоксилином и эозином, об. × 10. Фото авторов. Зубчатость обусловлена наличием эктопических крипт



разветвленных сосудов. По эндоскопическим критериям образование расценено как SSA/P (рис. 13).

Микроскопически все формальные морфологические критерии соответствовали НР: зубчатость цитоплазматического типа, нерасширенные базальные отделы крипт, отсутствие дисплазии (рис. 14). Следует обратить внимание, что в данном образовании были расширены верхние отделы и устья крипт. Это не имело значения для диагноза, однако могло имитировать эндоскопическую картину крипт открытого типа II-0.

Случай 2. При эндоскопическом исследовании выявлено образование слизистой восходящей кишки в области баугиниевой заслонки типа 0-IIa размером до 7 мм, с «муцинозной шапкой», по цвету не отличавшееся от окружающей слизистой, с мелкозернистой поверхностью, фестончатыми краями; структура ямок соответствовала типу 1-2 по классификации NICE; капиллярный рисунок был расширенным, с коричневым оттенком при NBI. По эндоскопическим критериям образование расценено как классическая аденома (рис. 15).

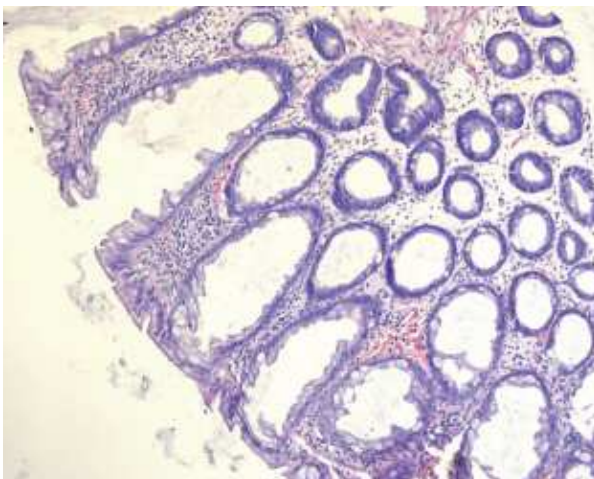
Микроскопически образование соответствовало НР. Нетипичным в данном случае являлось выраженное расширение поверхностных отделов крипт, что создавало картину выступов и углублений на поверхности слизистой оболочки

Рис. 13. Случай 1. Гиперпластический полип. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением. Фото авторов



Рис. 14. Случай 1. Гиперпластический полип. Окраска гематоксилином и эозином, об. × 10. Фото авторов.

Зубчатость цитоплазматического типа (в части крипт просвет пилообразный, в части — звездчатый), базальные отделы крипт не расширены, дисплазия отсутствует



и затрудняло эндоскопическое определение типа образования (рис. 16).

Случай 3. При эндоскопическом исследовании в сигмовидном отделе выявлено полиповидное образование размером до 9 мм, типа 0-Is, с гладкой поверхностью, красного цвета, с ровными краями; структура относилась к 1-му типу по классификации NICE; капиллярный рисунок был резко усиленным. По эндоскопическим признакам образование расценено как тубулярная аденома с признаками воспаления или воспалительный полип (рис. 17).

Рис. 15. Случай 2. Гиперпластический полип. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением. Фото авторов

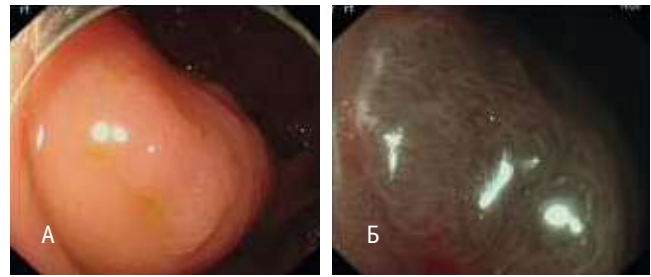


Рис. 16. Случай 2. Гиперпластический полип. Окраска гематоксилином и эозином, об. × 10. Фото авторов.

Зубчатость цитоплазматического типа, базальные отделы крипт не расширены, дисплазия отсутствует

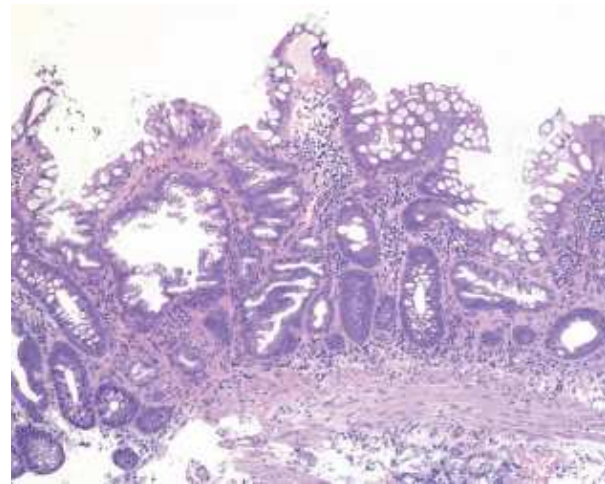
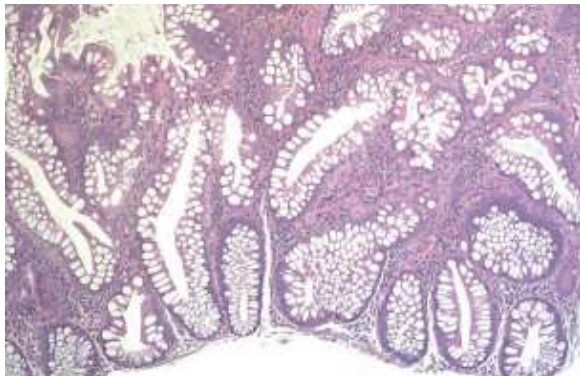


Рис. 17. Случай 3. Зубчатая аденома/полип на широком основании. А — режим белого света; Б — режим NBI с увеличением. Фото авторов



Рис. 18. Случай 3. Зубчатая аденома/полип на широком основании. Окраска гематоксилином и эозином, об. × 10. Фото авторов.

Зубчатость цитоплазматического типа (звездчатый просвет крипт в правом верхнем квадранте), расширение базальных отделов двух крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки, дисплазия отсутствует, обилие бокаловидных клеток



ЛИТЕРАТУРА

1. Bordaçahar B., Barret M., Terris B., Dhooge M. et al. Sessile serrated adenoma: from identification to resection // *Dig. Liver Dis.* 2015. Vol. 47. N 2. P. 95–102.
2. Burgess N. G., Tuttici N. J., Pellise M., Bourke M. J. Sessile serrated adenomas/polyps with cytologic dysplasia: a triple threat for interval cancer // *Gastrointest. Endosc.* 2014. Vol. 80. N 2. P. 307–310.
3. Chino A., Yamamoto N., Kato Y., Morishige K. et al. The frequency of early colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma/polyps among 1858 serrated polyps from a single institution // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2016. Vol. 31. N 2. P. 343–349.
4. Goldstein N. S. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 125. N 1. P. 132–145.
5. Hazewinkel Y., de Wijkerslooth T. R., Stoop E. M., Bossuyt P. M. et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy // *Endoscopy.* 2014. Vol. 46. N 3. P. 219–224.
6. Hewett D. G., Kaltenbach T., Sano Y., Tanaka S. et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143. N 3. P. 599–607.
7. Kimura T., Yamamoto E., Yamano H. O., Suzuki H. et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. N 3. P. 460–469.
8. Kudo S., Lambert R., Allen J. I., Fujii H. et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa // *Gastrointest. Endosc.* 2008. Vol. 68. N 4 (Suppl.). P. S3–47.
9. Lambert R., Kudo S. E., Vieth M., Allen J. I. et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions // *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 70. N 6. P. 1182–1199.

Микроскопически по формальным морфологическим критериям образование соответствовало SSA/P (рис. 18). Однако в связи с обилием бокаловидных клеток зубчатость была выражена в слабой степени и определялась не во всех полях зрения. Сочетание этих факторов, вероятно, затруднило эндоскопическую диагностику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зубчатые образования определяются как этап развития рака толстой кишки, поэтому в целях профилактики колоректального рака рекомендованы их выявление и удаление.

Активное изучение зубчатых образований позволило разработать специфические методы эндоскопической визуализации и описать ряд их эндоскопических признаков. Однако нередко на основании одних только эндоскопических признаков не удается четко определить тип образования. В связи с этим остается необходимым морфологический контроль выявляемых в толстой кишке образований.

Для полноценной диагностики зубчатых образований необходима дальнейшая совместная работа по сопоставлению их морфологических и эндоскопических характеристик.

10. Lu F. I., van Niekerk de W., Owen D., Tha S. P. et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010. Vol. 34. N 7. P. 927–934.
11. Oono Y., Fu K., Nakamura H., Iriguchi Y. et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months // *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. N 4. P. 906–909.
12. Patai A. V., Molnár B., Tulassay Z., Sipos F. Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. N 5. P. 607–615.
13. Rex D. K., Ahnen D. J., Baron J. A., Batts K. P. et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. N 9. P. 1315–1329.
14. Snover A. D., Burt R. W., Odze R. D. et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ('hyperplastic') polyposis // Bozman F. T., Hruban R. H. et al. (eds). *WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System.* 2010. Lyon: IARC Press, 2010. P. 160–165.
15. Snover D. Serrated polyps of the large intestine. The state of our current misunderstanding. 2009. URL: <http://www.ucsfcmec.com/2010/slides/MAP10004/16SnoverSerratedPolypsOfTheColon.pdf> (дата обращения — 15.02.2017).
16. Tajiri H., Kato M., Tanaka S., Saito Y. et al. *New Image-Enhanced Endoscopy NBI/BLI Atlas.* Ed.: Nihon Medical Center, Tokyo, 2014. P. 182–183.
17. *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon* // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 58. N 6 (Suppl.). P. S3–43.
18. Yao S. T., Sugai T., Iwashita A., Fujimori T. et al. Histopathological characteristics and diagnostic criteria of SSA/P, project research 'potential of cancerization of colorectal serrated lesions' of Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum // *Stomach and Intestine.* 2011. Vol. 46. P. 442–448.

Библиографическая ссылка:

Агейкина Н. В., Харлова О. А., Олейникова Н. А., Мальков П. Г. и др. Диагностические критерии зубчатых образований толстой кишки // *Доктор.Ру.* 2017. № 2 (131). С. 56–62.



Применение комбинации трибенозида и лидокаина в местном лечении геморроя: обзор клинических исследований

Г. Ю. Кнорринг

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

Цель обзора: анализ опубликованных данных исследований по изучению эффективности и безопасности комбинации трибенозида и лидокаина (ТЛ) для местного лечения неосложненного геморроя.

Основные положения. ТЛ представляет собой средство местного лечения геморроя, выпускаемое в форме суппозитория или ректального крема. Быстрое и всестороннее воздействие ТЛ на различные проявления геморроя играет существенную роль в терапии. Эффективность и безопасность ТЛ изучены в целом ряде исследований хорошего качества, в большинстве из которых имелась группа сравнения, где применялись стандартные методы лечения геморроя.

Заключение. Анализ публикаций показывает, что ТЛ не уступает по своей эффективности препаратам на основе кортикостероидов, а иногда и превосходит как эти препараты, так и трибенозид и лидокаин, применяемые в монотерапии. Эффекты в отношении субъективных симптомов наступали быстро (в течение 10–30 минут), препарат демонстрировал превосходную переносимость.

Ключевые слова: трибенозид, лидокаин, геморрой.

Tribenoside in Combination with Lidocaine for Topical Treatment of Hemorrhoids: Review of Clinical Studies

G. Yu. Knorring

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

Objective of the Review: To analyze the published data from studies designed to evaluate the efficacy and safety of tribenoside in combination with lidocaine (T/L) as a topical treatment for uncomplicated hemorrhoids.

Key Points: The T/L combination is used for topical treatment of hemorrhoids; it is available as suppositories or rectal cream. This combination has rapid and comprehensive effects on different hemorrhoid symptoms, providing significant therapeutic benefit. The efficacy and safety of T/L has been studied in numerous high-quality studies, most of which used reference groups whose members received conventional therapies for hemorrhoids.

Conclusion: Analysis of the published data shows that T/L is at least as effective as corticosteroid agents, and sometimes even more effective than either corticosteroids, or tribenoside or lidocaine used as monotherapy. This combination rapidly (within 10 to 30 minutes) relieved symptoms and was very well tolerated.

Keywords: tribenoside, lidocaine, hemorrhoids.



Геморрой — одно из наиболее часто встречающихся проктологических заболеваний в экономически развитых странах [3, 13]. Распространенность его в общей популяции достигает 36%, при этом большинство больных — лица среднего возраста с высоким социально-экономическим статусом [3, 13]. Около 50% людей в общей популяции когда-либо отмечали у себя клинические проявления геморроя [9].

Риск развития геморроя высок у беременных женщин [1, 22]. Его распространенность у беременных составляет 25–35%, а в третьем триместре гестации вероятность возникновения заболевания достигает приблизительно 85% [25]. Кроме того, риск геморроя возрастает в пожилом возрасте и при высоком ИМТ [15, 23]. Симптомы этой болезни статистически значимо снижают качество жизни пациентов [20].

По степени тяжести выделяют четыре стадии геморроя согласно классификации J. C. Goligher [10]. При 3-й и 4-й стадиях требуется хирургическое вмешательство, в то время как при 1-й и 2-й (более 90% всех случаев) достаточно консервативного лечения и коррекции образа жизни [3, 20, 23].

Диета и изменение образа жизни успешны лишь при высоком уровне комплаенса, при этом объективные данные в поддержку подобных подходов к лечению содержатся лишь в единичных сообщениях [2, 18]. Медикаментозное лечение в основном сводится к применению местных препаратов, содержащих противовоспалительные средства, включая кортикостероиды, анальгетики, вяжущие средства и/или

антисептики [20]. В большинстве случаев рандомизированные исследования по оценке эффективности и безопасности различных средств не проводились, притом что некоторые из них (например, кортикостероиды) повышают риск нежелательных явлений [3, 20].

Комбинация трибенозида и лидокаина (ТЛ) (Прокто-Гливенол, компания «Рекордати», Италия) предназначена для местного лечения геморроя, применяется в виде суппозитория или ректального крема [21]. Данное средство используется в лечении геморроя на протяжении нескольких десятилетий, а его эффективность и безопасность подтверждены целым рядом исследований надлежащего качества, а также широким опытом клинического применения [16].

В настоящем обзоре проанализированы накопленные доказательные данные по применению ТЛ при геморрое, полученные в 14 исследованиях с участием пациентов обоих полов (1226 человек). Поиск публикаций осуществлялся в базе данных PubMed по различным комбинациям ключевых слов. Кроме того, в обзор включены другие документы из открытых источников.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Трибенозид представляет собой сахаридное производное, его эффекты при лечении геморроя широко изучены [21]. В ряде исследований продемонстрировано, что трибенозид обладает уникальным спектром фармакологической

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: knorring@mail.ru

активности; в частности, отмечены противовоспалительные, слабые анальгетические, антитоксические, венотропные эффекты, а также свойства, способствующие заживлению ран и фибринолизу, ингибированию высвобождения биологически активных аминов, стабилизации мембран [12].

Следует сказать, что трибенозид, в отличие от кортикостероидов или НПВС, не оказывает побочного действия на ЖКТ, соединительную ткань или иммунную систему и не влияет на механизмы воспаления, опосредованные циклооксигеназами. Интересно, что трибенозид обладает антикоагулянтными свойствами, а также ингибирует активность медиаторов воспаления, в частности гистамина, тем самым улучшая микроциркуляцию, уменьшая проницаемость капилляров и повышая тонус кровеносных сосудов [14].

В исследовании, проведенном *in vitro* специально для изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе эффективности трибенозида в лечении геморроя, экспрессия ламинина $\alpha 5$ — важнейшего компонента базальных мембран, целостность которых нарушена при данном заболевании, — в клетках, обработанных трибенозидом, была в 4 раза выше, чем в контрольной культуре клеток [14].

В совокупности эти данные позволяют предполагать, что трибенозид воздействует на эпидермальные клетки, регулируя экспрессию и локализацию ламининов, тем самым способствуя реконструкции базальных мембран, которые являются компонентом репаративных механизмов при геморрое.

Лидокаин — широко используемый местный анестетик, устраняющий боль, жжение и зуд, связанные с геморроем [3, 5]. Он характеризуется быстрым (в течение нескольких минут) началом обезболивающего действия [5].

Таким образом, комбинированная терапия дает возможность сочетать местный быстрый обезболивающий эффект лидокаина со свойствами трибенозида, способствующего локальным репаративным процессам и нормализации состояния микроциркуляторного русла. Подобный двойной механизм позволяет контролировать как субъективные (боль и дискомфорт), так и объективные (например, выпадение слизистой оболочки анального канала и кровотечения) проявления геморроя, уменьшая выраженность воспалительного процесса и нормализуя сосудистый тонус.

ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

В рассматриваемых нами работах [4, 6–8, 11, 17, 19, 24, 26, 27] эффективность ТЛ при геморрое изучалась с помощью сравнения этой комбинации с каждым из компонентов по отдельности (с трибенозидом или лидокаином) либо с кортикостероидами. В *таблице* представлена краткая характеристика этих исследований.

Качество всех исследований было удовлетворительным, они позволяют всесторонне оценить применение ТЛ в лечении геморроя. Вместе с тем часто проводились локальные исследования, результаты которых могут быть недостаточно знакомы клиницистам и ученым. В данной статье представлен короткий обзор основных аспектов каждого из них.

В рамках публикации В. Rizzi и соавт. [24] представлены результаты четырех исследований ТЛ:

- двойное слепое исследование, в котором сравнивали крем, содержащий 5% трибенозида и 2% лидокаина ($n = 14$), и крем — «частичное плацебо»: вспомогательные компоненты лекарственной формы + 2% лидокаина ($n = 14$);
- открытое исследование, в котором изучалась только комбинация ТЛ в форме крема ($n = 60$);

Краткая характеристика исследований комбинации трибенозида и лидокаина (ТЛ) [16]

Работы	Дизайн	Общее количество пациентов	Основные параметры
V. Rizzi и соавт. [24]: анализ 4 исследований	I. Двойное слепое исследование, сравнение крема с ТЛ с «частичным плацебо» — кремом, содержащим только лидокаин. II. Открытый анализ крема, содержащего только ТЛ. III. Открытый анализ суппозиториев, содержащих только ТЛ. IV. Сравнение препаратов с ТЛ и кортикостероидов	177 I. 28 II. 60 III. 44 IV. 45	<ul style="list-style-type: none"> клиническая эффективность была хорошей у 13 пациентов, получавших ТЛ, и у 4 больных, получавших только лидокаин ($p < 0,01$); в группе ТЛ не отмечено случаев неэффективного лечения, а в группе лидокаина таких случаев было 4 ($p < 0,01$); при применении ТЛ статистически значимо больше пациентов оценили эффективность лечения как высокую, чем при использовании препаратов на основе кортикостероидов ($p < 0,001$); комбинация ТЛ достоверно превосходила лидокаин по скорости улучшения субъективных и объективных проявлений геморроя ($p = 0,01$); отмечена очень хорошая местная и системная переносимость у 15 больных, получавших ТЛ, и только у 3 пациентов, которым назначался лидокаин ($p = 0,01$)
G. Fontana [8]	Рандомизированное двойное слепое исследование — сравнение с лидокаином	48	<ul style="list-style-type: none"> крем с ТЛ статистически значимо превосходил «частичное плацебо» по скорости улучшения субъективной и объективной симптоматики (в обоих случаях $p = 0,01$); местная и общая переносимость была превосходной, ни у одного из 48 участников не наблюдалось нежелательных реакций; клиническая эффективность была расценена как очень хорошая у 15 больных из группы ТЛ и у 3 пациентов, получавших только лидокаин ($p = 0,01$)
G. Moggian [19]: анализ 2 исследований	I. Рандомизированное двойное слепое исследование ТЛ в суппозиториях и только лидокаина. II. Рандомизированное двойное слепое исследование ТЛ в суппозиториях и гидрокортизона	67 женщин с геморроем вследствие беременности или родов	<ul style="list-style-type: none"> применение ТЛ позволило добиться существенного облегчения и объективной, и субъективной симптоматики, а только лидокаина — лишь субъективной; наблюдалось достоверно более выраженное облегчение субъективных симптомов при использовании ТЛ по сравнению с применением кортикостероида ($p < 0,01$)
J. R. Marques и соавт. [21]	Рандомизированное двойное слепое исследование	462	<ul style="list-style-type: none"> схожая эффективность четырех препаратов; комбинация ТЛ рекомендована на основании лучшего профиля безопасности, а также быстрого и эффективного действия
J. Angriman, F. Neumayer [4]	Простое слепое исследование	40	<ul style="list-style-type: none"> схожая эффективность различных препаратов; нежелательных явлений при применении ТЛ не зарегистрировано, в отличие от использования кортикостероидов
I. Berson, J. D. Geiser [6]	Двойное слепое исследование	289	<ul style="list-style-type: none"> терапевтический эффект большинством пациентов и врачей расценен как хороший; в группе ТЛ отмечалось быстрое начало эффекта
A. Holzer [11]	Рандомизированное двойное слепое исследование	53	<ul style="list-style-type: none"> схожая эффективность препаратов сравнения; применение ТЛ предотвращало развитие нежелательных явлений, отмечавшихся при использовании кортикостероида
R. Vargas Lozano [26]	Наблюдательное исследование	30	<ul style="list-style-type: none"> эффективность лечения расценена как превосходная у 11 и как хорошая у 13 пациентов; отмечена превосходная переносимость во всех случаях
A. DaSilva [7]	Наблюдательное исследование	30	<ul style="list-style-type: none"> анальный зуд разрешился в 75% случаев, резь — в 72%, боль — у 57% больных
L. Zurita-Briceno [27]	Наблюдательное исследование	30	<ul style="list-style-type: none"> 50% участников оценили эффективность ТЛ как превосходную; связанных с лечением нежелательных явлений не наблюдалось

- открытое исследование ТЛ в форме суппозитория (n = 44);
- сравнительное исследование ТЛ с препаратами на основе кортикостероидов: гидрокортизона, триамцинолона, флуокортолона или преднизолона (n = 45).

Во всех случаях ТЛ применяли 2 раза в сутки до 10 дней. Проводилась общая оценка эффективности лечения (хорошая эффективность, средняя эффективность, неэффективность).

Результаты первого из исследований продемонстрировали, что общая клиническая эффективность была хорошей у 13 из 14 пациентов, получавших ТЛ, и лишь у 4 из 14 получавших только лидокаин ($p < 0,01$). В группе ТЛ не отмечено случаев неэффективного лечения, тогда как в группе лидокаина таких случаев было 4 ($p < 0,01$) (рис. 1). Комбинация ТЛ статистически значимо превосходила лидокаин по скорости облегчения субъективных и объективных проявлений болезни ($p = 0,01$).

Обе лекарственные формы ТЛ, изученные в обзоре [24], способствовали быстрому улучшению состояния, при этом эффект в отношении субъективных симптомов становился заметным через 30 минут после применения. Следует также отметить, что при применении ТЛ статистически значимо больше пациентов оценили эффективность лечения как высокую, чем при использовании препаратов на основе кортикостероидов ($p < 0,001$) (рис. 2).

Переносимость ТЛ, как общая, так и местная, оказалась весьма хорошей.

G. Fontana [8] провел двойное слепое сравнительное исследование крема, содержащего 5% трибенозида и 2% лидокаина, с «частичным плацебо», содержащим только лидокаин, в 24 парах пациентов с геморроем (34 мужчины, 14 женщин; средний возраст — 49 лет) в течение 10 дней. В целом крем с ТЛ статистически значимо превосходил «частичное плацебо» по скорости улучшения как субъективной (боль, зуд, чувство тяжести и тенезмы), так и объективной (воспаление, кровотечение, отделяемое) симптоматики геморроя (в обоих случаях $p = 0,01$). Местная и общая переносимость была превосходной, и ни у одного из 48 участников не наблюдалось никаких нежелательных реакций. Клиническая эффективность была расценена как

очень хорошая у 15 больных из группы ТЛ и у 3 пациентов, получавших только лидокаин ($p = 0,01$).

В рандомизированном двойном слепом исследовании G. Moggian [19] сравнивались суппозитории, содержащие 400 мг трибенозида и 40 мг лидокаина (n = 21), с «частичным плацебо» (суппозитории с лидокаином 40 мг) (n = 20). Срок лечения составил до 10 дней. Параллельно в двойном слепом режиме отдельно изучались суппозитории с ТЛ (n = 13) и суппозитории, содержащие 1% гидрокортизона (n = 13). Все лекарственные средства применялись 2 раза в сутки. У всех участниц (средний возраст — 33 года) геморрой был следствием беременности или родов. Тяжесть как объективных (отделяемое, кровотечения, узлы), так и субъективных (боль, жжение, зуд) проявлений болезни оценивалась по 4-балльной шкале.

Применение ТЛ привело к существенному облегчению как субъективных (среднее снижение по сравнению с исходным значением — 4,62 балла, среднее значение после лечения — 0,24 балла, $p < 0,01$), так и объективных (2,86 и 0,91 балла соответственно, $p < 0,01$) симптомов геморроя. Пациентки, получавшие только лидокаин, отмечали облегчение субъективной симптоматики (5,75 и 3,25 балла соответственно, $p < 0,01$), при этом достоверной динамики объективных симптомов не наблюдалось (3,30 и 1,90 балла соответственно).

Отличия от исходных значений в отношении субъективной и объективной симптоматики для препаратов ТЛ и гидрокортизона были статистически значимыми ($p < 0,001$). Следует обратить внимание на значимое превосходство суппозитория с ТЛ над препаратами на основе кортикостероида по воздействию на субъективные симптомы ($p < 0,01$) (рис. 3). Переносимость ТЛ была расценена как превосходная.

В двойном слепом многоцентровом контролируемом исследовании J. R. Marques и соавт. [17] сравнивали применение ТЛ с монотерапией трибенозидом, с комбинацией 0,1% преднизолона триметилацетата и 5% виоформа либо с сочетанием 0,01% флуоцинолона ацетонида, 5% висмута галлата и 2% лидокаина (все препараты применялись в виде крема либо суппозитория). В целом были изучены данные 462 пациентов обоего пола.

Рис. 1. Общая клиническая эффективность крема, содержащего комбинацию трибенозида и лидокаина, и крема на основе только лидокаина [16, 24].

* Отличие от группы использовавших комбинированный препарат статистически значимо: $p < 0,01$

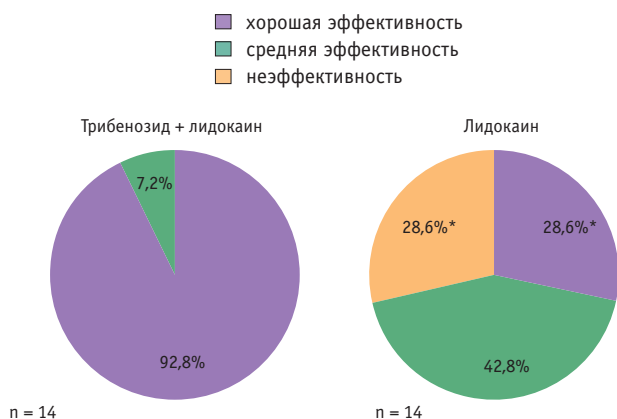
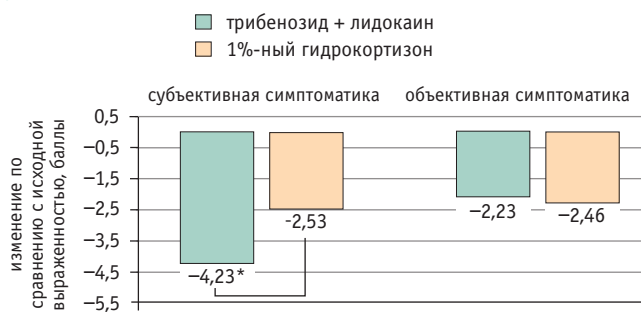


Рис. 2. Предпочтения пациентов при выборе препарата для местного лечения геморроя [16, 24]



Рис. 3. Облегчение симптоматики геморроя при применении комбинации трибенозида и лидокаина и препарата на основе гидрокортизона [16, 19].

* Отличие от группы гидрокортизона статистически значимо: $p < 0,01$



Результаты говорят о схожей эффективности 4 препаратов при оценке по 4-балльной шкале. Однако авторы данного исследования рекомендовали применять именно комбинацию ТЛ, исходя из ее благоприятного профиля безопасности, а также скорости и эффективности действия.

J. Angritman и F. Neumaier [4] проведено простое слепое исследование ТЛ в виде крема (n = 8), 5% трибенозида в виде крема (n = 8), 0,1% преднизолона пивалата + 5% виоформа в виде крема (n = 8) и 0,01% флуоцинолона ацетонида + 2% лидокаина в виде крема (n = 16). Все лекарственные средства применялись на протяжении до 10 дней. Эффективность крема, содержавшего ТЛ, была сравнима с эффективностью контрольных препаратов по улучшению субъективной и объективной симптоматики при превосходной переносимости, поскольку при его применении отсутствовали побочные эффекты, отмечавшиеся у кортикостероидов.

В двойном слепом исследовании I. Verson и J. D. Geiser [6] авторы сравнили ТЛ (n = 147) и преднизолон (n = 142), применявшиеся в виде суппозитория. Пациенты (средний возраст — 43 года) получали лечение раз в сутки в течение 14 дней. В группе ТЛ отмечалась тенденция к более выраженному улучшению со стороны узлов по сравнению с группой преднизолона (у 71,4% и 33,3% больных соответственно). Кроме того, лечебное действие в группе ТЛ развивалось быстрее. Большинство врачей и пациентов расценили эффективность ТЛ как хорошую (59,7% и 62,5% соответственно).

В рандомизированном двойном слепом исследовании A. Holzer [11] проводилось сравнение ТЛ в виде суппозитория (по 400/40 мг 2 раза в сутки) или крема (по 5/2 мг) с препаратами, содержащими гидрокортизон, в виде крема либо суппозитория. 53 пациента (27 мужчин и 26 женщин) получали лечение в течение 21 дня. Статистически значимых различий по итогам терапии между группами не выявлено, но вместе с тем автор отмечает, что применение ТЛ позволяло предотвратить нежелательные явления, сопровождавшие терапию кортикостероидом.

В наблюдательном исследовании R. Vargas Lozano [26] 30 больных (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст — 37 лет) получали ТЛ в суппозиториях 3 раза в сутки в течение 2 недель. Эффективность терапии была расценена как превосходная у 11 и как хорошая у 13 пациентов. Более 80% отметили благоприятные результаты: явное облегчение боли, уменьшение кровоточивости, жжения и зуда. Во всех случаях переносимость препарата была превосходной.

В исследовании A. DaSilva [7] приняли участие 30 больных с геморроем, которые получали комбинированную терапию трибенозидом внутрь (по 200 мг 3 раза в сутки) и кремом, содержащим ТЛ, местно 2 раза в сутки на протяжении 2 недель.

Эффективность терапии была расценена как превосходная на основании уменьшения кровоточивости в 93% случаев. Анальный зуд разрешился у 75%, резь — у 72%, боль — у 57% участников, при этом еще у 8%, 22% и 30% пациентов соответственно выраженность этих симптомов существенно снизилась.

В исследовании L. Zurita-Briceno [27] 30 больных (средний возраст — 46 лет) получали ТЛ в суппозиториях 3 раза в сутки на протяжении 4 недель. Эффективность была превосходной у 15 (50%), хорошей — у 10 (33%), средней — у 4 (13%) и недостаточной — у 1 (3,3%) человека. Отмечалось лишь несколько нежелательных явлений, и во всех случаях их связь с лечением была признана маловероятной.

ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

На данный момент качество доказательных данных, лежащих в основе применяемых методов лечения геморроя ограниченной выраженности, достаточно низкое, а фармакологическое обоснование использования по крайней мере некоторых из этих методов вызывает вопросы [3]. Стандартом терапии являются кортикостероиды, но их применение ограничено неблагоприятным токсикологическим профилем, в том числе в связи с риском системного всасывания. Это может сделать невозможным продолжительное лечение, а также использование у отдельных категорий пациентов, к которым относятся беременные и кормящие женщины, пожилые люди, больные с некоторыми инфекциями (например, с микозом, простым герпесом, локальными вирусными инфекциями, туберкулезом), спортсмены.

Быстрое и всестороннее воздействие ТЛ на различные проявления геморроя играет существенную роль в лечении данного состояния. Эффективность и безопасность ТЛ изучены в целом ряде исследований хорошего качества, в большинстве из которых имелась группа сравнения, где применялись стандартные методы лечения геморроя. В целом комбинация ТЛ превосходила каждый из отдельных компонентов по степени улучшения симптоматики. Эффекты в отношении субъективных симптомов наступали быстро (в течение 10–30 минут после применения комбинации). Более того, в части представленных исследований терапия успешно применялась до 20 дней без развития каких-либо нежелательных явлений, препарат демонстрировал при этом превосходную переносимость. Длительность действия позволяет применять препарат 2 раза в сутки вплоть до разрешения острой симптоматики, после чего можно перейти на однократное применение [21]. Эффективность, наблюдавшаяся при такой небольшой частоте использования, обусловлена длительным фармакологическим эффектом данной комбинации. Во всех имеющихся исследованиях отмечается превосходная переносимость ТЛ, а число нежелательных явлений было ничтожно малым.

Комбинация ТЛ не уступала по своей эффективности препаратам на основе кортикостероидов, являющимся «золотым стандартом» лечения геморроя, а иногда и превосходила их, позволяя добиться более быстрого разрешения жалоб, таких как боль и зуд. Поскольку длительное применение кортикостероидов не рекомендуется, принимая во внимание возможность развития побочных эффектов, ТЛ потенциально

представляет собой эффективное и безопасное альтернативное средство терапии геморроя, позволяющее добиться быстрого улучшения. Следует отметить, что эта комбинация может быть особенно целесообразна для некоторых популяций с высоким риском развития геморроя, применение кортикостероидов в которых противопоказано. В частности, ТЛ можно безопасно применять у беременных женщин после первого триместра беременности (хотя для данной популяции нет рандомизированных исследований) и во время лактации.

Следует признать, что все исследования по изучению ТЛ проводились в 1970-е годы. Однако их дизайн был

достаточно качественным, а общее количество участников превысило 1000.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплен достаточный объем убедительных доказательных данных, которые дают основание рекомендовать комбинированную терапию трибенозидом и лидокаином (Прокто-Гливенол) в качестве эффективного и безопасного метода локального лечения геморроя легкой и средней степени тяжести, позволяющего добиться быстрого улучшения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramowitz L., Sobhani I., Benifla J. L., Vuagnat A., Darai E., Mignon M. et al. Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery // *Dis. Colon. Rectum*. 2002. Vol. 45. N 5. P. 650–655.
2. Alonso-Coello P., Mills E., Heels-Ansdell D., López-Yarto M., Zhou Q., Johanson J. F. et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. N 1. P. 181–188.
3. Altomare D. F., Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. N 17. P. 2343–2349.
4. Angriman J., Neumayer F. Tratamiento de las hemorroides con glucofuranosido crema // *Orientación Médica*. 1972. Vol. 31. P. 353–354.
5. Barkin R. L. The pharmacology of topical analgesics // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125. N 4 (Suppl. 1). P. 57–18.
6. Berson I., Geiser J. D. Utilisation d'un nouveau produit: le proctoglyvenol en pratique proctologique // *Revue Suisse de Médecine (Praxis)*. 1975. Vol. 63. N 1. P. 19–22.
7. DaSilva A. Doença hemorroidaria — tratamento clínico com o tribenosido // *Folha Méd.* 1976. Vol. 73. P. 531–536.
8. Fontana G. Trattamento della sindrome emorroidaria con un derivato glicofuranosidico in crema associato ad un anestetico // *Gazz. Med. Ital.* 1973. Vol. 132. N 12. P. 32–35.
9. Ganz R. A. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. N 6. P. 593–603.
10. Goligher J. C. *Surgery of the anus, rectum and colon*. London: Balliere Tindal, 1980. P. 93–135.
11. Holzer A. Betrachtungen über ano-rektale leidenszustände und ihre behandlung // *Der. Praktische Arzt*. 1976. Vol. 30. P. 662–672.
12. Jaques R. The pharmacological activity of tribenoside // *Pharmacology*. 1977. Vol. 15. N 5. P. 445–460.
13. Johanson J. F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study // *Gastroenterology*. 1990. Vol. 98. N 2. P. 380–386.
14. Kikkawa Y., Takaki S., Matsuda Y., Okabe K., Taniguchi M., Oomachi K. et al. The influence of Tribenoside on expression and deposition of epidermal laminins in HaCaT cells // *Biol. Pharm. Bull.* 2010. Vol. 33. N 2. P. 307–310.
15. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: a coloproctologist's view // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. N 31. P. 9245–9252.
16. Lorenc Z., Gökçe Ö. Tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: an overview of clinical evidence // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20. N 12. P. 2742–2751.
17. Marques J. R., DaSilva J. H., Galizia I., Kerzner A., Netto G. M., Moreira G. O. et al. Ensaio controlado com Procto-Glyvenol no tratamento das hemorroides // *Rev. Bras. De Cirurgia*. 1972. Vol. 62. P. 7–8.
18. Moesgaard F., Nielsen M. L., Hansen J. B., Knudsen J. T. High-fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double blind trial of Vi-Siblin // *Dis. Colon. Rectum*. 1982. Vol. 25. N 5. P. 454–456.
19. Moggian G. Sperimentazione clinica controllata di un derivato glicofuranosidico anti-emorroidario, per uso locale // *Minerva Med.* 1973. Vol. 64. N 5. P. 215–218.
20. Mounsey A. L., Halladay J., Sadiq T. S. Hemorrhoids // *Am. Fam. Physician*. 2011. Vol. 84. N 2. P. 204–210.
21. Procto-Glyvenol SPC. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f446ab1-43b6-499f-ba29-5db1299da16a&t= \(дата обращения — 10.02.2017\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f446ab1-43b6-499f-ba29-5db1299da16a&t= (дата обращения — 10.02.2017)).
22. Quijano C. E., Abalos E. Conservative management of symptomatic and/or complicated haemorrhoids in pregnancy and the puerperium // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 3: CD004077.
23. Riss S., Weiser F. A., Schwameis K., Riss T., Mittlböck M., Steiner G. et al. The prevalence of hemorrhoids in adults // *Int J. Colorectal Dis.* 2012. Vol. 27. N 2. P. 215–220.
24. Rizzi B., Giacomini F., Bandini V. Terapia locale della sindrome emorroidaria con etil-3,5,6-tri-o-benzil-d-glicofuranoside: risultati clinici // *Gazz. Int. Med. Chirur.* 1972. Vol. 77. N 23. P. 1598–1606.
25. Staroselsky A., Nava-Ocampo A. A., Vohra S., Koren G. Hemorrhoids in pregnancy // *Can. Fam. Physician*. 2008. Vol. 54. N 2. P. 189–190.
26. Vargas Lozano R. Tratamiento sintomático en hemorroides con glucofuranosidos topicos // *Medicina (Rev. Mex.)*. 1972. Vol. 52. P. 575–578.
27. Zurita-Briceno L. Tratamiento topico de hemorroides con glucofuranosido // *Medicina (Rev. Mex.)*. 1972. Vol. 52. P. 229–232. ■

Библиографическая ссылка:

Кнорринг Г. Ю. Применение комбинации трибенозида и лидокаина в местном лечении геморроя: обзор клинических исследований // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 63–68.



Оценка параметров операционного стресса после лапароскопических и открытых резекций печени

Д. Н. Панченков¹, Г. Б. Алексанян^{1, 2}, Н. К. Ахматова³, М. Г. Ефанов⁴, Р. Б. Алиханов⁴, Ю. В. Иванов^{1, 2}

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

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, г. Москва

⁴ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: сравнительный анализ параметров операционного стресса при выполнении лапароскопических (ЛРП) и открытых резекций печени (ОРП).

Дизайн: рандомизированное исследование с параллельным распределением.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 кроликов породы шиншилла в эксперименте и 38 пациентов на клиническом этапе. Испытуемых разделили на две группы: основную (ЛРП) и контрольную (ОРП). В каждой группе проводились оперативные вмешательства в объеме «малых» (до 3 сегментов и атипичные) или обширных (гемигепатэктомии) резекций печени.

Забор крови осуществляли перед операцией, а также через 6 часов, 24 часа и на 7-е сутки после нее. Оценивались показатели врожденного иммунитета (фагоцитарная, цитотоксическая и пролиферативная активность лейкоцитов, субпопуляции лейкоцитов, Толл-подобные рецепторы (TLR), белки теплового шока (БТШ), цитокины).

Результаты. В эксперименте показатели фагоцитарной, цитотоксической и пролиферативной активности были выше в группе ОРП.

В клиническом исследовании уровни лейкоцитов и их субпопуляций в обеих группах поэтапно повышались и достигали дооперационных значений на 7-е сутки после операции. Уровни цитокинов и TLR свидетельствовали о большей реактивности при обширных ОРП. Экспрессия БТШ при ОРП была достоверно выше, чем при ЛРП.

Заключение. ЛРП имеют преимущество перед ОРП, что подтверждается лабораторными и клиническими исследованиями врожденного иммунитета. В сравнении с ЛРП лапаротомия при резекции печени у пациентов приводит к большему повышению показателей иммунного ответа, активации эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета.

Ключевые слова: резекция печени, лапароскопия, иммунный ответ, операционный стресс.

Assessment of Surgical Stress Parameters after Laparoscopic and Open Liver Resection

D. N. Panchenkov¹, G. B. Aleksanyan^{1, 2}, N. K. Akhmatova³, M. G. Yefanov⁴, R. B. Alikhanov⁴, Yu. V. Ivanov^{1, 2}

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

² Federal Clinical Research Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Russian Federal Medical and Biological Agency, Moscow

³ I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

⁴ Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

Study Objective: Comparative analysis of surgical stress parameters after laparoscopic liver resection (LLR) and open liver resection (OLR).

Study Design: This was a randomized parallel-group study.

Materials and Methods: Forty chinchilla rabbits were operated on in the experimental stage, and 38 patients underwent surgery in the clinical stage. These animals and patients were divided into groups of those who had laparoscopic surgery (main groups) and those who had open surgery (control groups). In each group, minor (segmental [up to three segments] or atypical) or major (hemihpatectomy) liver resection was performed.

Blood samples were collected before surgery, at 6 and 24 hours post-surgery, and on day 7 post-surgery. The following parameters of innate immunity were evaluated: phagocytic, cytotoxic, and proliferative activity of WBC, WBC subpopulations, Toll-like receptors (TLR), heat shock proteins (HSP), and cytokines.

Study Results: In the experimental stage, phagocytic, cytotoxic, and proliferative activity was higher in the OLR group.

In the clinical stage, both groups showed a gradual increase in WBC and WBC subpopulations up to their pre-surgery levels on day 7 after surgery. Cytokines and TLR levels suggested higher reactivity following major OLR. Expression of HSP was significantly higher after OLR than after LLR.

Conclusion: LLR has certain advantages over OLR as confirmed by laboratory and clinical measurements of innate immunity. Compared to LLR, open liver resection causes a more marked increase in parameters of immune response and a more significant activation of innate and acquired immunity effectors.

Keywords: liver resection, laparoscopy, immune response, surgical stress.

С конца 90-х годов прошлого века лапароскопическая хирургия является методом выбора при большинстве вмешательств в хирургии печени, число которых возрастает ежегодно. Результаты последних исследований позволяют предположить, что для лапароскопических операций на

печени нет технических ограничений. На Второй международной согласительной конференции по лапароскопическим резекциям печени (ЛРП) (Япония, 2014) экспертным советом сформулированы рекомендации по дальнейшему развитию минимально инвазивной хирургии печени. На основании

Алексанян Гаяне Бабкеновна — научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; врач-хирург хирургического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 115682, г. Москва, Ореховый бул., д. 28. E-mail: gayane.aleksanyan@gmail.com (Окончание на с. 70.)



проведенных исследований сделаны выводы в отношении предоперационных обследований, контроля кровотечения, методов диссекции, анатомических подходов и применяемого оборудования, а также структуры обучения специалистов. Согласно заключению, проведение «малых» ЛРП вошло в мировую стандартную практику. Обширные ЛРП все еще относятся к инновационным методам в стадии разработки, однако рекомендовано продолжать их поэтапное внедрение [26].

Применение лапароскопии в гепатобилиарной хирургии ограничивается не только анатомическими особенностями, богатой васкуляризацией, высокой стоимостью оборудования, но и тяжелыми инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде [1, 2, 5–10]. Имунные реакции после хирургического вмешательства могут иметь решающее значение в патогенезе послеоперационных осложнений и для потенциальной долгосрочной выживаемости. Иммунологический статус является достоверным показателем выраженности операционного стресса при сравнении резекций печени, выполняемых лапароскопическим и традиционным открытым доступом [3, 4, 11–25].

Цель исследования: проведение сравнительного анализа параметров операционного стресса при выполнении открытых резекций печени (ОРП) и ЛРП различного объема в эксперименте и клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на экспериментальной базе (виварий) Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова Минздрава России, отделения хирургии печени и поджелудочной железы Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы и хирургического отделения Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России в период 2012–2015 гг.

Критерий включения: пациенты с образованиями печени от 3 до 8 см в диаметре. Критерии исключения: невозможность дать письменное информированное согласие; образования печени более 8 см в диаметре; наличие внепеченочных метастазов, исключая резектабельные метастазы в легких и надпочечниках; радикально неизлечимое заболевание.

Исследование имело экспериментальную и клиническую составляющую. В экспериментальной части объектами изучения были 40 кроликов, на клиническом этапе обследовали 38 пациентов с различными очаговыми патологиями печени (доброкачественной и злокачественной природы). На каждом этапе оценивали две группы: *основную* (ЛРП) и *контрольную* (ОРП). Выполняли резекции печени малого объема (до 3 сегментов и атипичные), а также обширные резекции (гемигепатэктомии).

Экспериментальное исследование включало кроликов породы шиншилла обоих полов весом до 3 кг.

В предоперационном периоде выполнялся забор крови из вены ушной раковины по 5 мл в гепаринизированные и негепаринизированные стерильные пробирки для сравнения показателей иммунологического статуса. Забор крови производили путем венесекции.

Оперативное вмешательство выполняли под общей анестезией, зафиксировав животное на операционном столе. В контрольной группе после подготовки операционного поля в положении на спине делали косой разрез передней брюшной стенки по срединной линии, затем параллельно правой реберной дуге и выполняли резекцию левой доли печени или гемигепатэктомии. Гемостаз осуществлялся при помощи биполярной коагуляции. После извлечения резецированного фрагмента послеоперационная рана ушивалась послойно.

В основной группе производили лапароскопические резекции левой доли печени при использовании трех операционных троакаров по стандартной методике с созданием пневмоперитонеума, при этом для рассечения паренхимы применяли пятимиллиметровый инструмент LigaSure (Covidien Medtronic, США). После извлечения резецированного фрагмента послеоперационные раны ушивались послойно.

Заключительный этап состоял из трехкратных последовательных заборов крови (по вышеприведенной методике) через 4–6 часов, 24 часа и на 7-е сутки после вмешательства соответственно в гепаринизированные и негепаринизированные стерильные пробирки с последующей лабораторной диагностикой.

Клиническая часть исследования заключалась в сравнительной оценке параметров операционного стресса у пациентов, перенесших резекции печени открытым и лапароскопическим доступом, по схеме, ранее отработанной в эксперименте.

Пациентам с образованиями, удовлетворявшими критерии включения, в условиях стационара и после осуществления необходимого объема обследований проводили хирургическое лечение. Оперативные вмешательства выполнялись под общей анестезией. Выбор оперативного доступа к печени был продиктован локализацией и характером патологического процесса, а также объемом предполагаемого оперативного вмешательства. Применялись преимущественно трансабдоминальные оперативные доступы. Основные моменты операции: перевязка сосудов удаляемой части паренхимы в воротах печени; перевязка печеночных вен в кавальных воротах печени; рассечение печени по междолевым щелям, ограничивающим резецируемую часть; окончательное выделение и удаление резецируемой части печени и закрытие ее раневой поверхности.

Забор крови выполняли по ранее отработанной методике в предоперационный период, через 6 часов, 24 часа

Алиханов Руслан Богданович — к. м. н., заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: r.alikhanov@mknc.ru

Ахматова Нелли Кимовна — д. м. н., заведующая лабораторией механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. E-mail: anelly@mail.ru

Ефанов Михаил Германович — д. м. н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Иванов Юрий Викторович — д. м. н., профессор, заведующий хирургическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; профессор кафедры эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 115682, г. Москва, Ореховый бул., д. 28. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Панченков Дмитрий Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: dpanchenkov@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 69.)

и на 7-е сутки после вмешательства в гепаринизированные и негепаринизированные стерильные пробирки с последующей лабораторной диагностикой.

Методы исследования

На **экспериментальном этапе** оценивались показатели цитотоксической, пролиферативной и фагоцитарной активности (врожденного иммунитета).

При определении *фагоцитарной активности* мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (МЛПК) кроликов микробную культуру *Streptococcus pneumoniae* серотипа 14 убивали нагреванием и окрашивали флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ). Цельную кровь смешивали с бактериями в соотношении 1 : 1, инкубировали 20 минут при 37 °С, отмывали центрифугированием (250 г, 10 минут) в среде RPMI-1640 («НПП "ПанЭко"», Россия). Затем определяли поглотительную способность макрофагов на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, Inc., США). Гейт (окно) клеточной популяции устанавливали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали 10 000 клеток в гейте.

Для оценки *пролиферативной активности* МЛПК кроликов был использован морфологический метод — реакция бласттрансформации лимфоцитов традиционным способом. Суспензию МЛПК в обогащенной среде RPMI-1640 (с 10%-ной фетальной сывороткой) вносили в 96-луночные планшеты в количестве 10×10^3 клеток на лунку и инкубировали в течение 3 суток в стандартных условиях культивирования. По окончании 72-часовой инкубации часть клеточной суспензии собирали в пробирки, осаждали центрифугированием (200 г, 10 минут), отмывали 10%-ной уксусной кислотой и снова центрифугировали. Осадок ресуспендировали в 20 мкл метанола и переносили на предметные стекла. Препараты высушивали и окрашивали по Романовскому. Учет результатов проводили в световом микроскопе JENAMED2 (Carl Zeiss Jena, ФРГ) путем подсчета процента бластных клеток при просмотривании 300–500 клеток. Итог выражали индексом стимуляции, представляющим собой отношение процента бластных клеток в стимулированной митогеном и исследуемыми препаратами культуре лимфоцитов к проценту спонтанных бластных форм в контрольной культуре без добавления митогена.

Для выявления *цитотоксической активности* МЛПК использовали тест восстановления 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ), в основе которого лежит способность живых клеток превращать растворимый желтый бромид МТТ в нерастворимые пурпурно-синие внутриклеточные кристаллы МТТ-формаза. Цитотоксическую активность МЛПК определяли на линии опухолевых клеток K562. Опухолевые клетки (3×10^4 в 1 мл) инкубировали в культуральной среде с МЛПК в соотношениях 1 : 10, 1 : 5 и 1 : 2 в плоскодонных 96-луночных микропланшетах 18 часов при 37 °С и 4% CO₂. Затем в лунки добавляли 20 мкл рабочего раствора витального красителя МТТ (Honeywell Fluka, США) в концентрации 5 мг/мл. После 3–4-часовой инкубации в CO₂-инкубаторе планшеты центрифугировали при 200 г (5 минут), удаляли супернатант и в лунки добавляли по 150 мкл диметилсульфоксида (Serva, ФРГ). По оптической плотности при длине волны 540 нм, измерявшейся на мультискане MS (LabSystems, Израиль), рассчитывали процент лизиса опухолевых клеток (процент цитотоксичности):

$$\text{ЦИ (\%)} = [1 - (\text{ОПЭ} + \text{М} - \text{ОПЭ}) / \text{ОПМ}] \times 100,$$

где ОПЭ + М — оптическая плотность в опытных сериях,
ОПЭ — оптическая плотность в лунках с эффекторами,
ОПМ — оптическая плотность в лунках с мишенями.

На **клиническом этапе** определяли общее содержание лейкоцитов и субпопуляций лимфоцитов, Толл-подобных рецепторов (TLR). Цитокиновый профиль оценивали по содержанию про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1b, IL-2, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерферона гамма (ИНФ-γ), IL-12p70, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17a, IL-22.

При оценке содержания *субпопуляций лимфоцитов* (изучении иммунофенотипа лейкоцитов) экспрессию поверхностных маркеров мононуклеаров определяли при помощи моноклональных антител против соответствующих антигенов. Клетки отмывали холодным фосфатно-солевым буфером (ФСБ) с 1%-ной эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) и окрашивали антителами, меченными ФИТЦ и фикоэритрином (PE), согласно инструкции производителя. Отмывали 2 раза холодным ФСБ с 1%-ной ЭТС. Клетки фиксировали ФСБ, содержащим 1% параформальдегида. Результаты учитывали на проточном цитометре FACSCalibur (BD Biosciences, США) с аргон-ионным лазерным (488 нм) и дискриминационным (585/42 нм, FL2) фильтрами мощностью 15 мВт каждый. На мононуклеарных лейкоцитах исследовали уровни экспрессии дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD20, NK1.1; активационных антигенов CD25, HLA-DR. Данные изучали после выделения логического гейта клеточной популяции в dot/plot-распределении клеток по их линейному переднему и боковому светорассеянию. При учете результатов анализировали минимум 10 000 событий в гейте.

Оценку *экспрессии TLR* на МЛПК осуществляли методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител против соответствующих антигенов. Клетки отмывали холодным ФСБ с 1%-ной фетальной телячьей сывороткой (ФТС), окрашивали ФИТЦ- и PE-меченными антителами согласно инструкции производителя, а затем дважды отмывали холодным ФСБ с 1%-ной ФТС. Результаты учитывали на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, Inc., США). На МЛПК исследовали, в частности, уровни экспрессии TLR2, TLR4, TLR9. Гейт популяции клеток устанавливали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали 5000 клеток в гейте.

Содержание *цитокинов* оценивали в сыворотке/плазме крови больных при помощи тест-системы FlowCytomixHumanTh1/Th2 14 plex (Bender MedSystems, Австралия), используя шарики, сенсibilизированные моноклональными антителами к цитокинам (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИНФ-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, ФНО-α). Определение уровня цитокинов проводили согласно инструкции производителя с применением проточного цитометра Cytomics FC 500.

Уровень *белков теплового шока* (БТШ) устанавливали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (HSP79 high sensitivity ELISA kit) в диапазоне детектируемых концентраций от 1 до 13 пкг/мл согласно инструкции производителя (Enzo Life Sciences (ELS) AG, Швейцария).

Статистическую значимость определяли при помощи t-критерия Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первыми были проанализированы результаты экспериментального исследования. При изучении фагоцитарной активности МЛПК кроликов в отношении *S. aureus* сравнение показателей нейтрофилов и моноцитов выявило достоверно больший эффект стрессирующего воздействия в группе ОРП (в обоих случаях $p < 0,05$) (рис. 1).

Сравнение показателей цитотоксической активности МЛПК кроликов против линии клеток K562 при соотношении мишень/эффектор 1 : 10 до и после операции показало ее падение в послеоперационном периоде в группе ОРП. При ЛРП снижение цитотоксической активности было достоверно менее выраженным ($p < 0,05$) (рис. 2).

Пролиферативная активность оценивалась как спонтанная, так и индуцированная фитогемагглютинином. Можно отметить высокие показатели спонтанной активности и сниженные уровни индуцированной активности после оперативного вмешательства в обеих группах (в обоих случаях $p < 0,05$) (рис. 3).

Рис. 1. Динамика фагоцитарной активности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови кроликов в отношении *S. aureus* при открытых (А) и лапароскопических (Б) резекциях печени, %.

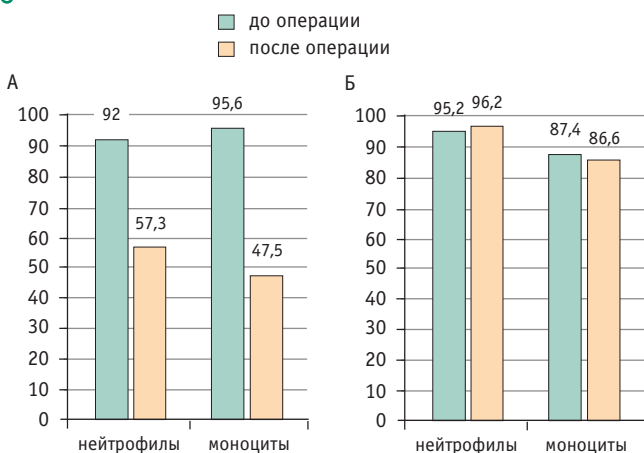
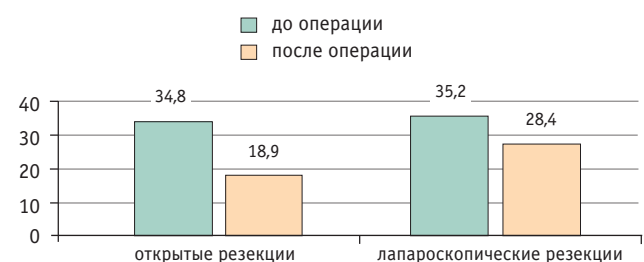


Рис. 2. Динамика цитотоксической активности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови кроликов против линии клеток K562 при открытых и лапароскопических резекциях печени, %.



На клиническом этапе выявлен достоверно больший ($p < 0,05$) прирост показателей лейкоцитов в послеоперационном периоде в группе ОРП (с $4,6 \pm 1,6$ до $9,1 \pm 4,4 \times 10^9$) в сравнении с группой ЛРП (с $4,8 \pm 1,5$ до $7,8 \pm 4,7 \times 10^9$). Этот результат обусловлен большим приростом послеоперационных результатов при обширных резекциях, тогда как вмешательства «малого» объема демонстрировали лучшие значения в группе ЛРП ($> 30\%$).

При сравнении данных по популяциям лейкоцитов наиболее информативными проявили себя показатели CD4 и CD8. В контрольной группе изменения в послеоперационном периоде характеризовались большим проявлением операционного стресса, чем в группе ЛРП. Динамика изменений отражена в таблицах 1–3.

TLR в ответ на инфекцию обеспечивают передачу сигналов, необходимых для активации адаптерного белка MyD88

Рис. 3. Динамика спонтанной и индуцированной пролиферативной активности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови кроликов при открытых (А) и лапароскопических (Б) резекциях печени, %.



Таблица 1

Показатели лейкоцитов и субпопуляций при открытых и лапароскопических резекциях печени большого и малого объема через 6 часов после вмешательства, клеток/мл

Показатели	Операции большого объема		Операции малого объема	
	открытые	лапароскопические	открытые	лапароскопические
LYM	1011	1710	803	1356
CD3	1081	886	998	653
CD4	666	744	705	598
CD8	327	436	358	334
NK	186	366	206	211
CD20	214	353	257	223
HLA-DR	81	39	87	43
CD25	97	36	105	59
CD4/CD8	1,88	1,68	1,96	1,79

и транскрипционных факторов (NF-κB), запускающих транскрипцию генов ключевых эффекторов врожденного иммунитета. Эти сигнальные пути осуществляют первичное распознавание патогена, важное для управления процессом развития неспецифической резистентности и адаптивного иммунитета. По результатам тестов, проведенных в ходе определения экспрессии TLR на клетках крови (гранулоцитах), через 6 часов после операции в контрольной группе отмечено повышение уровней TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8, в то время как показатели TLR5 и TLR9 снизились. На 7-е сутки все показатели, кроме TLR2, были ниже дооперационных значений. В группе ЛРП через 6 часов после оперативного вмешательства также наблюдалось увеличение ряда показателей, выявлен высокий уровень TLR4, играющего немаловажную роль в реализации врожденного иммунитета и участвующего в активации

цитокинов. На 7-е сутки в основной группе уровни TLR8, TLR9 превысили данные контрольной группы, значения остальных рецепторов снизились ($p < 0,05$) (рис. 4).

Уровни БТШ в сыворотке крови при ОРП в динамике показали статистически значимый ($p < 0,05$) прирост ($58,8 \pm 1,4$ — $124,6 \pm 9,1$ — $217,5 \pm 8,3$ — $115,9 \pm 11,4$ нг/мл) в сравнении с группой ЛРП ($59,0 \pm 2,6$ — $93,9 \pm 7,0$ — $128,1 \pm 3,5$ — $83,9 \pm 5,9$ нг/мл), изменения в которой демонстрировали меньшую реактивность. При сравнении обширных и «малых» резекций выявлено преимущество последних в группе с лапароскопическим доступом. В случае обширных вмешательств приоритет также имела основная группа с ЛРП, но результаты были более сопоставимы с контролем.

Уровни практически всех цитокинов у больных как до операции, так и после нее были достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). ЛРП имела преимущества над традиционными (лапаротомия) операциями, однако дисперсия показателей не имела статистической значимости. Как видно из графиков, обширные резекции демонстрировали больший разброс данных в сравнении с «малыми» вмешательствами (рис. 5).

Согласно экспериментальным данным, фагоцитарная активность сохранилась практически неизменной в основной группе и снизилась в послеоперационном периоде в группе контроля. Цитотоксическая активность мононуклеарных

Таблица 2

Показатели лейкоцитов и субпопуляций при открытых и лапароскопических резекциях печени большого и малого объема через 24 часа после вмешательства, клеток/мл

Показатели	Операции большого объема		Операции малого объема	
	открытые	лапароскопические	открытые	лапароскопические
LYM	1722	1708	1564	1466
CD3	1157	1312	1329	906
CD4	774	771	847	815
CD8	384	489	378	478
NK	212	350	211	223
CD20	158	359	170	246
HLA-DR	88	43	88	44
CD25	77	69	85	62
CD4/CD8	2,30	1,60	2,24	1,70

Таблица 3

Показатели лейкоцитов и субпопуляций при открытых и лапароскопических резекциях печени большого и малого объема на 7-е сутки после вмешательства, клеток/мл

Показатели	Операции большого объема		Операции малого объема	
	открытые	лапароскопические	открытые	лапароскопические
LYM	2530	3798	2058	2187
CD3	1936	2846	2008	1965
CD4	1219	2075	1316	790
CD8	566	648	581	469
NK	276	193	272	206
CD20	149	441	161	209
HLA-DR	96	86	95	78
CD25	134	231	140	98
CD4/CD8	2,33	2,73	2,27	1,68

Рис. 4. Динамика уровней Толл-подобных рецепторов при открытых и лапароскопических резекциях печени до и после операции, клеток/мл

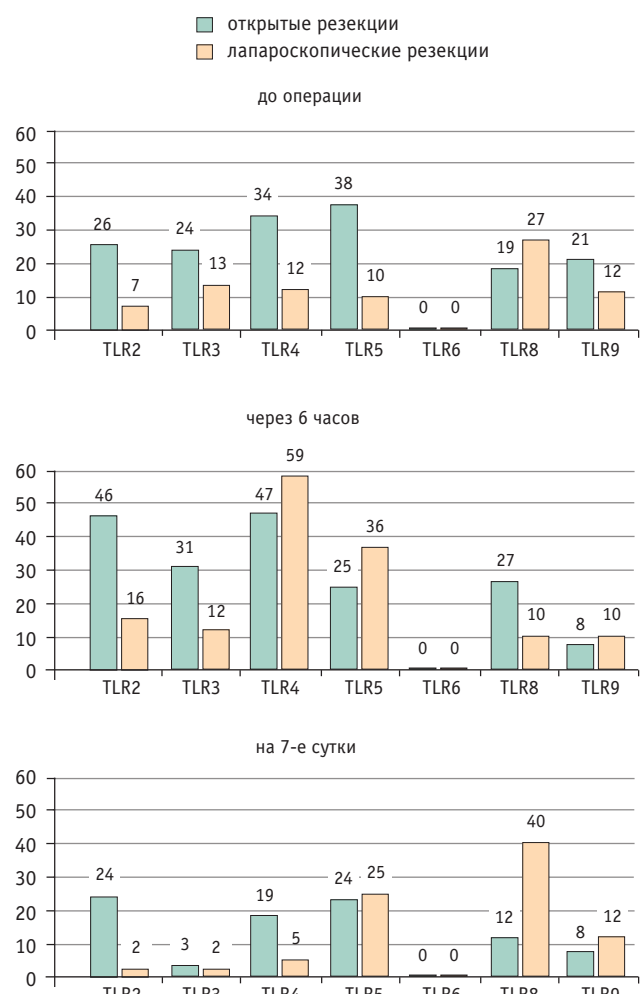
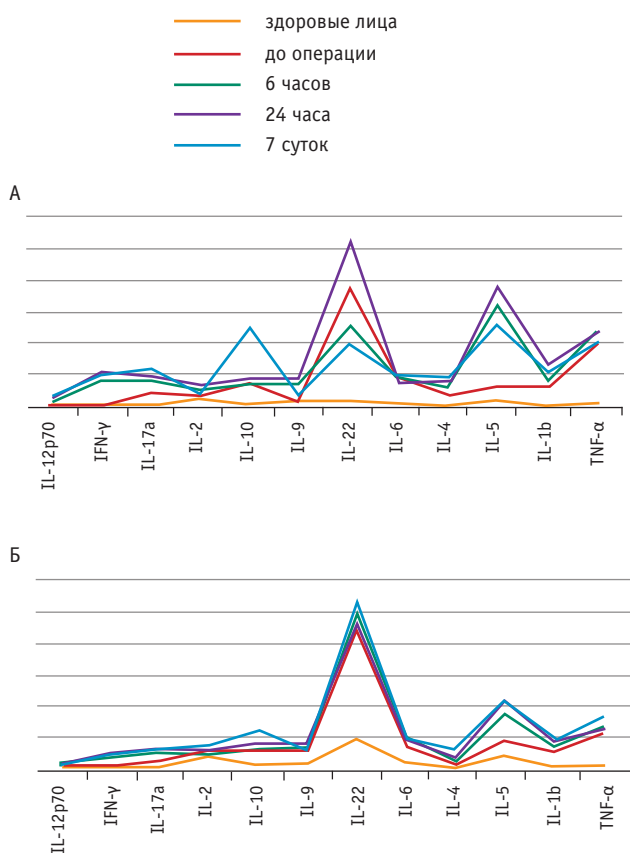


Рис. 5. Динамика уровней цитокинов при открытых и лапароскопических резекциях печени большого (А) и малого (Б) объема



лейкоцитов снизилась по отношению к НК-чувствительной линии K562 эритробластного лейкоза в контрольной группе более чем на 45%, тогда как в основной группе снижение составило около 20%. Эти данные косвенно демонстрируют уменьшение противовирусного и противоопухолевого потенциала НК-клеток. При сравнении пролиферативной активности мононуклеарных лейкоцитов отмечены усиление спонтанной пролиферации и уменьшение пролиферации, индуцированной фитогемагглютинином, в обеих группах, что обусловлено стрессирующим воздействием. Это означает, что лейкоциты не могут адекватно реагировать на дополнительную стимуляцию ввиду истощения их скрытых резервов.

На клиническом этапе исследования при сравнении резекций печени с лапаротомическим и лапароскопическим доступом показатели не отражали столь значимых различий. Можно отметить, что уровни лимфоцитов в ближайшем послеоперационном периоде имели небольшую разницу, спустя 6 часов после операции отмечалось снижение показателей гранулоцитов в обеих группах, однако через сутки после вмешательства показатели возвращались к дооперационным числам. Выявлено статистически значимое преобладание уровня моноцитов в контрольной группе исследования. Учитывая тот факт, что моноциты характеризуются выраженной фагоцитарной функцией и осуществляют противоопухолевый, противовирусный, противомикробный иммунитет, а также активируют цитотоксины, интерлейкин (IL-1), ФНО, ИНФ, можно предположить большой стрессирующий эффект лапаротомии в сравнении с лапароскопическим доступом.

В нашем исследовании определялись повышенные уровни экспрессии TLR в контрольной группе в сравнении

с группой ЛРП, что указывало на наличие инфекционных агентов и распознавание липополисахаридов грамотрицательных бактерий. TLR распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны, которые экспрессируются на инфекционных агентах, и опосредуют продукцию цитокинов, необходимых для выработки эффективного иммунитета. Таким образом, можно предположить что развитие послеоперационных инфекционных осложнений, вызванных бактериальной инфекцией, превалировало в группе ОРП.

По результатам клинических исследований уровни практически всех цитокинов (за исключением IL-4 и IL-12) у больных как до операции, так и после нее были статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. Уровень IL-4 в послеоперационном периоде постепенно повышался и на 7-е сутки наблюдения достигал максимального значения. Показатель IL-22 (или Т-клеточного индуцированного фактора) также поэтапно повышался, данный интерлейкин играет важную роль в аутоиммунных и онкозаболеваниях. Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что уровни всех цитокинов — Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 — у больных были повышены уже до операции в результате физического стресса, обусловленного наличием опухолевого процесса, инфекции или сопутствующей патологии, что свидетельствует о наличии воспаления, связанного с активацией эффекторов иммунной системы. Оперативное вмешательство более интенсивно индуцировало повышение уровней данных цитокинов, обуславливая дисбаланс системы цитокинов хелперных клеток, который может приводить к функциональным и органическим нарушениям через индукцию «цитокинового шторма» и усугублять состояние пациентов.

Уровни БТШ в нашем исследовании были достоверно повышены в группе с ОРП в сравнении с ЛРП. Следует отметить, что дооперационные показатели пациентов также значительно отличались от нормативных (19,9–25,7 нг/мл в норме и 57,8–60,0 нг/мл у больных). Наблюдался статистически значимый прирост показателей в точках забора через 6 часов, 24 часа после операции, при этом средние значения в контрольной группе на всех этапах превышали соответствующие значения лапароскопической группы. На 7-е сутки показатели несколько снижались. Высокие уровни БТШ в клетке наблюдают после воздействия различных стрессирующих факторов: при инфекциях, воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов при ультрафиолетовом облучении, голодании, гипоксии. Внеклеточные и связанные с плазматической мембраной БТШ, и особенно Hsp70, участвуют в связывании и презентации антигенов. Так как повышение экспрессии БТШ наблюдают как ответ на стресс, рост их уровня позволяет рассматривать белки как один из факторов эндогенной защиты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопические резекции печени имеют преимущество перед открытыми резекциями печени, что подтверждается лабораторными и клиническими исследованиями врожденного иммунитета. В сравнении с лапароскопией лапаротомия при резекции печени у пациентов приводит к большему повышению показателей иммунного ответа, активации эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета.

При выполнении «малых» резекций печени выраженность операционного стресса в группе лапароскопических операций была достоверно ниже, чем при открытых вмешательствах. В случаях обширных резекций печени отмечена меньшая зависимость выраженности операционного стресса

от выбора оперативного доступа. Повсеместное применение лапароскопии в хирургии печени требует проведения

дальнейших рандомизированных и ретроспективных анализов экспертных центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов Р. Б., Израиллов Р. Е., Цвиркун В. В., Хатьков И. Е. Лапароскопические анатомические резекции печени: анализ результатов и перспективы // *Анналы хирург. гепатологии*. 2014. № 3. С. 21–26.
2. Ахматова Н. К., Киселевский М. В. Врожденный иммунитет против опухолевый и противoinфекционный. М.: Практическая медицина, 2008. 254 с.
3. Белоцкий С. М. Эффект хирургии на фагоцитарную систему больных // *Хирургия*. 1985. № 2. С. 92–94.
4. Бударев В. Н. Влияние операционной травмы при холецистэктомии на течение раннего послеоперационного периода: Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2010. 119 с.
5. Вишневецкий В. А., Кубышкин В. А., Чжао А. В., Икрамов Р. З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: Медицина, 2008. 155 с.
6. Гальперин Э. И., Караголюян С. Р., Мочалов А. М. Опыт анатомических и атипичных резекций печени // *Хирургия*. 1987. № 7. С. 52–62.
7. Джантуханова С. В. Лапароскопические резекции печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 138 с.
8. Кудрявцев П. В. Топографо-анатомическое обоснование возможности выполнения видеоэндоскопических резекций печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 136 с.
9. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005. 312 с.
10. Патютко Ю. И., Пылев А. Л., Сагайдак И. В., Котельников А. Г. Расширенные резекции печени при злокачественных опухолях // *Хирургия*. 2009. № 2. С. 16–21.
11. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // *Анналы хирург. гепатологии*. 1998. № 2. С. 100–110.
12. Capussotti L., Polastri R. Operative risks of major hepatic resections // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45. N 19. P. 184–190.
13. Allard M. A., Cunha A. S., Gayet B., Adam R. et al.; Colorectal Liver Metastases-French Study Group. Early and long-term oncological outcomes after laparoscopic resection for colorectal liver metastases: a propensity score-based analysis // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 262. N 5. P. 794–802.
14. Burpee S. E., Kurian M., Murakame Y., Benevides S. et al. The metabolic and immune response to laparoscopic versus open liver resection // *Surg. Endosc.* 2002. Vol.16. N 6. P. 899–904.
15. Cheung T. T., Poon R. T., Yuen W. K., Chok K. S. et al. Long-term survival analysis of pure laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience // *Ann. Surg.* 2013. Vol. 257. N 3. P. 506–511.
16. Coelho F. F., Kruger J. A., Fonseca G. M., Araújo R. L. et al. Laparoscopic liver resection: Experience based guidelines // *World J. Gastrointest. Surg.* 2016. Vol. 8. N 1. P. 5–26.
17. Dokmak S., Raut V., Aussilhou B., Ftériche F. S. et al. Laparoscopic left lateral resection is the gold standard for benign liver lesions: a case-control study // *HPB (Oxford)*. 2014. Vol.16. N 2. P. 183–187.
18. Doughtie C. A., Egger M. E., Cannon R. M., Martin R. C. et al. Laparoscopic hepatectomy is a safe and effective approach for resecting large colorectal liver metastases // *Am. Surg.* 2013. Vol. 79. N 6. P. 566–571.
19. Edwin B., Nordin A., Kazaryan A. M. Laparoscopic liver surgery: new frontiers // *Scand. J. Surg.* 2011. Vol. 100. N 1. P. 54–65.
20. Fretland A. A., Sokolov A., Postriganova N., Kazaryan A. M. et al. Inflammatory response after laparoscopic versus open resection of colorectal liver metastases: data from the Oslo-CoMet Trial // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94. N 42: e1786.
21. Karanika S., Karantanos T., Theodoropoulos G. E. Immune response after laparoscopic colectomy for cancer: a review // *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*. 2013. Vol. 1. N 2. P. 85–94.
22. Mala T., Edwin B., Gladhaug I., Fosse E. et al. A comparative study of the short-term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases // *Surg. Endosc.* 2002. Vol. 16. N 7. P. 1059–1063.
23. Tsimogiannis K. E., Tellis C. C., Tselepis A. D., Pappas-Gogos G. K. et al. Toll-like receptors in the inflammatory response during open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer // *Surg. Endosc.* 2012. Vol. 26. N 2. P. 330–336.
24. Van Dam R. M., Wong-Lun-Hing E. M., van Breukelen G. J., Stoot J. H. et al.; ORANGE II Study Group. Open versus laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy within an enhanced recovery ERAS® programme (ORANGE II-trial): study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2012. Vol. 13. P. 54.
25. Veenhof A. A., Vlug M. S., van der Pas M. H., Sietses C. et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fasttrack or standard perioperative care: a randomized trial // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. N 2. P. 216–221.
26. Wakabayashi G., Cherqui D., Geller D. A., Buell J. F. et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 261. N 4. P. 619–629. **D**

Библиографическая ссылка:

Панченков Д. Н., Алексанян Г. Б., Ахматова Н. К., Ефанов М. Г. и др. Оценка параметров операционного стресса после лапароскопических и открытых резекций печени // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 69–75.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЩФ	— щелочная фосфатаза
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	Эхо-КГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	AUC	— area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	HLA	— human leukocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	Ig	— иммуноглобулин
ЧДД	— частота дыхательных движений	IL	— интерлейкин
ЧСС	— частота сердечных сокращений	NK	— натуральные киллеры

I научно-практический семинар «FAST TRACK хирургия: оптимальный периоперационный период с позиций доказательной медицины»

15 октября 2016 года в Нижнем Новгороде состоялся I научно-практический семинар «FAST TRACK хирургия: оптимальный периоперационный период с позиций доказательной медицины».

Организаторами семинара стали:

- междисциплинарное научное хирургическое общество «ФАСТ ТРАК»;
- кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации врачей ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России;
- кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ;
- некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП», г. Москва.

Поддержку мероприятию оказали министерство здравоохранения Нижегородской области и Российское общество хирургов.

В работе семинара приняли участие более 130 врачей из Нижнего Новгорода, области и близлежащих регионов: хирурги, анестезиологи-реаниматологи, клинические фармакологи, гастроэнтерологи, организаторы здравоохранения.

Программа FAST TRACK в хирургии (в русскоязычной литературе — Программа ускоренного выздоровления, ПУВ) включает два главных положения: мультидисциплинарный (командный) подход и использование методов лечения, эффективность которых подтверждена исследованиями, выполненными в соответствии с принципами доказательной медицины. Именно эти составляющие позволяют минимизировать стрессовую реакцию организма на хирургическую агрессию и оптимизировать результаты лечения больных.



Доклад модератора семинара проф. И. Н. Пасечника

В странах Западной Европы и США плановая хирургическая помощь оказывается по канонам FAST TRACK. В Российской Федерации новая концепция делает первые, но достаточно уверенные шаги, в ведущих хирургических клиниках получены позитивные результаты. Ни один хирургический и анестезиолого-реанимационный форум не обходится без обсуждения этой проблемы. Семинар, посвященный FAST TRACK

хирургии, в Нижнем Новгороде стал пилотным проектом по ознакомлению с новыми подходами к лечению хирургических больных в регионах.

Проведение семинара подразумевало новый формат — присутствие врачей различных специальностей, курирующих хирургических больных. Это принципиально важно, так как приходится сталкиваться с ситуациями, когда специалисты различного профиля обсуждают одну и ту же проблему, не достигая консенсуса, а семинары с участием разных специалистов позволяют выработать единую точку зрения мультидисциплинарной команды. Акцент сделан на периоперационном периоде плановых оперативных вмешательств, однако основные положения ПУВ применимы и для экстренной хирургии.

Модераторами семинара выступили:

- Пасечник Игорь Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ;
- Панченков Дмитрий Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России;
- Губайдуллин Ренат Рамилевич, д. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Семинар включал лекции и дискуссию по основным разделам ПУВ. Во вводной лекции И. Н. Пасечник рассказал о появлении ПУВ за рубежом, ее основных компонентах и преимуществах внедрения в клиническую практику. Создание ПУВ было обусловлено возникновением объективных предпосылок, прежде всего становлением доказательной медицины. Внедрение мультидисциплинарного подхода дает возможность преодолеть дискретность в лечении хирургических пациентов и полноценно задействовать поликлинический этап в виде как реабилитации, так и реабилитации после выписки из стационара. Сокращение длительности госпитализации за счет уменьшения числа осложнений сопровождается снижением финансовых затрат. Использование современных лекарственных средств — десфлурана (препарат Супран) и сугаммадекса (препарат Брайдан) — позволяет оптимизировать анестезиологическое обеспечение, а эндовидеохирургические методики приводят к уменьшению стрессовой реакции на оперативное вмешательство. Благодаря ранней реабилитации пациент быстрее возвращается к обычному для него образу жизни.

Д. Н. Панченков остановился на организационных аспектах работы лечебных учреждений в рамках концепции ускоренного выздоровления. Он подробно рассказал, как внедрить ПУВ в конкретной хирургической клинике, описав особенности работы с персоналом и проинформировав

о преимуществах программы, ведении электронной истории болезни, спектре применяемых методик.

Нутритивная поддержка нашла отражение в докладе И. Н. Пасечника. Согласно ПУВ для коррекции нарушений питания необходимо полноценно использовать поликлинический этап. Диагностика нутритивной недостаточности осуществляется в ходе консультации хирургом и анестезиологом-реаниматологом; во время обследования назначается дополнительное пероральное питание.

Темой следующего доклада на семинаре явилась периоперационная профилактика инфекционных осложнений (И. Н. Пасечник). Снижение распространенности инфекций области хирургического вмешательства может быть достигнуто только при комплексном подходе. Назначения перед операцией антибактериальных препаратов недостаточно, большое значение имеют сокращение времени пребывания больных в стационаре перед операцией, коррекция уровня гликемии и сопутствующей патологии. Во время операции необходимо использовать специальные разрезаемые пленки и поддерживать нормотермию. В послеоперационном периоде нужна ранняя активизация. На всех этапах особое внимание должно уделяться работе с персоналом по соблюдению антиинфекционных мероприятий.

Полноценная защита от хирургического стресса была описана в лекции Р. Р. Губайдуллина. В ходе выступления подчеркивалась важность использования короткодействующих управляемых ингаляционных анестетиков (десфлуран). Было указано, что стандартом проведения общей анестезии является мониторинг основных показателей жизнедеятельности организма больного. Большую значимость как для хирурга, так и для анестезиолога представляет, в частности, показатель нейромышечной проводимости. Применение мышечного релаксанта рокурония и препарата для реверсии нервно-мышечного блока сугаммадекса позволяет оптимизировать анестезиологическое пособие, сократить время пребывания больного в операционной и уменьшить число осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевым звеном операционного этапа ПУВ является минимизация хирургической агрессии. Эта тема была развита Д. Н. Панченковым, в выступлении которого нашли отражение как аппаратный компонент (использование эндовидеохирургии, роботизированных методик), так и роль исполнителей. Обсуждены вопросы подготовки кадров. Подчеркнуто, что ведение хирургических больных невозможно без фармакологической составляющей (парнапарин натрия, фосфокреатин, железа карбоксимальтозат).

Об особенностях современной инфузионной терапии рассказал Р. Р. Губайдуллин. Оптимальным подходом были названы целеориентированная инфузионная терапия на основе малоинвазивных методов контроля гемодинамики и использование сбалансированных полиэлектролитных растворов (Плазма-Лит).

И. Н. Пасечник представил современное состояние проблемы профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств. Этот компонент ПУВ особенно важен, так как его реализация позволяет уменьшить число потенциальных жизнеугрожающих осложнений. В большинстве стационаров имеются приказы о профилактике тромботических осложнений, что позволяет легко имплементировать их в ПУВ. Наиболее востребованными препаратами для их предупреждения являются низкомолекулярные гепарины. К преимуществам бемипарина натрия (Цибора) следует отнести максимальное соотношение анти-Ха/антитромбиновой активности, которое проявляется низким уровнем геморрагических осложнений.

Профилактике послеоперационной тошноты и рвоты посвящалась следующая лекция, в которой Д. Н. Панченков подробно осветил состояние проблемы, сделав акцент на мультимодальном подходе.

В заключительном сообщении, посвященном послеоперационному обезболиванию, И. Н. Пасечник подчеркнул, что данная проблема во всем мире далека от своего решения. По мнению ведущих специалистов в этой области, оптимальной является концепция мультимодального превентивного обезболивания с минимальным применением опиоидов. Чаще всего для профилактики и устранения болевого синдрома используются лекарственные средства из группы НПВС, например декскетопрофен (Дексалгин). В качестве компонента послеоперационного обезболивания перспективно назначение неопиоидного анальгетика центрального действия нефопама (препарат Акупан). К преимуществам нефопама следует отнести и то, что он способствует уменьшению послеоперационного озноба.

По окончании лекционной программы модераторы подвели итоги лекционного дня и дискуссий. Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации врачей ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России д. м. н., профессор Г. А. Бояринов подчеркнул, что внедрение ПУВ в регионах имеет большую важность, так как эта программа позволяет оптимизировать лечение хирургических больных, основываясь на мультидисциплинарном подходе.

В рамках семинара работала выставка фармацевтических компаний, компаний-производителей и дистрибьюторов специализированного медицинского оборудования, представители которых ознакомили врачей с новейшими разработками. Среди них были генеральный партнер семинара — компания MSD, главный партнер — компания Baxter и партнер мероприятия — компания «Альфа Вассерманн». На выставке был представлен также научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру».

По окончании семинара все его участники получили именные сертификаты с указанием количества прослушанных лекционных часов.

Региональные мероприятия, подобные проведенному семинару, — оптимальные площадки для обмена опытом практикующих специалистов, дискуссий и последипломного образования врачей. В 2017 году такие мероприятия запланированы в шести городах России. ■



Дискуссия как инструмент получения новых знаний в кругу единомышленников

Оргкомитет семинаров FAST TRACK
www.fts.rusmg.ru

