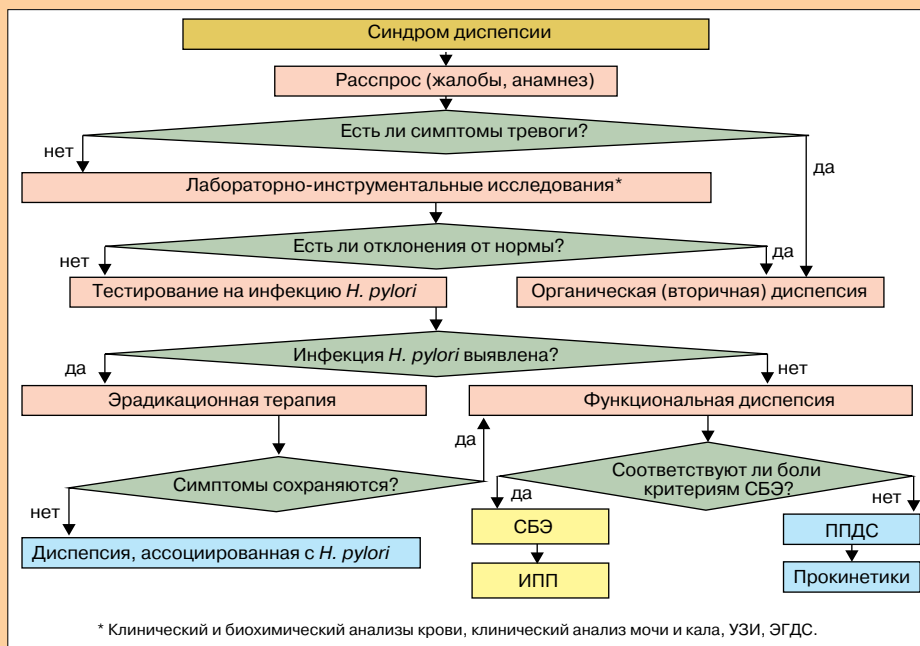




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией.
Пояснения на С.50–61

Algorithm of functional dyspepsia management. P. 50–61

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайтах
www.gastro-j.ru,
www.m-vesti.ru

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Исполнительный директор проекта

Пискунов Г.Г. Москва, Россия
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Баранская Е.К. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Блом Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга

Буверов А.О. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный
медицинский университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

Лемешко З.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Логинов А.Ф. Москва, Россия
Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Полужктова Е.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шифрин О.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Production Manager

Piskunov G.G. Moscow, Russia
Ltd. House Publishing «M-Vesti»

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Baranskaya Ye.K. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Buyeverov A.O. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirov

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Lemeshko Z.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Loginov A.F. Moscow, Russia
National Medical and Surgical Center
named after N.I. Pirogov

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malferteiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke
University

Mammayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovsky Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Poluektova Ye.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenkova V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Лекции и обзоры

<i>Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, А.С. Трухманов, И.В. Маев, В.Т. Ивашкин</i> Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.).....	4
<i>М.А. Морозова, Г.Е. Рупчев, А.А. Алексеев, А.Г. Бениашвили, М.В. Маевская, Е.А. Полуэктова, О.З. Охлобыстина, В.Т. Ивашкин</i> Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника	12
<i>З.А. Лемешко</i> Лучевые методы исследования в гастроэнтерологии	23

Оригинальные исследования

<i>В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук</i> Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	29
--	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, В.О. Кайбышева</i> Новое в изучении инфекции <i>Helicobacter pylori</i> и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016).....	35
<i>Ю.В. Евсютина</i> Эффективность эзомеразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	44

Клинические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, А.С. Трухманов, И.М. Картавенко, В.А. Киприанис, О.З. Охлобыстина</i> Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии.....	50
--	----

Гепатология

<i>Н.Л. Денисов, В.Б. Гриневич, Е.В. Чернецова, Ю.А. Кравчук, К.В. Ивашкин</i> Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением	62
<i>А.И. Долгушина, Е.Р. Олевская, А.Н. Тарасов, М.С. Казакова, А.Ю. Маркина</i> Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг.....	72

Клинический разбор

<i>О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова, А.В. Недоступ, Н.А. Новикова, Е.А. Коган, Ю.В. Лернер, Л.В. Козловская, В.В. Рамеев, Н.А. Мухин</i> Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики	79
--	----

Новости колопроктологии

<i>Ю.А. Шелыгин, М.А. Тарасов, М.А. Сухина, И.В. Зароднюк, Е.Г. Рыбаков</i> Прокальцитонин и С-реактивный белок – ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов.....	93
<i>П.В. Царьков, Д.Р. Маркарьян, В.М. Нековаль</i> Эффективность комбинированного лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста	101

 Lectures and reviews

<i>D.N. Andreyev, A.V. Zaborovskiy, A.S. Trukhmanov, I.V. Mayev, V.T. Ivashkin</i> Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review)	4
<i>M.A. Morozova, G.Ye. Rupchev, A.A. Alekseyev, A.G. Beniashvili, M.V. Mayevskaya, Ye.A. Poluektova, O.Z. Okhlobystina, V.T. Ivashkin</i> Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome	12
<i>Z.A. Lemeshko</i> Radiological diagnostic methods in gastroenterology	23

 Original investigation

<i>V.I. Simanenko, S.V. Tikhonov, N.B. Lischuk</i> Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease	29
---	----

 National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>A.A. Sheptulin, T.L. Lapina, V.O. Kaybysheva</i> Update on Helicobacter pylori infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016)	35
<i>Yu.V. Yevsyutina</i> Efficacy of esomeprazole at treatment of patients with gastroesophageal reflux disease.....	44

 Clinical guidelines

<i>V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina, A.S. Trukhmanov, I.M. Kartavenko, V.A. Kiprianis, O.Z. Okhlobystina</i> Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association	50
--	----

 Hepatology

<i>N.L. Denisov, V.B. Grinevich, Ye.V. Chernetsova, Yu.A. Kravchuk, K.V. Ivashkin</i> The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity.....	62
<i>A.I. Dolgushina, Ye.R. Olevskaya, A.N. Tarasov, M.S. Kazakova, A. Yu. Markina</i> Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006–2015	72

 Clinical analysis

<i>O.V. Blagova, D. Kh. Aynedinova, A.V. Nedostup, N.A. Novikova, Ye.A. Kogan, Yu.V. Lerner, L.V. Kozlovskaya, V.V. Rameyev, N.A. Mukhin</i> Lethal necrotizing granulomatous vasculitis after bariatric surgery and bilateral mammoplasty	79
--	----

 News of coloproctology

<i>Yu.A. Shelygin, M.A. Tarasov, M.A. Sukhina, I.V. Zarodnyuk, Ye.G. Rybakov</i> Procalcitonin and C-reactive protein – early predictors of low colorectal anastomotic leakage.....	93
<i>P.V. Tsarkov, D.R. Markaryan, V.M. Nekoval</i> Efficacy of combined colorectal cancer treatment in senile patients	101

Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.)

Д.Н. Андреев¹, А.В. Заборовский¹, А.С. Трухманов²,
И.В. Маев¹, В.Т. Ивашкин²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review)

D.N. Andreyev¹, A.V. Zaborovsky¹, A.S. Trukhmanov², I.V. Mayev¹, V.T. Ivashkin²

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² The State Education Institution of Higher Professional Training «The First Sechenov Moscow State Medical University» under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Отразить современные представления о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ), а также проанализировать основные клинически релевантные изменения, внесенные в Римские критерии IV пересмотра (2016 г.) по сравнению с предшествующей редакцией.

Основные положения. Согласно новой дефиниции, предложенной экспертным советом Римского консенсуса IV пересмотра, ФЗ ЖКТ — это нарушение взаимодействия головного мозга и ЖКТ. Предложено исключить термин «функциональный». В обновленную классификацию ФЗ ЖКТ добавлены новые нозологические единицы с известным кауза-

Aim of review. To present the modern concept of functional gastrointestinal diseases (FGID) and to analyze the basic clinically relevant changes made in Rome IV criteria (2016) in comparison to the previous edition.

Summary. According to the due definition that was proposed by the Rome IV advisory council, FGID are the brain-gut axis interaction disorders. It was proposed to exclude the term «functional» from the definition. The new nosological entities with known causative factor (opioid-induced gastrointestinal hyperalgesia, opioid-induced constipation, cannabinoid induced hyperemesis syndrome), hypersensitive reflux syndrome, nausea and vomiting syndrome (that encompasses previously separate nosological forms: chronic idiopathic nausea

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Andreyev Dmitry N. — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya Str., 20, bld. 1.

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, the head of the Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry»

Поступила: 05.10.2016 / Received: 05.10.2016

тивным фактором (опиоидиндуцированная гастроинтестинальная гипералгезия, опиоидиндуцированный запор, каннабиноидиндуцированный рвотный синдром), гиперсенситивный рефлюксный синдром, синдром тошноты и рвоты (объединяет ранее выделявшиеся нозологии — хроническую идиопатическую тошноту и функциональную рвоту). В новой редакции Римских критериев конкретизирована тактика ведения пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, а также уточнены критерии диагностики функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника.

Заключение. В обновленных Римских критериях произведена ревизия классификации ФЗ ЖКТ и уточнены диагностические критерии ряда нозологий.

Ключевые слова: Римские критерии IV пересмотра, функциональные заболевания, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, алгоритм.

Для цитирования: Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):4-11
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11

Введение

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) — наиболее актуальная сфера современной гастроэнтерологии и область пересечения интересов практической и фундаментальной медицины. Данная тенденция обусловлена высокой распространенностью ФЗ ЖКТ в общемировой популяции, достигающей 15–25% взрослого населения развитых стран, а также недостаточностью данных о всех патогенетических звеньях, лежащих в основе развития этой патологии [1–3].

ФЗ ЖКТ не представляют непосредственной угрозы для жизни пациента, однако в значительной мере снижают качество его жизни [1, 4, 5]. Этот аспект приобретает особую актуальность в связи с тем, что ФЗ ЖКТ чаще развиваются у людей работоспособного возраста. «Яркость» восприятия болевого синдрома, частое рецидивирование симптомов и нередко меняющийся паттерн симптоматики приводят к значительному снижению работоспособности, обуславливая экономические потери, связанные с оформлением листков нетрудоспособности и снижением эффективности труда [6]. В системе здравоохранения увеличиваются прямые и косвенные экономические издержки в связи с необходимостью проведения диагностических мероприятий для исключения органической патологии [7, 8]. Такая характеристика ФЗ ЖКТ дает осно-

and functional vomiting) were added to the new version of the classification. In the new edition of Rome criteria the management approach to patients with sphincter of Oddi dysfunction is specified, along with diagnostic criteria of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

Conclusion. The classification of FGID is revised in updated Rome criteria, diagnostic features of several nosological entities were specified.

Key words: the Rome IV criteria, functional disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, algorithm.

For citation: Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):4-11 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11

вание отнести их в класс социально значимых заболеваний.

С целью систематизации накопленных данных и разработки алгоритмов диагностики ФЗ ЖКТ и лечения больных с этой патологией более 20 лет тому назад была создана экспертная группа по ее изучению, результатом деятельности которой явилось создание первых консенсусных рекомендаций, получивших название «Римские критерии». За это время дефиниция ФЗ ЖКТ, принципы их классификации и лечебно-диагностическая тактика эволюционировали с учетом новых данных как фундаментальной, так и клинической медицины. Актуализацию поступающей информации проводят с позиций доказательной медицины с учетом результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов. Последний пересмотр Римских критериев был произведен в 2016 г. [9]. В настоящей статье рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе ФЗ ЖКТ, а также проведен анализ основных клинических релевантных изменений в *Римские критерии IV пересмотра* (РК IV) по сравнению с предшествующей редакцией.

Современные представления о генезе ФЗ ЖКТ

К моменту пересмотра предшествующей редакции Римских критериев накопилось большое количество новых данных о патофизиологических



Рис. 1. Биопсихосоциальная модель генеза ФЭ ЖКТ [12].

Fig. 1. Biopsychosocial model of FGID [12].

механизмах ФЭ ЖКТ. В последние десятилетия изучение этих заболеваний в значительной мере проводили с позиций нейрогастроэнтерологии — науки, позволяющей проанализировать особенности нейральной регуляции деятельности органов ЖКТ [10]. Благодаря исследованиям в этой области стали более глубокими наши знания о роли *центральной нервной системы* (ЦНС) и периферической нервной системы в функционировании, регуляции моторики органов ЖКТ и инициации ноцицептивных сигналов [11, 12]. Впервые в РК IV Комитет экспертов акцентировал внимание на том, что ФЭ ЖКТ — это группа расстройств, характеризующихся нарушением взаимодействия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг—ЖКТ») [9]. По сути в этой характеристике отражена новая дефиниция ФЭ ЖКТ, предложенная экспертным советом обновленного Римского консенсуса.

Как и прежде, в качестве базовой концепции развития ФЭ ЖКТ рассматривается биопсихосоциальная модель, основанная на предположении о мультифакториальности генеза ФЭ ЖКТ (рис. 1) [12, 13]. В детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать большое влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к развитию ФЭ ЖКТ, включая нарушения моторики и сенситивности, альтерацию локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты [8, 12, 14, 15]. Именно в рамках этой модели формирования ФЭ ЖКТ центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг — ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях.

При ФЭ ЖКТ нередко прослеживается связь между манифестацией симптоматики и психологической дезадаптацией [16, 17]. У пациентов этой группы в анамнезе чаще отмечаются элементы физического и сексуального насилия в детском и подростковом возрасте [17]. Предполагают, что под влиянием стрессовых ситуаций и психических травм могут возникать эмоциональные реакции, проявляющиеся вегетативно-соматической симптоматикой [16, 18]. У больных с ФЭ ЖКТ часто определяется высокий уровень невротизации, тревожности, депрессивных состояний, ипохондрических реакций, «соматовегетативных расстройств» [19]. Тревога наблюдается примерно у 50% пациентов с ФЭ ЖКТ [20]. Известно, что тревога индуцируется стрессовым ответом, опосредованным в первую очередь через высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса. Такой стрессовый ответ приводит к физиологическим изменениям, включая нарушения моторики ЖКТ. Помимо этого, кортикотропин-рилизинг-гормон может влиять на центральную обработку ноцицептивных сигналов, участвуя в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности [21, 22].

Нарушения гастроинтестинальной моторики при ФЭ ЖКТ способствуют развитию таких симптомов, как тошнота, рвота, диарея, недержание кала, абдоминальная боль и многих других. У здоровых лиц, как и у пациентов с ФЭ ЖКТ, сильная эмоциональная реакция и экзогенный стресс могут приводить к нарушениям моторики через ось «головной мозг — ЖКТ» [12]. Однако у пациентов с ФЭ ЖКТ стрессорные факторы оказывают значительно более выраженное влияние на моторику ЖКТ, чем у здоровых [23]. В то же время моторные нарушения лишь частично коррелируют с клинической симптоматикой и их возникновением нельзя в полной мере объяснить

развитие хронической и рецидивирующей абдоминальной боли.

Согласно современным представлениям, развитие болевого синдрома у пациентов с ФЗ ЖКТ детерминировано феноменом висцеральной гиперчувствительности [24–26]. У пациентов отмечаются снижение порога болевой чувствительности и повышение чувствительности полых органов

к различным стимулам [12, 24]. Этот феномен базируется на нарушениях механизма передачи болевого импульса от органов ЖКТ в ЦНС (увеличение частоты передаваемых сигналов, амплификация нормального сигнала при прохождении через спинной мозг, амплификация сигнала в головном мозге) [27, 28]. Причины формирования висцеральной гиперчувствительности

Классификация ФЗ ЖКТ, предложенная Римским консенсусом IV пересмотра (2016 г.)

Расстройства функции пищевода
A1. Функциональная загрудинная боль пищеводного происхождения A2. Функциональная изжога A3. Гиперсенситивный рефлюксный синдром A4. Ком в пищеводе (<i>Globus</i>) A5. Функциональная дисфагия
Гастродуоденальные расстройства
B1. Функциональная диспепсия B1a. Постпрандиальный дистресс-синдром B1b. Синдром эпигастральной боли B2. Расстройства, сопровождающиеся отрыжкой B2a. Аэрофагия B2b. Чрезмерная неспецифическая отрыжка B3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой B3a. Хронический синдром тошноты и рвоты B3b. Синдром циклической рвоты B3c. Каннабиноидиндуцированный рвотный синдром B4. Синдром руминации у взрослых
Расстройства функции кишечника
C1. Синдром раздраженного кишечника C2. Функциональный запор C3. Функциональная диарея C4. Функциональное вздутие живота C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство C6. Опиоидиндуцированный запор
Расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью
D1. Болевой абдоминальный синдром центрального генеза D2. Опиоидиндуцированная гастроинтестинальная гипералгезия
Расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди
E1. Билиарная боль E1a. Функциональные расстройства желчного пузыря E1b. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди E2. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди
Аноректальные расстройства
F1. Недержание кала F2. Функциональная аноректальная боль F2a. Синдром мышцы, поднимающей задний проход F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль F2c. Прокталгия <i>fugax</i> F3. Функциональные расстройства дефекации F3a. Неадекватная пропульсия при дефекации F3 b. Диссинергическая дефекация
Детские функциональные желудочно-кишечные расстройства: новорожденные
G1. Срыгивание G2. Синдром руминации G3. Синдром циклической рвоты G4. Колики G5. Функциональная диарея G6. Дисхезия G7. Функциональный запор

Продолжение таблицы на с. 8

Детские функциональные желудочно-кишечные расстройства: дети и подростки
N1. Функциональные расстройства, проявляющиеся тошнотой и рвотой
N1a. Синдром циклической рвоты
N1b. Функциональная тошнота и функциональная рвота
N1b1. Функциональная тошнота
N1b2. Функциональная рвота
N1c. Синдром руминации
N1d. Аэрофагия
N2. Функциональные расстройства, проявляющиеся абдоминальной болью
N2a. Функциональная диспепсия
N2a1. Постпрандиальный дистресс-синдром
N2a2. Синдром эпигастральной боли
N2b. Синдром раздраженного кишечника
N2c. Абдоминальная мигрень
N2d. Функциональная абдоминальная боль
N3. Функциональные расстройства дефекации
N3a. Функциональный запор
N3b. Несдерживаемое недержание кала

у пациентов с ФЗ ЖКТ продолжают изучать. Согласно наиболее распространенной гипотезе, данный патофизиологический механизм индуцируется цепочкой событий, связанных с повышением проницаемости слизистой оболочки и активацией ряда иммунокомпетентных клеток [29, 30]. Проникновение интралюминальных агентов в подслизистый слой ассоциируется с активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности [31, 32]. Помимо этого, определенную роль в развитии висцеральной гиперчувствительности могут играть генетические факторы (полиморфизмы генов *GNB3*, *TRPV1*, *SCN10A*), однако, по-видимому, это характерно лишь для части популяции пациентов с ФЗ ЖКТ [28, 33–35].

В последнее время большое внимание в генезе ФЗ ЖКТ уделяют кишечной микробиоте. Предложена концепция существования оси «микробиота ЖКТ–головной мозг», согласно которой количественные и качественные сдвиги микробиоты ЖКТ рассматривают в качестве возможного иницирующего фактора в развитии симптоматики заболевания [36]. В недавно проведенных молекулярно-генетических исследованиях кишечной микробиоты установлено, что у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) ее состав отличается от такового у лиц контрольной группы и зависит от превалирующего симптома [37, 38]. Такие изменения кишечной микрофлоры могут привести к повышенной пролиферации отдельных видов микроорганизмов, обладающих газопroduцирующими свойствами, что в свою очередь может способствовать развитию симптоматики заболевания [25, 39]. Эти данные косвенно подтверждаются умеренно выраженным терапевтическим эффектом пробиотиков, а также успешностью схем терапии СРК, в кото-

рые включены антибиотики (рифаксимин), однако к настоящему времени их доказательная база недостаточна [40].

Основные изменения, внесенные в Римские критерии IV пересмотра

Обновленная классификация ФЗ ЖКТ, предложенная в РК IV, содержит 33 нозологические единицы, описанные для взрослых пациентов, и 20 расстройств, наблюдающихся в педиатрической практике (см. таблицу) [12]. В основу выделения нозологической единицы положена анатомическая локализация конкретных симптомов заболевания.

В новом пересмотре Римских критериев предложено избегать неоправданного использования термина «функциональный» и убрать его, где это возможно, из нозологической рубрикации. Безусловно, за десятилетия использования этого термина он прочно интегрировался в нозологическую систему и не может быть упразднен за короткий период. Экспертный совет Римского консенсуса предложил новую дефиницию этой группы заболеваний – «расстройства взаимодействия головного мозга и ЖКТ» [9, 12]. Термин «синдром функциональной абдоминальной боли» старой классификации ФЗ ЖКТ предложено заменить термином «болевого абдоминальный синдром центрального генеза» как более корректно отражающий патогенез рассматриваемого состояния. В то же время экспертным советом сохранены термины «функциональная диарея» и «функциональная изжога», позволяющие легко отличать указанные явления от состояний со схожей симптоматикой, но известной этиологией.

В обновленную классификацию ФЗ ЖКТ включены новые нозологические единицы с известным каузативным фактором (употребление наркотических веществ): опиоидиндуцированная гастроинтестинальная гипералгезия, опиоидиндуцированный запор, каннабиноидиндуциро-

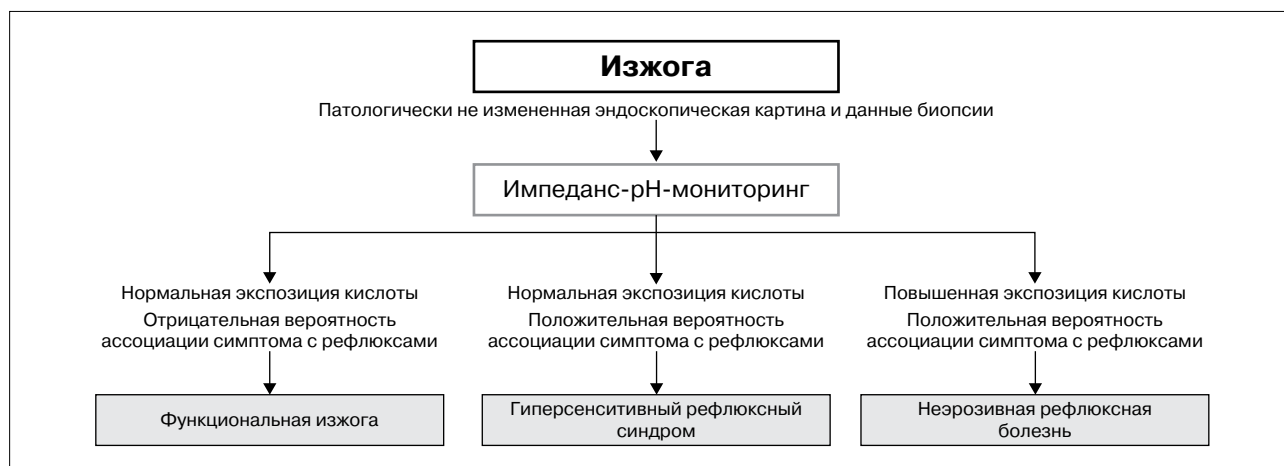


Рис. 2. Классификация пациентов с изжогой без эндоскопических признаков эзофагита.

Fig. 2. Classification of patients with heartburn without endoscopic signs of esophagitis.

ванный рвотный синдром [12]. Безусловно, это не истинная функциональная патология, так как известен этиологический фактор указанных состояний (наркотическое вещество). Однако включение этих нозологий в обновленную классификацию было обусловлено тем, что они соответствуют новой дефиниции ФЗ ЖКТ как расстройств, характеризующихся альтерацией взаимодействия головного мозга и ЖКТ.

В раздел «расстройства функции пищевода» включена новая нозологическая единица — «гиперсенситивный рефлюксный синдром». В РК III диагноз «функциональная изжога» предполагал наличие у пациента симптома изжоги в отсутствие доказательств органической патологии — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Однако проведенные к настоящему времени исследования с применением импеданс-рН-мониторинга в различных популяциях пациентов с изжогой наглядно продемонстрировали, что существует группа лиц, у которых отмечается значимая ассоциация этого симптома с кислыми и некислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты. В этом случае речь идет о «гиперсенситивном рефлюксном синдроме» (рис. 2) [41–44].

Экспертным советом Римского консенсуса IV пересмотра в обновленную классификацию ФЗ ЖКТ внесена новая нозологическая единица — «синдром тошноты и рвоты». Этот диагноз объединяет ранее выделявшиеся заболевания — хроническую идиопатическую тошноту и функциональную рвоту. Данные изменения продиктованы частым сочетанием упомянутых выше заболеваний в рутинной практике, а также единством терапевтических подходов к купированию обоих состояний [45].

Небольшие изменения коснулись диагностических критериев функциональной диспепсии. Перед каждым из основных симптомов, характерных для данного заболевания (чувство переполне-

ния в подложечной области, раннее насыщение, эпигастральная боль и жжение), был добавлен термин «беспокоящий», отражающий существенное влияние данной симптоматики на качество жизни пациента. Помимо этого, сделано уточнение, что симптомы, характерные для постпрандиального дистресс-синдрома, всегда возникают после приема пищи, тогда как при синдроме эпигастральной боли болевой абдоминальный синдром и чувство жжения в эпигастрии могут появляться и исчезать после приема пищи, а также возникать натощак [45, 46].

В РК IV был произведен пересмотр тактики ведения пациентов с дисфункцией сфинктера Одди. У лиц без признаков билиарной обструкции признано необязательным проведение манометрии, эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) и эндоскопической папиллосфинктеротомии. Таким пациентам рекомендовано проводить симптоматическое лечение. В случае умеренной функциональной билиарной обструкции необходимо проведение манометрии и ЭРПХГ для решения вопроса о целесообразности выполнения папиллосфинктеротомии [47]. Это отчасти обусловлено повышением риска развития рецидивирующего холангита вследствие частого «выключения» у таких больных запирающей функции сфинктера Одди и рефлюкса дуоденального содержимого в общий желчный проток.

Экспертным советом Римского консенсуса IV пересмотра внесены изменения в диагностические критерии СРК. Согласно РК III у пациентов, у которых отмечались длительные периоды, когда форма кала оставалась неизменной, диагностировали неклассифицируемую форму СРК. В РК IV предложено при определении подтипа СРК учитывать только эпизоды изменения формы кала (неоформленный/водянистый или твердый/фрагментированный) [48]. Таким образом, группа лиц с неклассифицируемой формой СРК долж-

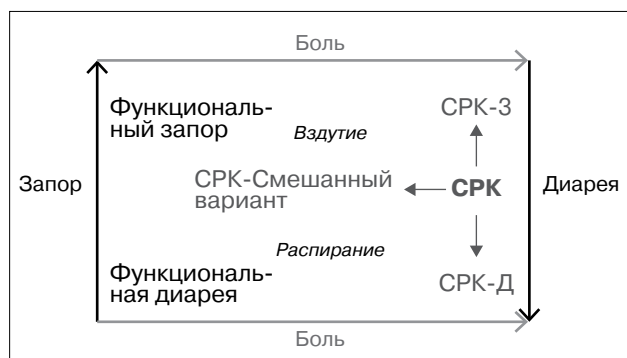


Рис. 3. ФЗ кишечника: единый континуум с возможной трансформацией одного заболевания в другое [48].

Fig. 3. Functional bowel disorders: uniform continuum with possible mutual transformation of diseases.

на существенно уменьшиться, что позволит более индивидуализированно подходить к выбору фармакотерапии заболевания [12].

Помимо этого, из диагностических критериев СРК был исключен термин «дискомфорт». В РК III под термином «дискомфорт» подразумевали менее «яркую» симптоматику по сравнению с обозначаемой термином «абдоминальная боль». Однако его практическая интерпретация широко варьировала в зависимости от уровня медицинской грамотности и межкультуральных особенностей населения [49]. В связи с этим в РК IV в качестве ключевого диагностического критерия СРК в совокупности с изменением консистенции кала и кратности дефекации было оставлено толь-

ко определение «абдоминальная боль». В новой дефиниции СРК в редакции РК IV пересмотрена также частота появления абдоминальной боли (ранее она составляла 3 дня в месяц, теперь — 1 раз в неделю в течение последних 3 мес) [48].

Отдельно следует отметить, что в соответствии с современными представлениями основные виды ФЗ кишечника (СРК, функциональный запор, функциональная диарея) представляют собой единый континуум с возможной трансформацией одного ФЗ кишечника в другое в зависимости от особенностей симптоматики у конкретного больного (рис. 3) [48]. В связи с этим практикующий врач должен проводить динамическую оценку жалоб пациента с последующей корректировкой схемы лечения в зависимости от преобладающих симптомов.

Заклучение

Римский консенсус IV пересмотра предлагает новую дефиницию ФЗ ЖКТ с исключением термина «функциональный». В настоящий момент ФЗ ЖКТ рассматривают как нарушения взаимодействия головного мозга и ЖКТ. Основанием для таких изменений послужили результаты многочисленных исследований в области нейрогастроэнтерологии. В новой редакции Римских критериев, помимо конкретизации классификации ФЗ ЖКТ, уточнена тактика ведения пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, а также модернизированы критерии диагностики функциональной диспепсии и СРК.

Список литературы/References

1. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / Edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. 10th ed. 2015.
2. Oshima T., Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. J Neurogastroenterol Motil 2015;21(3):320-9.
3. Lewis M.L., Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. J Pediatr 2016 May 4. pii: S0022-3476(16)30056-7. [Epub ahead of print].
4. Varni J.W., Bendo C.B., Nurko S., Shulman R.J., Self M.M., Franciosi J.P., Saps M., Pohl J.F. Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Gastrointestinal Symptoms Module Testing Study Consortium. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. J Pediatr 2015;166(1):85-90.
5. Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Benninga M.A. Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. BMC Gastroenterol 2014;14:150.
6. Talley N.J. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. Neurogastroenterol Motil 2008 May;20 (Suppl 1):121-9.
7. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2014;40(9):1023-34.
8. Kovacic K. Current concepts in functional gastrointestinal disorders. Curr Opin Pediatr 2015;27(5):619-24.
9. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology 2016;150(6):1257-61.
10. Gaman A., Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. Neuromodulation 2008;11:249-59.
11. Pasricha P.J. Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. Gastroenterology 2011;140:1126-8.
12. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262-79.
13. Engel G.L. The clinical application of the biopsychosocial model. Am J Psychiatr 1980;137:535-44.
14. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D., Bradley L.A., Francisconi C., Drossman D.A., Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006;130:1447-58.
15. Saito Y.A., Mitra N., Mayer E.A. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2010;138:1276-85.
16. Chen T.S., Lee Y.C., Chang F.Y., Wu H.C., Lee S.D. Psychosocial distress is associated with abnormal gastric myoelectrical activity in patients with functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 2006 Jul;41(7):791-6.
17. Дмитриева В.А., Одицова В.В. Энтеральная нерв-

- ная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. Мед альманах 2011; 1:166-9. [Dmitriyeva V.A., Odintsova V.V. Enteral nervous system and psychosomatic aspects of gastrointestinal diseases. Med almanakh 2011; 1:166-9].
18. Drossman D.A. Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. Psychosomatic Med 1998; 60(3):258-67.
 19. Drossman D.A., Creed F.H., Fava G.A. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. Gastroenterol Int 1995; 8:47-90.
 20. Schurman J.V., Danda C.E., Friesen C.A., Hyman P.E., Simon S.D., Cocjin J.T. Variations in psychological profile among children with recurrent abdominal pain. J Clin Psychol Med Settings 2008;15:241-51.
 21. Rosen J.M., Cocjin J.T., Schurman J.V., Colombo J.M., Friesen C.A. Visceral hypersensitivity and electromechanical dysfunction as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2014;5(3):122-38.
 22. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. J Gastroenterol 2007;42(Suppl. 17):48-51.
 23. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2012;367:1626-35.
 24. Mayer E.A., Gebhart G.F. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994;107:271-93.
 25. Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. World J Gastroenterol 2014;20(10):2456-69.
 26. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. М.; 2015 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment. M.; 2015].
 27. Vanheel H., Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10(3):142-9.
 28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 4:15-22. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. The modern concept on pathophysiological bases of functional dyspepsia syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 4:15-22].
 29. Piche T. Tight junctions and IBS-the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? Neurogastroenterol Motil 2014;26:296-302.
 30. Matricon J., Meleine M., Gelot A., Piche T., Dapoigny M., Muller E., Ardid D. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:1009-31.
 31. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:163-73.
 32. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека 2014; 18:7-13. [Samsonov A.A., Andreyev D. N., Dicheva D.T. Irritable bowel syndrome from standpoints of modern gastroenterology. Farmateka 2014; 18:7-13].
 33. Sarnelli G., D'Alessandro A., Pesce M., Palumbo I., Cuomo R. Genetic contribution to motility disorders of the upper gastrointestinal tract. World J Gastrointest Pathophysiol 2013; 4(4):65-73.
 34. Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Homozygous TRPV1315C influences the susceptibility to functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol 2010; 44(1):e1-7.
 35. Arisawa T., Tahara T., Shiroeda H., Minato T., Matsue Y., Saito T., Fukuyama T., Otsuka T., Fukumura A., Nakamura M. et al. Genetic polymorphisms of SCN10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects. J Gastroenterol 2013;48:73-80.
 36. De Palma G., Collins S.M., Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. Gut Microbes 2014;5(3):419-29.
 37. Krogius-Kurikka L., Lyra A., Malinen E., Aarnikunnas J., Tuimala J., Paulin L., Mäkiyuokko H., Kajander K., Palva A. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. BMC Gastroenterol 2009;9:95.
 38. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O., Chang Y.H., Packey C.D., Sartor R.B., Ringel Y. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011;301: G799-G807.
 39. Dear K.L., Elia M., Hunter J.O. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? Dig Dis Sci 2005;50:758-66.
 40. Simren M., Barbara G., Flint H., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S., Verdu E.F., Whorwell P.J., Zoetendal E.G. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation working team report. Gut 2013;62:159-76.
 41. Patel A., Sayuk G.S., Gyawali C.P. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. Neurogastroenterol Motil 2016;28(9):1382-90.
 42. Patel A., Sayuk G.S., Kushnir V.M., Chan W.W., Gyawali C.P. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation. Neurogastroenterol Motil 2016;28(4):513-21.
 43. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. Gastroenterology 2016; 150:1368-79.
 44. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Ведение пациентов с рефрактерной ГЭРБ. Русс мед журн 2015; 28:1684-8. [Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S. Management of refractory GERD. Russ med zhurn 2015; 28:1684-8].
 45. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2016; 150(6):1380-92.
 46. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(4):124-8. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. New Rome IV criteria of functional dyspepsia (review). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(4):124-8].
 47. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1420-9.
 48. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1393-407.
 49. Spiegel B.M., Bolus R., Agarwal N., Sayuk G., Harris L.A., Lucak S., Esrailian E., Chey W.D., Lembo A., Karsan H., Tillisch K., Talley J., Chang L. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2010;32(10):1275-91.

Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника

М. А. Морозова¹, Г. Е. Рупчев¹, А. А. Алексеев¹, А. Г. Бениашвили¹,
М. В. Маевская², Е. А. Полуектова², О. З. Охлобыстина², В. Т. Ивашкин²

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome

M.A. Morozova¹, G.Ye. Rupchev¹, A.A. Alekseyev¹, A.G. Beniashvili¹,
M.V. Mayevskaya², Ye.A. Poluektova², O.Z. Okhlobystina², V.T. Ivashkin²

¹ Federal government-financed institution Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать роль эмоциональных нарушений дисфорического спектра (раздражительность, напряжение, враждебность и т.д.) в клинической картине синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Систематический поиск исследований о выраженности дисфорических переживаний и их связи с соматическими симптомами у пациентов с СРК был осуществлен в научных базах PubMed и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Отобрано 42 статьи. Результаты анализа показывают, что эмоциональные нарушения дисфорического спектра характерны для пациентов с СРК. Эти нарушения проявляются как склонность реагировать на стрессовые ситуации недовольством и раздражением. Обнаруживается связь между соматическими проявлениями при СРК и дисфорическими переживаниями, что указыва-

Aim of review. The role of emotional disorders of dysphoric range (irritability, strain, hostility etc.) in clinical presentation of the irritable bowel syndrome (IBS).

Summary. Systematic literature search on severity of dysphoric disorders and their relation to somatic symptoms at IBS was carried out in the PubMed scientific database and Russian Science Citation Index (RSCI). Overall 42 articles were selected. The results of analysis has demonstrated that dysphoric emotional disorders are typical for IBS patients. These disorders are manifested as tendency to react by discontent and irritation in stressful situations. Somatic manifestations of IBS are associated to dysphoric experience indicating their potential pathogenic value. Imbalance between the scope of data on emotional disorders at IBS and the number of studies devoted to psychopharmacotherapy efficacy assessment at emotional disorders

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «НЦПЗ». Контактная информация: m_morozova02@mail.ru; 115409, Москва, Каширское шоссе, 34

Morozova Margarita A. — MD, PhD, head of psychopharmacology laboratory, Federal state-funded scientific institution «Mental health center». Contact information: m_morozova02@mail.ru; 115409, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 34

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Поступила: 30.10.2016/Received: 30.10.2016

ет на их потенциальное патогенетическое значение. Выявлен дисбаланс в объеме данных о роли эмоциональных нарушений при СРК и количестве исследований, посвященных оценке эффективности психофармакотерапии эмоциональных расстройств. Эмоциональные нарушения дисфорического спектра не рассматриваются как самостоятельный объект терапевтических воздействий.

Заключение. Хроническое недовольство и склонность реагировать на стрессогенные ситуации переживанием гнева являются характерной особенностью пациентов с СРК, а также могут лежать в основе формирования и поддержания соматических нарушений. Они должны рассматриваться как самостоятельная мишень для мер лечебной помощи.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисфория, гнев, напряжение, систематический обзор, психофармакологическая терапия.

was revealed. Dysphoric disorders are not regarded as independent target for therapeutic actions.

Conclusion. The chronic discontent and trend to react by anger to stressful situations are traits of IBS patients, and is the basis of the development and persistence of the somatic symptoms. They have to be considered as an independent targets for medical care.

Key words: irritable bowel syndrome, dysphoria, anger, strain, systematic review, psychopharmacological treatment.

Для цитирования: Морозова М. А., Рупчев Г. Е., Алексеев А. А., Бениашвили А. Г., Маевская М. В., Полуэктова Е. А., Охлобыстина О. З., Ивашкин В. Т. Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):12-22 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22

For citation: Morozova M.A., Rupchev G.E., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Ye.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):12-22 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенным гастроэнтерологическим функциональным расстройством, существенно снижающим качество жизни страдающих им пациентов. Несмотря на достаточно длительное изучение СРК, лечение этой группы больных остается одной из актуальных проблем, а механизмы патогенеза нарушений при данном расстройстве по-прежнему требуют своего уточнения.

В настоящее время СРК рассматривается как биопсихосоциальное заболевание, имеющее сложный патогенез. При этом существенная роль в формировании и клинической картине СРК отводится эмоциональным и эмоционально-личностным нарушениям [1, 2]. Данные подавляющего большинства исследований, выполненных в русле психометрического подхода с использованием формализованных инструментов, таких как шкалы и опросники, указывают как на высокий уровень общего психологического дистресса¹ у пациентов с СРК, так и на наличие более специфических эмоциональных нарушений: депрессии, тревоги, напряжения и т.д. [1–4]. Однако стоит оговорить, что больные с СРК в большинстве случаев самостоятельно не предъявляют жалобы на собственно депрессию или тревогу, их интенсивность не достигает также уровня развернутого синдрома, встречающегося в психиатрической практике.

Для эмоциональных расстройств при СРК характерны значимые особенности. Первая состоит в том, что для лиц, страдающих СРК, оказывается характерным сочетание эмоциональных переживаний с высоким уровнем личностных нарушений, что обуславливает повышенную чувствительность к средовым воздействиям и, как следствие, приводит к хронификации негативного эмоционального опыта [5]. Кроме того, обнаруживается зависимость клинических (соматических) проявлений СРК и эффективности терапевтических воздействий от наличия актуальных стрессовых ситуаций и эмоционального состояния пациента [1, 6–8].

Наибольшее распространение в последние годы получили подходы, связывающие СРК с состояниями тревоги или депрессии. В большинстве исследований, выполненных с применением специализированных опросников или шкал у таких пациентов, действительно, выявляется более высокий уровень депрессивных и тревожных состояний по сравнению со здоровыми испытуемыми [1, 2]. В то же время сведение всего спектра эмоциональных нарушений при СРК лишь к различным вариантам тревожных либо депрессивных расстройств противоречит клиническому опыту.

Примерно 50% больных с СРК не подпадают под критерии депрессии или тревоги [9], что, однако, не означает отсутствие у них эмоциональных нарушений. По результатам исследований с участием психиатров, при достаточно высоком

¹ Дистресс — негативная и патогенная форма стресса. Дистресс, вызванный психологическими факторами, принято называть психологическим дистрессом.

разбросе в оценке сочетания тревожных и/или депрессивных расстройств с СРК, частота депрессии колеблется, как правило, на уровне 20–30%, тревожных состояний – в пределах 15–25% [10]. Обсуждается вопрос о патогенетическом значении этих эмоциональных нарушений, высказываются мнения о том, что они могут носить вторичный по отношению к соматической симптоматике характер [11].

Заметно меньшее внимание уделяется другой группе эмоциональных расстройств. Речь идет об эмоциональных состояниях и сопряженных с ними личностных характеристиках, которые могут быть обозначены как эмоциональные и эмоционально-личностные нарушения дисфорического спектра (гнев, напряжение, конфликтность, враждебность, раздражительность). Подобные нарушения в меньшей степени, чем тревога, могут являться компонентом психологического дистресса, но обнаруживают себя в стертых формах, без ярких внешних проявлений (физической или вербальной агрессии), могут не замечаться клиницистом или восприниматься как клинически незначимые, вследствие чего они не становятся объектом терапевтических усилий. В значительной мере это объясняется еще и тем, что для стертых, не очевидных форм этих нарушений (которые можно было бы назвать «латентной» дисфорией), в отличие от патологической тревоги или депрессии, почти отсутствуют диагностические категории. Но чем бы ни объяснялась диагностическая «невидимость» таких нарушений, она затрудняет возможности оказания полноценной индивидуализированной помощи этим пациентам.

Несмотря на меньший по сравнению с депрессией и тревогой объем данных, существенное значение дисфории в структуре СРК было продемонстрировано к настоящему моменту в целом ряде исследований [12]. Одной из наиболее актуальных на сегодняшний день проблем является недостаток обобщающих (систематизирующих) исследований (мета-анализов, обзоров), касающихся роли этих нарушений.

Материал и методы исследования

Для получения обобщающих сведений о роли дисфорического спектра в структуре СРК был проведен систематический поиск исследований по данной тематике в научной базе PubMed. Из-за отсутствия устоявшейся терминологии в описании дисфорических переживаний в качестве терминов для поиска использовались «irritable bowel syndrome» и широкий перечень слов, обозначающих дисфорические переживания и сопряженные с ними личностные характеристики – anger (гнев), hostility (враждебность), tension (напряжение), mental strain (психическое напряже-

ние), aggression (агрессия), dysphoria (дисфория), frustration (фрустрация¹), negativism (негативизм), virulence (вирулентность), discontent (недовольство), resentment (обида), wickedness (злоба), rancor (озлобленность), soreness (болезненность), peevishness (раздражительность), touchiness (обидчивость), wrath (гнев). Кроме того, осуществлен поиск в базе РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Поисковые запросы были следующие: СРК, личностные особенности, личностные предикторы, психоэмоциональный статус, личностные акцентуации, психологический профиль, эмоциональные расстройства.

Поиск проведен по состоянию на июнь–июль 2016 г. В анализ включались все опубликованные эмпирические исследования (обзоры исключались), имеющие резюме на английском либо русском языке и соответствующие тематике данные (оценка выраженности дисфорических переживаний и черт у пациентов с СРК, связь дисфорических переживаний с выраженностью клинических проявлений при данной патологии, влияние терапии на дисфорический спектр у рассматриваемой категории больных). Соответствие определялось путем анализа резюме статей.

Всего по указанным ключевым словам было найдено 248 (PubMed) и 1658 (РИНЦ) статей. Общее количество отобранных в соответствии с критериями исследований составило 42, что представляет достаточный объем данных для проведения обобщений.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1 и 2, дисфорический спектр наиболее часто характеризуется исследователями как гнев, фрустрация, дисфория, враждебность и напряжение. При этом высокие показатели для слов virulence и tension обусловлены главным образом их использованием в качестве биологических или физиологических терминов, а не слов, описывающих эмоциональное состояние.

Оценка выраженности дисфорических эмоций у пациентов с СРК была проведена в 19 исследованиях (2 экспериментальных и 17 психометрических, в 11 из них с контрольной группой; общий объем выборки свыше 500 пациентов). В подавляющем большинстве таких исследований, а именно в 17, у больных с СРК был обнаружен более высокий уровень эмоций дисфорического спектра. В частности, в 6 исследованиях отмечены более высокие показатели враждебности и конфликтно-

¹ Фрустрация – психическое состояние, возникающее при столкновении с непреодолимыми препятствиями при достижении цели. Сопровождается негативными эмоциональными переживаниями – раздражения, недовольства, вины, разочарования.

Таблица 1

Исследования по изучению дисфорического спектра эмоциональных нарушений при СРК

Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
Anger/Гнев		
Stănculete M.F. et al., 2014 [13]	60 пациентов с СРК; 45 испытуемых контрольной группы. Опросник State-Trait Anger Inventory	Значимо более высокий уровень гнева как черты у пациентов с СРК. Различий для гнева как состояния между группами не выявлено
Muscatello M.R. et al., 2010 [14]	42 пациента с СРК-З (запор) и 44 – с СРК-Д (диарея). Психометрические оценки качества жизни, тревоги, депрессии и гнева	Гнев как черта выше при СРК-З, чем при СРК-Д
Heymen S. et al., 2010 [15]	27 больных с СРК, 21 испытуемая контрольной группы	При СРК значимо более высокий уровень выражения гнева
Beesley H. et al., 2010 [16]	СРК – 75 человек; болезнь Крона – 76. Психометрические опросники оценки подавленного гнева	Гнев как черта значимо выше в группе СРК. Различия остаются значимыми даже после контроля других переменных
Altman G. et al., 2006 [17]	226 пациенток с СРК, 59 с СРК и ПМС	Значимая связь гнева с ПМС у пациенток с СРК
Zoccali R. et al., 2006 [18]	60 пациентов с СРК; 45 испытуемых контрольной группы. Опросник State-Trait Anger Inventory	Значимых различий не обнаружено
Huerta I. et al., 2002 [19]	60 пациентов с СРК; 45 испытуемых контрольной группы. Опросник SSR	Различий по гневу не найдено
Dickhaus B. et al., 2003 [20]	Экспериментальное исследование: 15 пациентов с СРК; 14 испытуемых контрольной группы. Две ситуации: 1) слабый стресс; 2) релаксация. Определение уровня неприятных висцеральных ощущений, пульса, нейроэндокринные измерения, субъективная оценка эмоционального состояния	У больных с СРК в стрессовых условиях более частый пульс, выше уровень гнева, тревоги и неприятных ощущений
Houghton L.A. et al., 2002 [21]	Экспериментальное исследование – 20 пациентов с СРК. Четыре условия: бодрствование, гипноз (внушение гнева, внушение счастья), покой. Оценивались ощущения при расширении прямой кишки (посредством накачки воздушного баллона)	Гнев снижает порог возникновения неприятных ощущений по сравнению со всеми тремя другими экспериментальными условиями
Welgan P. et al., 2000 [22]	Экспериментальное исследование (СРК, контрольная группа). Измерялась антральная двигательная активность (в состояниях покоя и гнева).	Отсутствие различий в антральной двигательной активности в покое. При этом если при СРК гнев снижал двигательную антральную активность, то в контрольной группе повышал
Evans P.R. et al., 1996 [23]	Экспериментальное исследование: 24 пациента с СРК; 9 испытуемых контрольной группы	Обнаружена связь кишечной гиперсезитивности (повышенной чувствительности при вздутии баллоном) с гневливостью и защитным контролем гнева
Whorwell P.J. et al., 1992 [24]	Экспериментальное исследование – 18 больных с СРК. Измерялась двигательная активность кишечника в условиях внушения счастья, волнения и гнева	Гнев и волнение повышали моторику кишечника
Welgan P. et al., 1988 [25]	Экспериментальное исследование (СРК, контрольная группа). Измерялась двигательная активность толстой кишки. Три условия: покой, стресс от критики, стресс от задержки процедур	Гнев повышал двигательную активность толстой кишки у пациентов с СРК сильнее, чем у здоровых испытуемых. Также сами обследуемые сообщали о более интенсивном гнев
Arapakis G. et al., 1986 [26]	Пациенты с СРК, пациенты с неязвенным колитом, контрольная группа. Оценка черт враждебности	Более высокая интрапунитивность ¹ у больных с СРК и с неязвенным колитом [27]

¹ Интрапунитивность – склонность обвинять себя за неблагоприятное развитие жизненных ситуаций и неудачи.

Bergeron C.M. et al., 1985 [28]	82 пациента с СРК. Minnesota multiphasic personality inventory	Четыре основные черты: неадекватная зависимость, соматизация аффекта; реактивная депрессия; гнев и отвержение
Frustration / Фрустрация		
Casiday R.E. et al., 2009 [29]	51 пациент с СРК. Полуструктурированное интервью	Питание и стресс (фрустрация) – наиболее часто указываемые пациентами триггеры симптомов
Марилов В.В. и соавт., 2009 [30]	100 больных с СРК. Клинические и психологические методы	Обнаружена связь СРК с интрапунитивностью
Tension / Напряжение		
Gulewitsch M.D. et al., 2013 [31]	176 студентов, подходящих под критерии СРК; 181 студент в контрольной группе. Интернет-тестирование уровня стресса и хронического напряжения	Более высокий уровень психического напряжения и хронического стресса у студентов, имеющих признаки и/или диагноз СРК
Айвазян Т.А. и соавт., 2008 [32]	Поиск предикторов эффективности психотерапии. Использовались психометрические опросники и визуально-аналоговые шкалы	Ригидность, напряжение и уровень депрессии могут рассматриваться как предикторы позитивного ответа на психотерапию
Dotevall G. et al., 2008 [33]	101 пациент с СРК. Оценка наличия различных психических и соматических симптомов	У большинства отмечены внутреннее напряжение, раздражительность, переживания враждебности
Dysphoria / Дисфория		
Вашадзе Ш.В., 2009 [34]	100 больных с СРК. Клинические и психологические методы	Дисфория обнаружена в 84% случаев. Для сравнения: астения – 70%, неуверенность – 80%
Singh P. et al., 2015 [35]	243 пациента с СРК различных типов. Опросник IBS-QOL	Нет различий по уровню дисфории при разных типах СРК
Solem C.T. et al., 2016 [36]	162 больных с СРК-3: 76 принимали лубипростон. 86 не принимали	Выявлены различия по уровню качества жизни в целом, а также по дисфории
Wu X.W. et al., 2015 [37]	64 пациента с СРК: 32 получали wuling Capsule (препарат китайской медицины) и стандартную терапию, 32 – только стандартную терапию	Отмечено улучшение на фоне приема препарата по ряду шкал оценки качества жизни, в том числе по дисфории
Jang A.L. et al., 2014 [38]	90 больных с СРК-Д на когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) и столько же без нее	Установлен позитивный эффект КБТ на уровень дисфории
Sun J.H. et al., 2011 [39]	32 пациента с СРК в группе оцениваемой терапии (акупунктура), 31 пациент в контрольной группе (дицетел)	Отмечено улучшение по показателю дисфории
Choi C.H. et al., 2011 [40]	34 больных с СРК в группе терапии <i>Saccharomyces</i> (пробиотик), 33 – в плацебо-группе	Улучшение по дисфории наблюдалось в обеих группах
Jones M.P. et al., 2007 [41]	231 пациент с СРК (147 пациентов, осмотренных и диагностированных врачом университетской клиники, и 84 человека, страдающие хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, набраны через интернет-сообщество) и 143 пациента с воспалительным заболеванием кишечника (47 больных, осмотренных и диагностированных в университетской клинике врачом и 96 – опрошенных через интернет-сообщество). Опросник IBS-QOL	Худшее качество жизни у лиц, опрошенных через интернет. Наибольшее снижение по шкалам помех в жизни и дисфории
Wang W.A. et al., 2003 [42]	46 больных с СРК. Оценка эффективности лечения субклиническими дозами антидепрессантов (флуоксетин, пароксетин, доксерпин). Опросник IBS-QOL	Улучшение по шкале дисфории на фоне общего улучшения самочувствия
Wang W. et al., 2001 [43]	22 пациента. Оценка эффективности КБТ	Снижение выраженности симптомов, общее улучшение качества жизни. Отмечено улучшение по шкале дисфории

Mental strain/Психическое напряжение		
Gulewitsch M.D. et al., 2013 [31]	176 студентов, подходящих под критерии СРК; 181 студент в контрольной группе. Интернет-тестирование уровня стресса и хронического напряжения	Более высокий уровень психического напряжения и хронического стресса у студентов с симптомами, подходящими под критерии СРК
Hostility/Враждебность		
Dumitraşcu D.L. et al., 1998 [44]	60 пациентов с хроническими запорами. Контрольная группа. Шкала враждебности ММРІ	Более высокий уровень враждебности во всех подгруппах пациентов по сравнению с испытуемыми контрольной группы
Nam S.Y. et al., 2013 [45]	2796 испытуемых. Модифицированный четырехмерный опросник	Установлена связь враждебности с СРК
Thakur E.R. et al., 2015 [46]	283 больных с СРК. Negative Interactions Scale	Выявлен более высокий уровень трудностей межличностных отношений у мужчин с СРК вследствие доминантно-враждебных установок
Марилов В.В. и соавт., 2001 [30]	100 пациентов с СРК. Клинические и психологические методы	Обнаружена связь СРК с интрапунитивностью
Lembo T. et al., 1996 [47]	Больные с СРК и контрольная группа. SCL-90	Уровень враждебности у пациентов с упорным (лонгстадинг) СРК был выше, чем в контрольной группе
Arapakis G. et al., 1986 [26]	Обследуемые с СРК, пациенты с неязвенным колитом, контрольная группа. Оценка черт враждебности	Более высокий уровень интрапунитивности у пациентов обеих клинических групп
Whitehead W.E. et al., 1980 [48]	Пациенты с СРК З- и Д-типов, контрольная группа. Психологическое тестирование	Более высокий уровень враждебности наблюдался у пациентов с СРК, но при этом не обнаружено различия по ее выраженности при различных типах СРК
Dumitraşcu D.L. et al., 1996 [49]	Лабораторное и психометрическое исследование: 16 женщин с СРК и 20 женщин контрольной группы. Шкала ММРІ	У 50% пациенток с СРК высокие баллы по шкале враждебности ММРІ. Также выявлены корреляции между враждебностью (и другими психологическими характеристиками) с временем транзита в кишечнике
РИНЦ		
Муравьева Н.Н. и соавт., 2005 [50]	44 пациента с СРК (возраст 12,6±1,8 года). Полуструктурированное интервью на травматические переживания (Н. В. Тарабрина), тест Люшера, ММРІ, копинг-стратегии	Повышенная конфликтность, низкая устойчивость к средовым и экстремальным воздействиям, частое ощущение дискомфорта, снижение качества жизни по всем показателям
Белов В.Г. и соавт., 2010 [51]	148 больных с СРК. Личностный опросник 16-ФЛЮ Кэттелла, диагностика состояний и свойств личности (тест FPI), психоэмоционального статуса (тест СМОЛ), шкала депрессии Бека, тест Люшера	Высокая спонтанная агрессивность
Тихонова Т.А. 2014 [52]	52 пациента с СРК. Опросники ТОБОЛ (тип отношения к болезни по А. Е. Личко), Спилберга—Ханина (ситуативная и личностная тревожность), шкала депрессии Бека, тест SF-36	У 75% наблюдались противоречивые тенденции: стремление к активной трудовой деятельности сочеталось с раздражительностью, слабостью, ранимостью и склонностью воспринимать разнообразные жизненные ситуации как угрозу собственной жизнедеятельности
Козлова И.В. и соавт., 2014 [53]	98 больных с СРК. СМОЛ, тест Люшера, шкала депрессии Бека, тест САН	Выявлена связь со стрессом, высокий уровень фрустрации потребностей
Есаулов В.И., 2015 [54]	56 пациентов с СРК. Мини-мультиспросники на тревогу, проективные тесты, анкетирование	Появление ранее нетипичных черт характера в виде конфликтно-дисфорического реагирования на субъективно-тягостные и фрустрирующие ситуации
Наумова Е.Л. и соавт., 2014 [55]	Методика исследования копинг-поведения (механизмов совладания), разработанная Е. Heim на основе изучения психологического стресса	«Оптимизм» и «протест» как копинг-стратегии
Всего 42 публикации		

Таблица 2

Количество упоминаний терминов для поиска

Ключевое слово	Количество ссылок	Отобранные публикации
Anger/Гнев	22	15
Dysphoria/Дисфория	14	10
Hostility/Враждебность	13	8
Tension/Напряжение	90	3
Frustration/Фрустрация	19	2
Mental strain/Психическое напряжение	3	1
Agression/Агрессия	3	0
Negativism/Негативизм	2	0
Virulence/Вирулентность	83	0
Discontent/Недовольство	0	0
Resentment/Обида	0	0
Wickedness/Злоба	0	0
Rancor/Озлобленность	0	0
Soreness/Болезненность	1	0
Peevishness/Раздражительность	0	0
Touchiness/Обидчивость	0	0
Wrath/Гнев	0	0

сти пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [44, 45, 47–50], в 4 – повышенная раздражительность (гневливость) [13, 15, 28, 52], в 2 – высокий уровень психического напряжения [31, 33] и в 2 экспериментальных исследованиях констатировано более интенсивное переживание гнева пациентами с СРК в стрессовой ситуации [20, 25]. И лишь в 2 исследованиях не было обнаружено различий между группами [18, 19]. При этом в исследовании Ш. В. Вашадзе и соавт. дисфория указывается как наиболее распространенное эмоциональное нарушение, выявляемое у 84% пациентов, что оказывается выше распространенности астении (70%) и характерной для расстройств тревожного спектра неуверенности (80%) [34]. Кроме того, косвенным подтверждением значимости и распространенности дисфории среди пациентов с СРК является включение дисфории как отдельной субшкалы в Опросник оценки качества жизни лиц, страдающих СРК.

Более подробный анализ полученных данных позволяет не только констатировать само наличие дисфории у больных с СРК, но и выявить определенную специфику переживания дисфории этими пациентами. В ряде исследований показано, что при отсутствии различий между пациентами с СРК и лицами контрольной группы по выраженности гнева как состояния (anger state) обнаруживаются различия по наличию в характере черт гневливости (anger trait) [13, 16]. Также на высокую дисфоричность как черту пациентов с СРК указывают уже упомянутые ранее результаты исследований, выяв-

ляющих у них повышенный уровень враждебности [44, 45, 47–49].

Исходя из сказанного, можно заключить, что дисфория у больных с СРК обнаруживает себя главным образом как *характерная форма общего реагирования* (иными словами, специфический вариант дистресса). Это, в свою очередь, означает, что отличительная особенность пациентов с СРК заключается в высокой частоте переживания ими гнева и раздражения в широком спектре жизненных ситуаций, провоцирующих их возникновение, и в конечном итоге в хроническом характере этих эмоциональных состояний, а не в интенсивности выраженности гнева, внешние проявления которого у этих пациентов часто подавляются; дисфория в этом случае становится латентной.

Отдельного внимания заслуживают результаты исследований по изучению роли дисфории в клинической картине СРК. Прежде всего это касается данных экспериментальных и лабораторных исследований. В 5 исследованиях была обнаружена связь между двигательной активностью кишечника и состоянием гнева (состояние гнева либо внушалось гипнотически, либо провоцировалось экспериментальной стрессовой ситуацией) [20, 22–25]. При этом три из указанных исследований включали контрольную группу, показатели которой значимо отличались от таковых у пациентов с СРК [22, 23, 25]. Также еще в одном исследовании отмечено, что гнев снижает порог возникновения неприятных ощущений в абдоми-

нальной области [21]. Кроме того, связь дисфории с клиническими проявлениями СРК прослеживается и на субъективном уровне. В исследовании R. E. Casiday и соавт. установлено, что наряду с нарушениями питания состояние фрустрации часто указывается самими пациентами как наиболее распространенный триггер возникновения симптомов [29].

Таким образом, проведенный анализ исследований позволяет сделать вывод, что хроническое недовольство и склонность реагировать на стрессогенные ситуации переживанием гнева являются характерной особенностью пациентов с СРК, а также могут быть важным компонентом формирования и поддержания соматических нарушений.

Эмоциональные нарушения и проблема терапии СРК

Несмотря на то, что СРК выделен как отдельное заболевание, имеет относительно четкие диагностические критерии, характерную клиническую картину, известны некоторые важные звенья его патогенеза, проблема единого терапевтического алгоритма остается нерешенной. В недавнем докладе Всемирной гастроэнтерологической организации отмечается: «Учитывая, что не существует общепринятого соглашения о причинах СРК, не удивительно, что нет универсального способа лечения этих пациентов»¹.

Ведущая роль разнообразных эмоциональных нарушений признается большинством исследователей, однако только депрессивные расстройства являются признанной фармакологической мишенью. Существует дисбаланс между объемом данных о роли эмоциональных нарушений при СРК и исследованиями, направленными на оценку эффективности психофармакологического лечения и психотерапии. Несмотря на многочисленные указания на наличие тревоги у пациентов с СРК (совместная частота терминов «irritable bowel syndrome» и «anxiety» в базе PubMed насчитывает 1070 упоминаний), поиск в названной базе выдает лишь 52 ссылки на публикации, в которых встречаются упоминания о бензодиазепинах. Недостаточно исследован также вопрос о применении антипсихотических средств в качестве медикаментов, снижающих уровень напряженности, раздражения и дисфории в целом (44 ссылки).

Единственная относительно исследованная группа препаратов — антидепрессанты (477 упоминаний). Большинство авторов указывают на позитивный общий эффект (общий уровень выра-

женности симптомов) при применении данных средств, при этом акцентируют внимание не на их антидепрессивном, а на противоболевом действии [57]. Исследований, отвечающих принятому стандарту доказательной медицины (двойные-слепые, плацебоконтролируемые), относительно немного. Два найденных мета-анализа, касающихся данной проблематики, включают в одном случае 12 [58], а в другом — 16 [59] исследований, соответствующих указанным критериям. Несмотря на большое число исследований, посвященных эффективности психотерапии (597 упоминаний), малое количество из них соответствует высоким требованиям доказательности по своему дизайну [57, 59].

Как было показано выше, дисфорические переживания характерны для пациентов с СРК, отсутствие их как диагностической «мишени» делает такие состояния почти «невидимыми» для терапии. Вследствие этого вопрос о поиске адекватного лечения для широкой группы больных с СРК остается открытым. Лишь в очень небольшом количестве публикаций, посвященных оценке эффективности гастроэнтерологических препаратов (одно исследование), препаратов китайской медицины (одно исследование), антидепрессантов (одно исследование) и немедикаментозных методов терапии (3 исследования), есть указания на ко-динамику общего эффекта от использования данных способов лечения и на выраженность дисфории [36–39, 43]. Здесь также можно оговорить, что практически ни в одном из этих исследований эмоциональные нарушения дисфорического спектра не рассматривались изначально как важная и самостоятельная «мишень» для терапевтических усилий.

Некоторые исследователи в дискуссии о перспективах терапии сомневаются в достижении унифицированного соматотропного лечения СРК, полагая, что это заболевание не является единой нозологической группой и со временем может распадаться на подгруппы. Эти подгруппы, каждая из которых будет иметь особое сочетание функциональных и эмоциональных нарушений, возможно, потребуют и отдельного подхода к коррекции релевантных эмоциональных расстройств — депрессивных, тревожных, дисфорических.

Таким образом, не конкретное эмоциональное нарушение, а различные по качеству и тяжести варианты личностного и эмоционального неблагополучия являются неотъемлемым атрибутом развития СРК. Для некоторых больных эффективным представляется только психотерапевтическое воздействие. Другая часть пациентов страдает от тревожно-депрессивного или депрессивного нарушения. У третьих отмечаются персистирующие негативные эмоции в виде гнева, раздражения и психического напряжения. В этой связи при лечении пациентов с СРК в обязательном поряд-

¹ «Given that there is no general agreement on the cause of IBS, it comes as no surprise that no single treatment is currently regarded throughout the world as being universally applicable to the management of all IBS patients» [56, p.18].

ке должны включаться терапевтические интервенции, направленные на стабилизацию эмоционального фона. Однако они не могут быть единообразны для всех больных. Только при индивидуальном подходе к конкретному пациенту терапия СРК будет успешной.

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что дисфорический спектр эмоциональных

расстройств широко распространен среди лиц, страдающих СРК, и представляет собой типичную особенность данной нозологии.

На основании материалов, полученных в ходе исследования, можно утверждать, что эти эмоциональные нарушения вносят самостоятельный вклад в клиническую картину СРК.

Недостаточные успехи в лечении СРК могут быть связаны с недооценкой значений дисфорического спектра эмоциональных расстройств как самостоятельной терапевтической мишени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. *Drossman D.A.* Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med* 1999;107(5A):41-50.
2. *Rey E., Talley N.J.* Irritable bowel syndrome: novel views on the epidemiology and potential risk factors. *Dig Liver Dis* 2009;41(11):772-80.
3. Психологический словарь / Под ред. *А.В. Петровского, М.Г. Ярошевского*. М.: Политиздат; 1990 [The psychological dictionary / ed.: *A.V. Petrovsky, M.G. Yaroshevsky*. М.: Politizdat; 1990].
4. *Wu J.C.* Psychological Co-morbidity in functional gastrointestinal disorders: Epidemiology, mechanisms and management. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18(1):13-8. doi: 10.5056/jnm.2012.18.1.13.
5. *Sararoudi R.B., Afshar H., Adibi P., Daghighzadeh H., Fallah J., Abotalebian F.* Type D personality and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Res Med Sci* 2011;16(8):985-92. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6402.
6. *Полужктова Е.А., Курбатова А.А., Рунчев Г.Е., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* Роль эмоциональных расстройств, личностных особенностей и нарушений интрацептивных ощущений в формировании соматических симптомов у больных синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013;23(1):20-8 [*Poluektova Ye.A., Kurbatova A.A., Rупchev G.E., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* The role of emotional disorders, personality features and intraceptive sensation disorders in development of somatic symptoms at irritable bowel syndrome. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(1):20-8].
7. *Mayer E.A., Craske M., Naliboff B.D.* Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl. 8):28-36.
8. *Bennett E.J., Tennant C.C., Piesse C., Badcock C.A., Kellow J.E.* Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998;43:256-61.
9. *Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P.* Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6024-30.
10. *Canavan J.B., Bennett K., Feely J., O'Morain C.A., O'Connor H.J.* Significant psychological morbidity occurs in irritable bowel syndrome: a case-control study using a pharmacy reimbursement database. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(4):440-9.
11. *Shah E., Rezaie A., Riddle M., Pimentel M.* Psychological disorders in gastrointestinal disease: epiphenomenon, cause or consequence? *Ann Gastroenterol* 2014;27(3):224-30.
12. *Muscatello M.R., Bruno A., Scimeca G., Pandolfo G., Zoccali R.A.* Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7570-86. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7570.
13. *Stănculete M.F., Pojoga C., Dumitrașcu D.L.* Experience of anger in patients with irritable bowel syndrome in Romania. *Clujul Medical* 2014;87(2):98-101. doi:10.15386/cjmed-290.
14. *Muscatello M.R., Bruno A., Pandolfo G., Mic J.U., Stilo S., Scaffidi M., Consolo P., Tortora A., Pallio S., Giacobbe G., Familiari L., Zoccali R.* Depression, anxiety and anger in subtypes of irritable bowel syndrome patients. *J Clin Psychol Med Settings* 2010;17(1):64-70.
15. *Heymen S., Maixner W., Whitehead W.E., Klatzkin R.R., Mechlin B., Light K.C.* Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. *Clin J Pain* 2010;26(2):104-9. doi: 10.1097/Fizioter Lech Fiz Kult 2008;(5):6-8].
16. *Beesley H., Rhodes J., Salmon P.* Anger and childhood sexual abuse are independently associated with irritable bowel syndrome. *Br J Health Psychol* 2010;15(Pt 2):389-99. doi: 10.1348/135910709X466496.
17. *Altman G., Cain K.C., Motzer S., Jarrett M., Burr R., Heitkemper M.* Increased symptoms in female IBS patients with dysmenorrhea and PMS. *Gastroenterol Nurs* 2006;29(1):4-11.
18. *Zoccali R., Muscatello M.R., Bruno A., Barilla G., Campolo D., Meduri M., Familiari L., Bonica M., Consolo P., Scaffidi M.* Anger and ego-defence mechanisms in non-psychiatric patients with irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2006;38(3):195-200.
19. *Huerta I., Bonder A., López L., Ocampo M.A., Schmulson M.* Differences in the stress symptoms rating scale in Spanish between patients with irritable bowel syndrome (IBS) and healthy controls. *Rev Gastroenterol Mex* 2002;67(3):161-5.
20. *Dickhaus B., Mayer E.A., Firooz N., Stains J., Conde F., Olivas T.I., Fass R., Chang L., Mayer M., Naliboff B.D.* Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. *Am J Gastroenterol* 2003;98(1):135-43.
21. *Houghton L.A., Calvert E.L., Jackson N.A., Cooper P., Whorwell P.J.* Visceral sensation and emotion: a study using hypnosis. *Gut* 2002;51(5):701-4.
22. *Welgan P., Meshkinpour H., Ma L.* Role of anger in

- antral motor activity in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2000;45(2):248-51.
23. *Evans P.R., Bennett E.J., Bak Y.T., Tennant C.C., Kellow J.E.* Jejunal sensorimotor dysfunction in irritable bowel syndrome: clinical and psychosocial features. *Gastroenterology* 1996;110(2):393-404.
 24. *Whorwell P.J., Houghton L.A., Taylor E.E., Maxton D.G.* Physiological effects of emotion: assessment via hypnosis. *Lancet* 1992;340(8811):69-72.
 25. *Welgan P., Meshkinpour H., Beeler M.* Effect of anger on colon motor and myoelectric activity in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988;94(5 Pt 1):1150-6.
 26. *Arapakis G., Lyketsos C.G., Gerolymatos K., Richardson S.C., Lyketsos G.C.* Low dominance and high intropunitiveness in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Psychother Psychosom* 1986;46(4):171-6.
 27. *Головин С.Ю.* Словарь практического психолога. М.: Харвест; 1998 [*Golovin S.Yu.* Dictionary of the practical psychologist. M.: Harvest; 1998].
 28. *Bergeron C.M., Monto G.L.* Personality patterns seen in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 1985;80(6):448-51.
 29. *Casiday R.E., Hungin A.P., Cornford C.S., de Wit N.J., Blell M.T.* Patients' explanatory models for irritable bowel syndrome: symptoms and treatment more important than explaining aetiology. *Fam Pract* 2009;26(1):40-7. doi: 10.1093/fampra/cmn087.
 30. *Марулов В.В.* Психологический аспект психосоматической патологии толстой кишки. Журн неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001;101(4):40-3 [*Marirov V.V.* Psychological aspect of colonic psychosomatic diseases. *Zhurn neurology and psychiatry of S.S. Korsakov* 2001; 101(4):40-3].
 31. *Gulewitsch M.D., Enck P., Schwille-Kiuntke J., Weimer K., Schlarb A.A.* Mental strain and chronic stress among university students with symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:206574. doi: 10.1155/2013/206574.
 32. *Айвазян Т.А., Зайцев В.П., Пахомова И.В., Гусаква Е.В.* Предикторы эффективности методов психокоррекции у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и запорами. *Вопр Курортол Физиотер Леч Физ Культ* 2008;(5):6-8 [*Ayazyan T.A., Zaytsev V.P., Pakhomova I.V., Gusakova Ye.V.* Psychocorrection therapy efficacy predictors at irritable bowel syndrome and constipation. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2008; (5):6-8].
 33. *Dotevall G., Svedlund J., Sjödin I.* Symptoms in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1982;79 (Suppl.):16-9.
 34. *Вацадзе Ш.В.* Психологические аспекты психосоматической патологии толстой кишки. *Georgian Med News* 2009;171:37-40 [*Vashadze Sh.V.* Psychological aspects of psychosomatic diseases of the colon. *Georgian Med News* 2009; 171:37-40].
 35. *Singh P., Staller K., Barshop K., Dai E., Newman J., Yoon S., Castel S., Kuo B.* Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. *World J Gastroenterol* 2015;21(26):8103-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8103.
 36. *Solem C.T., Patel H., Mehta S., Mody R., Macahilig C., Gao X.* Treatment patterns, symptom reduction, quality of life, and resource use associated with lubiprostone in irritable bowel syndrome constipation subtype. *Curr Med Res Opin* 2016;32(5):899-905. doi:10.1185/03007995.2016.1150262.
 37. *Wu X.W., Hou Y., Ji H.Z., Liang M.M., Xu L.E., Wang F.Y.* Treating irritable bowel syndrome by wuling capsule combined pinaverium bromide: a clinical research. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2015;35(4):415-8.
 38. *Jang A.L., Hwang S.K., Kim D.U.* The effects of cognitive behavioral therapy in female nursing students with irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(8):918-26. doi: 10.1097/MEG.0000000000000140.
 39. *Sun J.H., Wu X.L., Xia C., Xu L.Z., Pei L.X., Li H., Han G.Y.* Clinical evaluation of Soothing Gan and invigorating Pi acupuncture treatment on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Chin J Integr Med* 2011;17(10):780-5. doi: 10.1007/s11655-011-0875-z.
 40. *Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J.* A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(8):679-83. doi: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
 41. *Jones M.P., Bratten J., Keefer L.* Quality of life in patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome differs between subjects recruited from clinic or the internet. *Am J Gastroenterol* 2007;102(10):2232-7.
 42. *Wang W.A., Qian J.M., Pan G.Z.* Treatment of refractory irritable bowel syndrome with subclinical dosage of antidepressants. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003;25(1):74-8.
 43. *Wang W., Pan G., Qian J.* Cognitive therapy for patients with refractory irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002;41(3):156-9.
 44. *Dumitraşcu D.L., Acalovschi M., Pascu O.* Hostility in patients with chronic constipation. *Rom J Intern Med* 1998;36(3-4):239-43.
 45. *Nam S.Y., Ryu K.H., Park B.J.* Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19(4):521-31. doi: 10.5056/jnm.2013.19.4.521.
 46. *Thakur E.R., Gurtman M.B., Keefer L., Brenner D.M., Lackner J.M.* Gender differences in irritable bowel syndrome: the interpersonal connection. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(10):1478-86. doi: 10.1111/nmo.12647.
 47. *Lembo T., Fullerton S., Diehl D., Raen H., Munakata J., Naliboff B., Mayer E.A.* Symptom duration in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996;91(5):898-905.
 48. *Whitehead W.E., Engel B.T., Schuster M.M.* Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980;25(6):404-13.
 49. *Dumitraşcu D.L., Grănescu S.* Colonic transit investigated by radiopaque markers in females with irritable bowel syndrome: no correlation with symptoms and chronic stress. *Rom J Intern Med* 1996;34(3-4):225-31.
 50. *Муравьева Н.Н., Ляляева Т.В., Успенский Ю.П., Элит А.Э.* Влияние синдрома раздраженного кишечника на психический статус и качество жизни детей. Профилакт клин мед 2005; 3:77-80 [*Muravyeva N.N., Lyalyaeva T.V., Uspensky Yu.P., Eglit A.E.* The influence of irritable bowel syndrome on the mental status and quality of life in pediatrics. *Profilakt klin med* 2005; 3:77-80].
 51. *Белов В.Г., Даудемиров А.Г., Белова Н.В., Парфенов Ю.А.* Личностные предикторы психосоматических расстройств при синдроме раздраженного кишечника у военнослужащих. Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта 2010;8:13-8. [*Belov V.G., Dashdemirov A.G., Belova N.V., Parfyonov Yu.A.* Personality predictors of psychosomatic disorders at irritable bowel syndrome in ministry staff. *Scientific notes of Lesgaft university.* 2010; 8:13-8].
 52. *Тихонова Т.А.* Объективные и субъективные подходы в тактике ведения пациентов с заболеваниями кишечника. Бюлл мед интернет-конференций 2014;4(5):536

- [*Tikhonova T.A.* Objective and subjective approach in bowel disease management. Bull Med Internet conferences 2014; 4(5):536].
53. *Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Лекарева Л.И., Бадиева О.Е., Тихонова Т.А.* Психологические особенности пациентами с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника. Саратовский науч-мед журн 2014;10(1):80-5 [*Kozlova I.V., Myalina Yu.N., Lekareva L.I., Badiyeva O.E., Tikhonova T.A.* Psychological features of patients with functional and inflammatory bowel diseases. Saratov J Med Sci Res 2014; 10(1):80-5].
54. *Есаулов В.И.* О некоторых эмоционально-личностных характеристиках пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Eur Res 2015;5:76-8 [*Yesaulov V.I.* Emotional personality features in irritable bowel syndrome patients. Eur Res 2015; 5:76-8].
55. *Наумова Е.Л., Куприянова И.Е., Белобородова Э.И.* Адаптивные копинг-стратегии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Сибирский вестн психиатр наркол 2014;2:62-4 [*Naumova Ye.L., Kupriyanova I.Ye., Beloborodova E.I.* Adaptive coping strategy in irritable bowel syndrome patients. Siberian vestn psichiatr narkol. 2014; 2:62-4].
56. World Gastroenterology Organisation. Global guidelines irritable bowel syndrome: A global perspective. Update September 2015. Available From: URL: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2015.pdf>
57. *Sinagra E., Romano C., Cottone M.* Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:486067. doi: 10.1155/2012/486067.
58. *Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L.* Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. PLoS One. 2015;10(8):e0127815. doi: 10.1371/journal.pone.0127815.
59. *Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Moayyedi P.* Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1350-65. doi: 10.1038/ajg.2014.148.

Лучевые методы исследования в гастроэнтерологии

З. А. Лемешко

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Radiological diagnostic methods in gastroenterology

Z.A. Lemeshko

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать материалы двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, посвященные лучевым методам исследования в гастроэнтерологии.

Основные положения. Показаны возможности лучевых методов в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и др. Отражены особенности лучевой диагностики хронических диффузных заболеваний печени, портального кровотока и его взаимодействия с внепеченочным кровотоком. Представлены современные достижения эластографии при поражениях печени, селезенки, поджелудочной железы. Продемонстрированы особенности лучевой диагностики при неотложных состояниях с вовлечением органов пищеварения (тромбозы, кишечная непроходимость, нарушения кровообращения кишечника, закрытые повреждения диафрагмы).

Заключение. Приведенные данные помогут практикующим врачам расширить представления о возможностях лучевых методов диагностики заболеваний органов пищеварения и показания к проведению ультразвуковых исследований при первичной диагностике и в динамике, научным работникам — шире использовать лучевые методы для контроля научных изысканий.

Ключевые слова: лучевая диагностика, гастроэнтерология.

Aim of review. To analyze the proceedings of the 22nd United Russian gastroenterological week devoted to radiological diagnostic methods in gastroenterology.

Key points. Potential of radiological methods in diagnostics of the diseases of a gastrointestinal tract, hepatobiliary system, pancreas etc. are demonstrated. Radiological signs at chronic diffuse liver diseases, disorders of portal blood flow and associated extrahepatic hemodynamic disorders are present. Modern advances of elastometry at diseases of the liver, spleen and pancreas are reflected. Radiological features at medical emergencies with involvement of digestive organs (thrombosis, ileus, circulatory intestinal disorders, closed diaphragmatic trauma) are demonstrated.

Conclusion. Presented data will provide general practitioners with expanded concept on diagnostic radiology potential in digestive diseases and indications for ultrasound procedures at primary diagnosis and in dynamic assessment – broad application of radiological tests in scientific research.

Key words: radiology, gastroenterology.

Лемешко Зинаида Ароновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Lemeshko Zinaida A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld 1

Поступила: 30.10.2016 / Received: 30.10.2016

Для цитирования: Лемешко З. А. Лучевые методы исследования в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):23-8
Doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-23-28

For citation: Lemeshko Z.A. Radiological diagnostic methods in gastroenterology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):23-8 (In Russ.)
Doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-23-28

С 3 по 5 октября 2016 г. в Москве проходила двадцать вторая Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя. Вопросам диагностики заболеваний органов пищеварения было уделено большое внимание. Лучевым методам исследования посвящено отдельное заседание. Указанные проблемы обсуждались и на других секциях.

В ряде сообщений были отражены особенности лучевой диагностики *хронических диффузных заболеваний печени* (ХДЗП), портального кровотока и его взаимосвязи с внепеченочным кровотоком. Т. Д. Гельт и А. В. Борсуков [1], используя ультразвуковое *цветовое доплеровское картирование* (ЦДК), оценивали кровоток в воротной и селезеночной венах, а с помощью неинвазивной лазерной доплерографии изучали периферическую микроциркуляцию в области ладоней рук в районе *tenar* и *hypotenar*. С неалкогольной жировой болезнью печени было 25 пациентов, алкогольным стеатогепатитом — 30, вирусными гепатитами — 30 и *циррозами печени* (ЦП) различной стадии декомпенсации — 35. Авторы получили отчетливую корреляционную связь между показателями кровотока в системе воротной вены и периферической гемодинамикой, что подтверждает системный характер заболевания при поражениях печени. Доклад удостоен второго призового места в конкурсе стендовых докладов Недели.

С целью выявления особенностей сосудистой стенки при ультразвуковом дуплексном сканировании *общих сонных артерий* (ОСА) у пациентов с *хроническими гепатитами* (ХГ) и циррозами печени Т. С. Морозовой, И. Ф. Гришиной и И. А. Гуриковой [2] обследованы 75 пациентов с ХГ, 72 с ЦП В и С и 50 практически здоровых лиц. Авторами показано, что ремоделирование ОСА у пациентов с ХДЗП протекает со снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки. При этом у больных ЦП отмечались более значимые структурно-функциональные изменения ОСА, у них чаще наблюдалось формирование концентрической гипертрофии сосудистой стенки в сочетании с умеренной дилатацией ОСА и был более выражен артериосклероз в сравнении с пациентами с ХГ.

Т. С. Морозова и И. Ф. Гришина [3] у обследуемых с ХДЗП кроме кровотока в ОСА изучали кровоток во внутренних сонных артериях, позвоночных артериях, а также транскраниально проводили доплерографию М1 сегмента *средней мозговой артерии* (СМА). Авторы пришли

к выводу, что помимо описанных в предыдущем исследовании изменений у изучаемых групп больных происходит ремоделирование русла церебральных артерий, расширение просвета магистральных сосудов, снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и СМА прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов, что в результате может привести к изменению сосудистого сопротивления и нарушению мозгового кровообращения.

В. Е. Куликов, К. В. Николаева, А. Ю. Мартынова, О. Г. Казакова, М. А. Тонеева, Э. Р. Антонова и Т. А. Емелина [4] исследовали мозговой кровоток у 324 пациентов с артериальной гипертонией. Установлено, что на фоне повышения артериального давления у пациентов с *хроническими вирусными гепатитами* (ХВГ) высокой степени активности нарушается гемодинамика в СМА в виде контралатеральной асимметрии максимальной линейной скорости кровотока и снижения сосудистого сопротивления. У 40% пациентов отмечено бессимптомное течение и только у 23% больных имели место клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии,

Эластографическое исследование остается важным компонентом изучения печени при ее диффузных поражениях. При комплексном обследовании 214 больных с ХДЗП использовались различные методики ультразвуковой эластографии, в том числе транзитная, компрессионная и эластография сдвиговых волн. Полученные данные сравнивались с результатами морфологического исследования биопсийного материала, извлеченного под контролем *ультразвукового исследования* (УЗИ). Была составлена мультипараметрическая шкала, которая пригодна для точного установления стадии фиброза и помогает в решении вопроса о взаимозаменяемости методик с сохранением воспроизводимости результатов при эластографии с абсолютными показателями жесткости печени. Было отмечено, что данные компрессионной эластографии должны сравниваться только на одном типе ультразвуковых приборов (Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков) [5].

В целях совершенствования клинической интерпретации результатов эластометрии печени, полученных при использовании различных типов ультразвуковых приборов, разработана универсальная таблица сравнения существующих в настоящее время видов эластометрии. Авторами проанализированы литературные источники и собственный опыт проведения 8619 УЗ-эластометрий

у 416 пациентов, страдающих ХДЗП, материалы анализа сопоставлены с результатами морфологического исследования биоптатов печени, операционными данными и заключительными диагнозами на основании врачебного консилиума. Таблица представляет собой два взаимно вращающихся круга. В 5 секторах нижнего круга обозначены стадии фиброза и соответствующие им показатели. Вращая верхний круг и достигнув параметров, обозначенных в протоколе, — можно определить стадию фиброза у конкретного пациента и сравнить с возможными результатами других видов эластометрии. Предусмотрен также пересчет показателей с м/сек на кПА. Воспроизводимость эластометрии при применении данной таблицы составила $r=0,92$. Авторы подчеркивают необходимость взаимодействия при наблюдении за больными специалиста УЗИ-диагностики и клинициста (З. А. Лемешко, А. В. Борсуков) [6].

Эластография сдвиговых волн использована при исследовании селезенки у 60 пациентов, 19 из которых страдали циррозом печени смешанного генеза, 19 — хроническим алкогольным гепатитом и 28 имели хроническую сердечную недостаточность. Выявлена взаимосвязь между данными эластографии и наличием *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП) при значениях жесткости селезенки более $38 \pm 4,5$ кПа. Сделано заключение, что у пациентов с диффузными заболеваниями печени и синдромом спленомегалии эластография может использоваться как маркер ВРВП в прогностическом варианте уровня риска кровотечения (А. В. Ковалев, А. В. Борсуков) [7].

Возможности новой системы оценки изображения при ультразвуковом исследовании продемонстрированы при стеатозах печени. Апробирован отечественный аппарат Соно НПФ БИОСС, который позволяет изучать «снижение интенсивности УЗ-волны», измеряемой в дБ/см. Данная методика применена при обследовании 56 пациентов (32 — с неалкогольной и 24 — с алкогольной жировой болезнью печени). Кроме того, комплексное обследование включает клинические параметры и лабораторные тесты (Steatotest, NASHtest, ASHtest), эластографию, морфологический анализ биоптатов печени, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию в режиме «все тело». Авторы пришли к выводу, что в диагностике стеатозов новый УЗ-критерий с оценкой в дБ/см более эффективен, чем эластография, и сравним с данными стеатотестов (А. В. Борсуков, Д. Ю. Венидиктова) [8].

Эластография сдвиговой волны наряду со стандартным УЗИ в В-режиме и в режиме ультразвуковой доплерографии применены при обследовании 24 больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. При сопоставлении со здоровыми лицами наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с протоковой адено-

карциномой (увеличение жесткости и значительное превышение скоростных показателей, но по сравнению с интактными отделами железы у этих пациентов разница в показателях была менее отчетливой). У больных с нейроэндокринным раком и солидной псевдопапиллярной опухолью цветовая картина была неравномерной, скоростные показатели приближались к таковым у здоровых лиц. Авторы считают, что оценка жесткости ткани новообразований поджелудочной железы, как качественная, так и количественная, дополняет данные стандартного УЗИ (Е. П. Фисенко, Ю. Р. Камалов, А. Г. Иванова, Е. Н. Платова, Е. Ю. Крыжановская, А. А. Мегроян) [9].

У 42 пациентов с неоплазиями поджелудочной железы ретроспективно проанализированы результаты комплексной УЗ-диагностики инсулином и незидиобластоза при синдроме органического гиперинсулинизма. Данные дооперационного УЗИ (выявление гипо- или изоэхогенных образований); исследования с контрастным усилением и *интраоперационного УЗИ* (ИОУЗИ) сравнивались с результатами оперативного вмешательства и морфологического заключения. Чувствительность диагностики инсулином составила при дооперационном УЗИ 62%, ИОУЗИ — 94,8%. Авторы полагают, что трансабдоминальное УЗИ не рационально использовать в качестве скрининга для поиска инсулином. В то же время ИОУЗИ следует выполнять всем пациентам, независимо от дооперационных результатов и при необходимости дополнять его контрастированием. По мнению авторов, наличие множественных гипоэхогенных умеренно васкуляризированных зон при ИОУЗИ может свидетельствовать о незидиобластозе, однако окончательная верификация этого заболевания возможна только при морфологическом исследовании (Н. Н. Ветшева, Г. Г. Кармазановский, А. Г. Кригер, А. В. Смирнов, Н. Н. Аскерова, Д. В. Калинин) [10].

В одном из исследований (Л. А. Митина, В. И. Казакевич, С. О. Степанов, П. Д. Беспалов, А. Б. Рябов, А. П. Поляков, В. М. Хомяков, В. Э. Черемисов, М. В. Ратушный, В. В. Соколов, С. С. Пирогов, Н. Н. Волченко, О. В. Пикин, И. В. Колобаев, А. Н. Стецюк, А. Л. Сугаипов) продемонстрированы современные возможности комплексной лучевой диагностики *гастроинтестинальной стромальной опухоли* (ГИСО), которая редко локализуется в пищеводе. Пациентка 49 лет с диагностированным первично-множественным метастатическим опухолевым процессом (лимфома Ходжкина в 1981 г., рак ободочной кишки в 2004 г.) предъявляла жалобы на дисфагию. Во время эндоскопии в нижней трети пищевода выявлена плотная, несмещаемая подслизистая опухоль протяженностью 3,5 см. По результатам эндосонографии — чреспищеводном ультразвуковом исследовании и УЗИ опухоль

исходит из мышечного слоя стенки пищевода, имеет большой внеорганный компонент, участки некроза неправильной формы, переходит на кардию. В ходе позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, обнаружены метаболически активная опухоль пищевода с массивным внеорганным компонентом в заднем средостении, метастазы в легкие. Согласно результатам цитологического исследования материала, полученного при чреспищеводном УЗИ с тонкоигольной пункцией, диагностировано веретенноклеточное неэпителиальное новообразование, предположительно ГИСО. Выполнены торакоскопическая резекция пищевода, пластика сегментом тонкой кишки, атипичная резекция нижней доли правого легкого. Диагноз подтвержден, назначена таргетная терапия (иматиниб) [11].

Большое внимание было уделено неотложным состояниям в гастроэнтерологии. У 57 больных с сочетанной травмой (в том числе с повреждением селезенки, тонкой кишки, мочевого пузыря, разрывом брыжейки) был выявлен травматический панкреатит, который при сочетанной травме значительно утяжеляет общее состояние пациентов. Результаты УЗИ сравнивались с интраоперационными и секционными данными. Авторы считают, что проведение у таких больных УЗИ в динамике позволяет в первые сутки выявить травматический панкреатит и его осложнения, а также вовремя определить тактику ведения и лечения пациентов (В. М. Абучина, Е. Ю. Трофимова, О. А. Алексеечкина) [12].

Обоснована необходимость ультразвукового исследования для верификации острого деструктивного панкреатита при планировании *миниинвазивных вмешательств* (МИВ). Проанализированы результаты 737 МИВ, проведенных на фоне активной комплексной консервативной терапии и позволивших в 91,7% случаев купировать патологический процесс и избежать открытых оперативных вмешательств. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность УЗИ составили соответственно 84,7, 73,4 и 78,8% соответственно (А. В. Мамошин, А. В. Борсуков, В. Ф. Мурадян, А. Л. Альянов) [13].

Изучены результаты оперативного лечения 466 пациентов с новообразованиями гепатобилиарной зоны. Из методов визуальной диагностики в послеоперационном периоде наиболее часто использовался ультразвуковой, преимуществами которого, на взгляд авторов, являются мобильность, техническая доступность проведения у тяжелых лежащих больных, возможность осмотра в условиях искусственной вентиляции легких, а также выполнения при необходимости лечебно-диагностических инвазивных процедур. При УЗИ чаще всего выявлялись свободная и осумкованная жидкость в брюшной полости, плевриты, кото-

рые, как правило, обнаруживались в первые двое суток и на 8–14-й день после операции. Авторы рекомендуют обязательное проведение УЗИ в эти сроки даже при гладком течении послеоперационного периода. Результаты УЗИ привели к изменению тактики ведения послеоперационных больных в диапазоне от 19,9 до 32,3% в зависимости от нозологии (Т. Ю. Данзанова, Г. Т. Синюкова, П. И. Лепэдату, Е. А. Гудилина) [14].

Несколько докладов было посвящено диагностике острых и неотложных состояний в гастроэнтерологии. В частности, при УЗИ обнаружены различные виды *портальных тромбозов* (ПТ) при обследовании 51 ребенка в возрасте от 2 суток до 1 месяца. У 49 детей выявлены ранние постнатальные ПТ, в том числе: изолированный тромб в кармане левой *печеночной вены* (ПВ) – 12 наблюдений, тотальный ПТ – 8 наблюдений, тотальный ПТ с вовлечением в процесс верхней брыжеечной и селезеночной вен – 3 наблюдения, а также кальцификация мелких ветвей ПВ без тромбоза ее крупных ветвей – 4 наблюдения. Изолированный тромбоз левой ветви воротной вены не сопровождался гемодинамически значимыми нарушениями, но через 3–4 года в 2 случаях отмечено уменьшение размеров левой доли печени. С 5–7-х суток жизни ребенка у тромбированного ствола в воротах печени формировалась кавернома, при тотальном ПТ она обнаруживалась и в воротах селезенки. В отдаленные сроки декомпенсированная портальная гипертензия развилась у 3 детей. Поздние постнатальные ПТ выявлены у 2 детей, находившихся в тяжелом состоянии на фоне сепсиса и ДВС-синдрома; при УЗИ наблюдалась быстрая динамика – оба случая закончились летальным исходом (Е. Б. Ольхова, Н. К. Шумейко, Т. В. Мукасева). [15].

Отмечен случай обнаружения при УЗИ *инвагинационной кишечной непроходимости* (ИКН) у пациента, имевшего выраженные боли по всему животу и пальпируемое образование в эпигастриальной области. При УЗИ в подпеченочном пространстве выявлен симптом *пораженного полого органа* (ППО), представлявший аперистальтирующую структуру цилиндрической формы, диаметром 86 мм, длиной 120 мм, отличающуюся своеобразным строением и состоящую из нескольких концентрических, неоднородных слоев. Пациент был направлен в хирургический стационар с диагнозом «синдром ППО» (при инвагинационной кишечной непроходимости). В ходе оперативного вмешательства подтверждено наличие ИКН, обусловленной инвагинацией опухоли (И. В. Балакина) [16].

Показаны возможности УЗИ в диагностике неокклюзионного нарушения кровообращения кишечника. Обследованы 50 больных с динамической кишечной непроходимостью, возникшей после операций на сердце, у нейрохирургических

больных, у пациентов с сочетанной травмой, массивной кровопотерей, с нарушением центральной гемодинамики на фоне эндотоксикоза, с ожоговой болезнью. Оценивали морфологическое и функциональное состояние тонкой и толстой кишки, структуру стенок, в режиме ЦДК исследовали кровотоки в верхней брыжеечной артерии, тканях брыжейки, интраорганный кровоток в стенках тонкой и толстой кишки. Авторы считают, что абсолютным признаком неокклюзионной ишемии кишечника при УЗИ в режиме ЦДК является отсутствие интраорганный кровотока в стенках пораженного отдела кишечника (тонкой или толстой кишки) при сохранении его в тканях брыжейки, а также наличие пузырьков газа в структуре стенок. К косвенным признакам ишемии тонкой кишки относят тонкокишечную непроходимость, утолщение стенок кишки за счет отека подслизистого слоя. Косвенным признаком нарушения кровообращения в ободочной кишке при УЗИ является сегментарное утолщение стенок слоистой

структуры, сглаженность гаустр (А.С. Ермолов, О.А. Алексеечкина, А.Г. Лебедев, Г.П. Титова) [17].

Особенности рентгенологической и ультразвуковой диагностики закрытых повреждений диафрагмы изложены в докладе Э.А. Бересневой, Е.Ю. Трофимовой и И.В. Ермоловой [18]. При обследовании 248 пострадавших представлена рентгенологическая и ультразвуковая картина при разрывах левой и правой половин диафрагмы. Дифференциальная диагностика проводилась: с релаксацией диафрагмы и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Чувствительность рентгенологического метода при разрыве диафрагмы слева была равна 87%; при разрыве правой половины — 17%. Чувствительность ультразвукового метода составила 84%. По данным авторов, диагностика разрыва правой половины диафрагмы оказалась более информативной с помощью ультразвукового метода.

Список литературы / References

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

1. Гельт Т.Д., Борсуков А.В. Взаимосвязь портального кровотока и периферической микрогемодинамики у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):102(374). [Gelt T.D., Borsukov A.V. Interrelation of a portal blood flow and peripheral microhemodynamics at diffuse liver diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48): 102(374)].
2. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Типы структурно-геометрической перестройки сосудистого русла при хронических вирусных заболеваниях печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48): 64 (235). [Morozova T.S., Grishina I.F., Gurikova I.A. Types of structural and geometrical remodeling of vascular bed at chronic viral liver diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):64(235)].
3. Морозова Т.С., Гришина И.Ф. Сравнительная оценка показателя церебральной гемодинамики у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):64 (234). [Morozova T.S., Grishina I.F. Comparative assessment of cerebral hemodynamics scores at chronic viral hepatitis and viral liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):64(234)].
4. Куликов В.Е., Николаева К.В., Мартынова А.Ю., Казакова О.Г., Тонеева М.А., Антонова Э.Р., Емелина Т.А. Особенности ремоделирования церебральных артерий у больных с хроническими вирусными гепатитами с наличием в анамнезе артериальной гипертензии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):104(381). [Kulikov V.Ye., Nikolayeva K.V., Martynova A.Yu., Kazakova O.G., Toneyeva M.A., Antonova E.R., Yemelina T.A. Remodeling of cerebral arteries at chronic viral hepatitis patients with history of systemic hypertension. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):104(381)].
5. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Клинико-диагностическое значение мультипараметрической оценки эластографического исследования печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):105 (386). [Morozova T.G., Borsukov A.V. Clinical and diagnostic role of multifactorial assessment of liver elastography at diffuse liver diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):105(386)].
6. Лемешко З.А., Борсуков А.В. Совершенствование клинической интерпретации ультразвуковой эластографии печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48): 104 (381). [Lemeshko Z.A., Borsukov A.V. Improvement of liver ultrasound elastometry clinical interpretation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):104(381)].
7. Ковалев А.В., Борсуков А.В. Проведение эластографии сдвиговых волн селезенки у пациентов с диффузными заболеваниями печени в диагностике варикозно-расширенных вен пищевода. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):103(377). [Kovalev A.V., Borsukov A.V. Shear wave elastography of the spleen at patients with diffuse liver diseases in diagnosis of esophageal varices. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):103(377)].
8. Борсуков А.В., Вендиктова Д.Ю. Ультразвуковая диагностика стеатоза печени: возможности новой системы оценки изображения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):102(373). [Borsukov A.V., Venidiktova D.Yu. Ultrasound diagnosis of liver steatosis: potentials of the new system of image evaluation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):102(373)].
9. Фисенко Е.П., Камалов Ю.Р., Иванова А.Г., Платова Е.Н., Крыжановская Е.Ю., Мегройн А.А. Эластография сдвиговой волной злокачественных новообразований поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):107(392). [Fisenko Ye.P., Kamalov Yu.R., Ivanova A.G., Platova E.N., Kryzhanovskaya Ye.Yu., Megroyan A.A. Shear wave elastography of pancreatic malignant neoplasms. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;

- 26(5, Suppl. 48):107(392)].
10. *Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г., Кризер А.Г., Смирнов А.В., Аскерова Н.Н., Калинин Д.В.* Ультразвуковая диагностика инсулином и несидиобластоза при синдроме органического гиперинсулинизма. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):110(401). [*Vetshева N.N., Karmazanovsky G.G., Kriger A.G., Smirnov A.V., Askerova N.N., Kalinin D.V.* Insulinomas and nesidioblastosis at organic hyperinsulinism syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):110(401)].
 11. *Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О., Беспалов П.Д., Рябов А.Б., Поляков А.П., Хомяков В.М., Черемисов В.Э., Ратушный М.В., Соколов В.В., Пирогов С.С., Волченко Н.Н., Пикин О.В., Колобаев И.В., Стецюк А.Н., Сугаиров А.Л.* Современные возможности лучевой диагностики при гастроинтестинальной стромальной опухоли пищевода. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):105(385). [*Mitina L.A., Kazakevich V.I., Stepanov S.O., Bepalov P.D., Ryabov A.B., Polyakov A.P., Khomyakov V.M., Cheremysov V.E., Ratushny M.V., Sokolov V.V., Pirogov S.S., Volchenko N.N., Pikin O.V., Kolobayev I.V., Stetsyuk A.N., Sugaipov A.L.* Modern options of radiological diagnostics of gastrointestinal esophageal stromal tumor. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):105(385)].
 12. *Абучина В.М., Трофимова Е.Ю., Алексеечкина О.А.* Ультразвуковая диагностика травматического панкреатита при сочетанной травме. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48): 102 (371). [*Abuchina V.M., Trofimova Ye.Yu., Alekseyechkina O.A.* Ultrasound diagnosis of traumatic pancreatitis at combined injury. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):102(371)].
 13. *Мамошин А.В., Борсуков А.В., Мурадян В.Ф., Альянов А.Л.* Ультразвуковая диагностика острого деструктивного панкреатита с позиции выполнения мининвазивных вмешательств. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):105(383). [*Matoshin A.V., Borsukov A.V., Muradyan V.F., Alyanov A.L.* Ultrasound diagnosis of acute destructive pancreatitis from the standpoint of minimal invasive procedures implementation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):105(383)].
 14. *Данзанова Т.Ю., Синокова Г.Т., Лепэдату П.И., Гудилина Е.А.* Ультразвуковая диагностика осложнений после гепатобилиарных операций. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):103(375). [*Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I., Gudilina E.A.* Ultrasound diagnosis of hepatobiliary surgery complications. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):103(375)].
 15. *Ольхова Е.Б., Шумейко Н.К., Мукасеева Т.В.* Ультразвуковая диагностика портальных тромбозов у детей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):106(387). [*Olkhova Ye.B., Shumeyko N.K., Mukaseyeva T.V.* Ultrasound diagnosis of portal thromboses in pediatrics. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):106(387)].
 16. *Балакина И.В.* Случай выявления инвагинационной кишечной непроходимости при ультразвуковом исследовании. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):102(372). [*Balakina I.V.* Ultrasound diagnostics of intestinal obstruction due to invagination. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):102(372)].
 17. *Ермолов А.С., Алексеечкина О.А., Лебедев А.Г., Титова Г.П.* Возможности ультразвукового исследования в диагностике неокклюзионного нарушения кровообращения кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48): 103 (376). [*Yermolov A.S., Alekseyechkina O.A., Lebedev A.G., Titova G.P.* The options of ultrasound investigation in diagnosis of non-occlusal circulatory intestinal disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):103(376)].
 18. *Береснева Э.А., Трофимова Е.Ю., Ермолова И.В.* Особенности рентгеноультразвуковой диагностики закрытых повреждений диафрагмы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5, Прил. 48):17(53). [*Beresneva E.A., Trofimova Ye.Yu., Yermolovova I.V.* Features of X-ray ultrasound diagnosis of closed diaphragmatic trauma. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):17(53)].

Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. И. Симаненков, С. В. Тихонов, Н. Б. Лищук

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease

V.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, N.B. Lischuk

Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Цель исследования. Проанализировать приверженность инициальному и поддерживающему курсу терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материал и методы. В проспективном исследовании приняли участие 84 пациента с ГЭРБ: 50 (59,5%) мужчин и 34 (40,5%) женщины в возрасте от 18 до 74 лет. По результатам проведенной эзофагогастроудоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки у 32 (38,1%) пациентов диагностирована неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 52 (61,9%) обнаруживался рефлюксный эзофагит. Общий срок наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев, на протяжении которых больные совершали пять визитов в исследовательский центр: инициальный, через 1½, 3, 6 и 12 месяцев с заполнением опросников Спилбергера–Ханина, Бека, SF-36, сокращенного многофакторного опросника личности (СМОЛ).

Aim of investigation. To analyze treatment compliance at initial course and maintenance treatment by proton pump inhibitors at gastroesophageal reflux disease (GERD).

Material and methods. Overall 84 GERD patients with took part in prospective study: 50 (59.5%) men and 34 (40.5%) women aged from 18 to 74 years. By results of esophagogastroduodenoscopy and morphological investigation of mucosal biopsies non-erosive reflux disease (NERD) was diagnosed in 32 (38.1%) patients, reflux esophagitis was found in 52 cases (61.9%). Total period of patients monitoring was 12 months at which patients made five visits to the research center: initial, through 1.5, 3, 6 and 12 months with filling in of questionnaires of Spielberger-Khanin, Beck, SF-36 and abridged multifactorial questionnaire of the personality (AMQP). Treatment compliance was established according to duration of study participation, along with that patients self-estimated it on 2, 3, 4 and 5 visits by Morisky-Green

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»

Simanenkov Vladimir I. — MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Тихонов Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова». Контактная информация: sergeyvt2702@gmail.com; Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Tikhonov Sergey V. — MD, assistant, Chair of internal diseases and clinical pharmacology, Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: sergeyvt2702@gmail.com; Russia, St. Petersburg, Kirochnaya Str., 41

Лищук Надежда Берджановна — аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»

Lishchuk N. — graduate student, Chair of internal diseases and clinical pharmacology, Mechnikov North-western State Medical University

Поступила: 25.10.2016 / Received: 25.10.2016

Приверженность к лечению устанавливалась на основании длительности участия в исследовании, кроме того, больные самостоятельно оценивали ее на 2, 3, 4 и 5-м визитах при заполнении опросника Мориски–Грина и 5-балльных аналоговых шкал по определению приверженности приему препарата и изменению образа жизни. На первом визите путем рандомизации 1:1 определялись участники образовательной программы, посвященной рефлюксной болезни.

Результаты. 17,9% пациентов не явились на второй визит, логистический регрессионный анализ не выявил факторов, ответственных за ранний низкий комплайнс; 38% больных посетили все пять визитов на протяжении 12 месяцев. Последние достоверно отличались от лиц, выбывших из исследования на различных этапах: они имели большее количество хронических заболеваний ($p < 0,01$), принимали большее количество лекарственных препаратов на постоянной основе ($p < 0,01$), получали меньшее число баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ ($p < 0,05$). Путем проведения логистического регрессионного анализа выявлены факторы, влияющие на долгосрочную приверженность: количество хронических заболеваний (ОШ=1,64; $p=0,0033$), количество получаемых лекарственных препаратов (ОШ=1,63; $p=0,0158$), количество баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ (ОШ=0,95; $p=0,042$).

Заключение. У пациентов с ГЭРБ однократно проведенная образовательная программа повышает приверженность инициальной терапии и не влияет на приверженность поддерживающей терапии. К числу предикторов высокой мотивации на лечение относятся: наличие хронических заболеваний и прием на постоянной основе лекарственных средств по поводу другой патологии, минимальная выраженность аффективно-ригидных черт личности. Оптимальным вариантом у российских пациентов с ГЭРБ является постоянная поддерживающая терапия, при этом у больных с НЭРБ при отсутствии индикаторов низкой приверженности может использоваться курсовая поддерживающая терапия.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, приверженность к лечению, ингибиторы протонной помпы, образовательная программа, поддерживающая терапия.

test and 5-score analog scales of pharmaceutical treatment compliance and lifestyle verification. The first visit patients underwent 1:1 randomization to the educational program devoted to reflux disease.

Results. Of all patients 17.9% missed the second visit, the logistic regression analysis revealed no factors associated to the early low compliance; 38% of patients made all five visits for 12 months. The latter differed significantly from those who dropped out of the study at different stages: they had high number of chronic diseases ($p < 0.01$), received higher quantity of drugs on the constant basis ($p < 0.01$), got lower scores by the paranoid trait scale of AMQP ($p < 0.05$). Logistic regression is revealed factors associated to the low level of treatment compliance: number of chronic concomitant diseases (OR=1.64; $p=0.0033$), quantity of the received drugs (OR=1.63; $p=0.0158$), scores by paranoid trait AMQP scale (OR=0.95; $p=0.042$).

Conclusion. Single course educational program in GERD patients increases treatment compliance for initial course while does not affect maintenance therapy compliance. Following predictors of high treatment motivation were found: existence of chronic diseases and intake of medications on the regular basis for concomitant diseases, minimal intensity of rigidity of affect personality trait. Constant maintenance therapy is optimal for GERD patients in the Russian population, at the same time in NERD patients without low compliance markers the course maintenance therapy can be applied.

Key words: gastroesophageal reflux disease, treatment compliance, proton pump inhibitors, educational program, maintenance therapy.

Для цитирования: Симаненков В. И., Тихонов С. В., Лищук Н. Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):29-34.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34

For citation: Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lischuk N.B. Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):29-34 (In Russ.).
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34

В соответствии с современными международными согласительными документами *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) является широко распространенным хроническим часто рецидивирующим заболева-

нием, требующим инициального курса кислотосупрессивной терапии и длительного, иногда пожизненного, поддерживающего лечения [1, 2]. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ГЭРБ страдают 10–20%

населения западных стран и 13,3% отечественной популяции, рефлюксный эзофагит выявляется у 45–80% больных [3, 4]. Серьезность рефлюксной болезни обуславливается не только возможностью развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений, таких как стриктура, язва, аденокарцинома пищевода, но и значимым влиянием на качество жизни пациентов. В ряде исследований показано, что у больных ГЭРБ отмечается более выраженное снижение качества жизни, чем у пациентов со стенокардией, сахарным диабетом и опухолевыми заболеваниями [5].

Высокая приверженность больных ГЭРБ к лечению является залогом эффективности терапии и помогает избежать значимого снижения качества жизни и развития осложнений. Установлено, что в развитых странах приверженность к терапии хронических заболеваний находится на уровне 50%, а в развивающихся странах данный показатель еще ниже [6]. В Соединенных Штатах Америки от 33 до 66% госпитализаций пациентов, принимающих лекарственные препараты, связано с низкой приверженностью к лечению, что наносит ущерб системе здравоохранения в размере 100 млн долларов ежегодно [7]. Повышение приверженности к терапии является более эффективной мерой, чем создание новых лекарственных средств или модернизация режимов дозирования уже имеющихся [8].

Изучение приверженности к стартовому и поддерживающему лечению, эффективности различных вариантов поддерживающей терапии, выявление факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению у пациентов с ГЭРБ, несомненно, должно иметь положительные эффекты, в том числе фармакоэкономические, поскольку поможет избежать как прямых, так и косвенных затрат на лечение заболевания и его осложнений. В ряде работ было продемонстрировано, что применение образовательных программ в клинике внутренних болезней является результативной и перспективной мерой повышения мотивации на лечение [9].

В настоящей статье описывается исследование, посвященное изучению приверженности к инициальной и поддерживающей терапии *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) у пациентов с ГЭРБ. В процессе проспективного наблюдения выявляются факторы, ответственные за приверженность к лечению, оценивается эффективность образовательной программы.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 84 пациента с ГЭРБ: 50 (59,5%) мужчин и 34 (40,5%) женщины в возрасте от 18 до 74 лет (средний 47 ± 18 года). По результатам эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования

слизистой оболочки у 32 (38,1%) больных диагностировалась *неэрозивная рефлюксная болезнь* (НЭРБ), у 52 (61,9%) – *рефлюксный эзофагит* (РЭ), в том числе у 33 (39,3%) – А степени, у 16 (19,05%) – В степени, у 2 (2,4%) – С степени и у 1 (1,2%) – D степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации.

Общий срок наблюдения за пациентами составлял 12 месяцев, на протяжении которых больные совершали пять визитов в исследовательский центр: инициальный, через 1½, 3, 6 и 12 месяцев.

На первом визите путем рандомизации 1:1 определялись участники образовательной программы, посвященной вопросам этиологии, патогенеза, клинического течения и лечения ГЭРБ (20 слайдов). Особое внимание уделялось возможным осложнениям ГЭРБ и необходимости четкого выполнения врачебных рекомендаций. Образовательная программа применялась в диалоговом режиме: больные активно задавали интересующие их вопросы, обсуждали различные варианты лечения, особенности диетического питания. В среднем на интерактивное взаимодействие с пациентом в рамках образовательной программы уходило от 25 до 30 минут. Затем пациентам выдавались ИПП для проведения курса инициальной кислотосупрессивной терапии (омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 45 дней).

Второй визит проходил по окончании 45-дневного курса инициальной терапии. На этапе завершения второго визита больных рандомизировали при помощи таблицы случайных чисел в соотношении 1:1:1 в три группы, получающие: 1) постоянную поддерживающую терапию, 2) терапию «по требованию» и 3) курсовую поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия осуществлялась в течение 10,5 месяца. Под курсовой поддерживающей терапией подразумевался 2,5-месячный перерыв в приеме ИПП после завершения инициальной полторамесячной кислотосупрессивной терапии, а затем прием омепразола курсами по 1 месяцу в дозе 20 мг один раз в сутки с перерывами на 2,5 месяца между ними. Прием омепразола по 20 мг один раз в 2 суток обозначался как постоянная поддерживающая терапия. Использование омепразола в дозе 20 мг в течение 5 дней в случае возникновения изжоги и/или регургитации считалось терапией в режиме «по требованию». На третьем, четвертом и пятом визитах, проходивших соответственно через 3, 6 и 12 месяцев после начала исследования, регистрировались клинические данные, свидетельствующие об обострении ГЭРБ, определялась приверженность больных лечению.

Всем пациентам на каждом из пяти визитов проводилось динамическое экспериментально-психологическое тестирование опросниками Спилбергера–Ханина, Бека, SF-36, *сокращен-*

ным многофакторным опросником личности (СМОЛ).

Приверженность к лечению оценивалась на основании длительности участия в исследовании, кроме того больные самостоятельно оценивали ее на 2, 3, 4 и 5-м визитах путем применения опросника Мориски–Грина и 5-балльной аналоговой шкалы по определению приверженности приему препарата и изменению образа жизни.

Полученные данные статистически обрабатывались в программе Statistica 6.0. Подтверждение нормальности распределения признака осуществлялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Если гипотеза о нормальности распределения показателей отвергалась, для анализа использовались непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона для парных показателей, критерий корреляции Спирмена). В случае подтверждения гипотезы о нормальном распределении данных применялись методы параметрической статистики (t -критерий Стьюдента, t -критерий Стьюдента для парных показателей, критерий корреляции Пирсона). Для выявления статистических отличий между тремя группами пациентов, получавших различные варианты поддерживающей терапии, использовался однофакторный дисперсионный анализ с фиксированными эффектами. Логистический регрессионный анализ применялся для выявления предикторов высокой приверженности лечению.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Результаты исследования

Из 84 участников исследования 15 (17,9%) не явились на второй визит, проходивший по окончании 45-дневной инициальной кислотосупрессивной терапии. Логистический регрессионный анализ не выявил факторов, ответственных за ранний низкий комплайнс.

Все пять визитов на протяжении 12 месяцев посетили 32 (38%) пациента. Эти лица достоверно отличались от выбывших из исследования на различных этапах: они имели большее количество хронических заболеваний ($p < 0,01$), принимали большее количество лекарственных препаратов на постоянной основе ($p < 0,01$), получали меньшее число баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ ($p < 0,05$). Путем проведения логистического регрессионного анализа были выявлены факторы, влияющие на долгосрочную приверженность: количество хронических заболеваний (ОШ=1,64; $p=0,0033$), количество получаемых лекарственных препаратов (ОШ=1,63; $p=0,0158$), количество баллов по шкале паранойяльности опросника СМОЛ (ОШ=0,95; $p=0,042$).

Пациенты, находившиеся на различных схемах противорецидивного лечения, отличались по

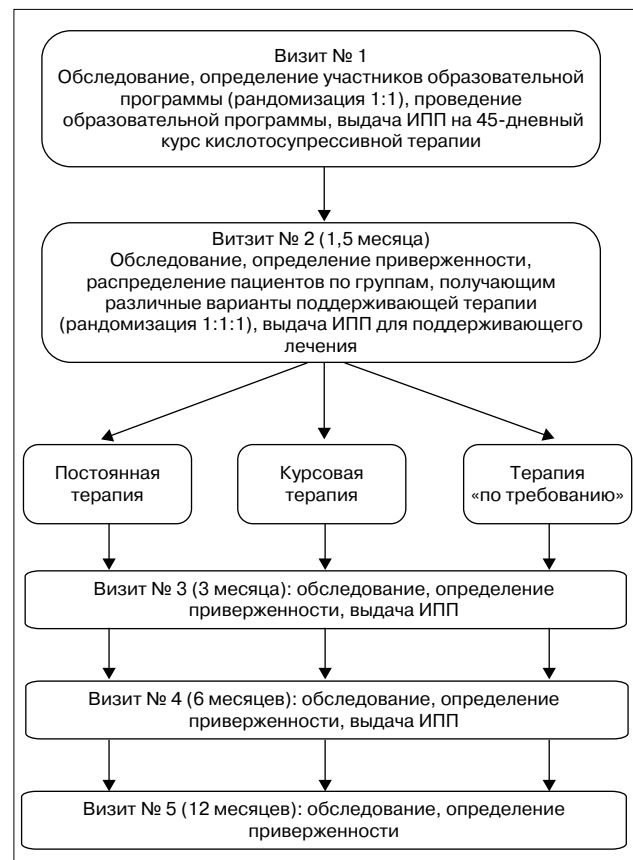


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of the study

динамике симптоматики, количеству обострений и приверженности рекомендациям.

Целостная картина изменения клинических, психометрических показателей была возможна лишь для 32 больных, завершивших все визиты в рамках исследования: 12 в группе постоянной поддерживающей терапии, 6 в группе терапии «по требованию» и 14 в группе курсовой терапии.

Длительность участия в исследовании пациентов, получавших различные варианты поддерживающей терапии, варьировала (рис. 2). Так, пациенты, рандомизированные в группу поддерживающей терапии в режиме «по требованию», достоверно раньше отказывались от участия в исследовании, участвовали в нем $5,4 \pm 4,4$ месяца; у получавших постоянную терапию этот срок составлял $8,6 \pm 4,7$ месяца, у получающих поддерживавшее лечение в курсовом режиме — $8,5 \pm 4,8$ месяца ($p < 0,05$). В группе получавших поддерживающую терапию в режиме «по требованию» было достоверно меньше лиц, завершивших 12-месячное исследование, по сравнению с получавшими курсовую и постоянную поддерживающую терапию — соответственно 6 (27%), 12 (54%) и 12 (63%) ($p=0,05$).

Количество обострений у больных, находящихся на постоянной поддерживающей терапии, было достоверно меньше, чем в группах кур-

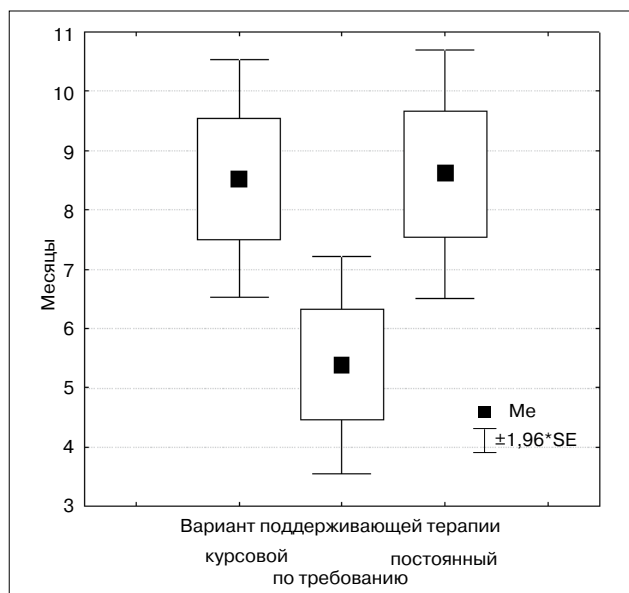


Рис. 2. Длительность участия пациентов в исследовании в зависимости от варианта поддерживающей терапии

Fig. 2. Duration of participation of patients in the study depending on variant of maintenance therapy

совой поддерживающей терапии и терапии «on demand» — соответственно 3 (25%), 9 (64%) и 5 (83%), $p < 0,05$.

Достоверных отличий по времени участия в исследовании пациентов с НЭРБ и РЭ, влиянию образовательной программы на длительность участия в протоколе обнаружить не удалось, однако у участников программы отмечалась значимо меньшая частота и тяжесть изжоги на момент окончания инициального курса кислотосупрессивной терапии.

Обсуждение результатов исследования

По итогам проведенного исследования можно сделать вывод о низкой приверженности к лечению у пациентов с ГЭРБ, не отличающейся от таковой при НЭРБ и РЭ: лишь 32 (38%) больных посетили все 5 визитов в рамках протокола. Схожие данные были получены и в зарубежных исследованиях [10].

Предикторами высокой приверженности к назначенной терапии является наличие хронической патологии и прием лекарственных средств по поводу других заболеваний на постоянной основе, минимальная выраженность аффективно-ригидных черт личности.

Ряд авторов демонстрировал связь между приверженностью к лечению и количеством принимаемых препаратов — так, полипрагмазия значимо снижает приверженность к лечению [11]. Результаты, полученные в исследовании, по всей

видимости, обуславливаются тем, что большая часть участников протокола принимала от 1 до 3 лекарственных средств ежедневно и лишь 2 пациента принимали больше 5 наименований препаратов на постоянной основе. Возможно, пациенты, имеющие хронические заболевания и уже принимающие прописанные лекарственные средства на постоянной основе, имеют адекватную внутреннюю картину болезни и гармоничный тип реагирования на заболевания, что предполагает высокую приверженность назначаемому им новому терапевтическому воздействию. Очевидно, данное правило действует при приеме больным до 5 наименований препаратов, назначение же одновременно большего их количества способно негативно сказаться на приверженности к лечению.

В проведенной работе изучалась приверженность к трем вариантам поддерживающей терапии. Наименее эффективной поддерживающей стратегией у пациентов с ГЭРБ оказалась терапия в режиме «по требованию». Данный вариант лечения не смог адекватно предотвратить обострений заболевания, кроме того, больные, получавшие поддерживающую терапию в режиме «on demand», достоверно раньше отказывались от участия в исследовании по сравнению с находящимися на курсовой и постоянной поддерживающей терапии, что свидетельствует о низкой приверженности к данному варианту терапии у российских пациентов. Полученные данные отличаются от результатов зарубежных исследований, в которых была продемонстрирована высокая приверженность именно к терапии в режиме «по требованию» [12].

Столь значимое отличие в приверженности к поддерживающей терапии может быть объяснено тем, что российские пациенты более склонны следовать четким врачебным рекомендациям и не привыкли к гибкому, самостоятельно определяемому режиму лечения.

Досрочное прекращение участия в исследовании может быть также обусловлено отсутствием адекватного контроля проявлений рефлюксной болезни на фоне приема ИПП в режиме «по требованию» и возникновением недоверия у пациента по отношению к лечащему доктору, назначившему неэффективный вариант лечения.

Несмотря на одинаковую приверженность к постоянной и курсовой поддерживающей терапии, эффективность данных режимов нельзя признать идентичной. Достоверно большее количество обострений, потребовавших проведения дополнительного курса кислотосупрессивной терапии, на фоне курсового лечения по сравнению с постоянной поддерживающей терапией делает последнюю наиболее подходящей для пациентов с ГЭРБ.

В ходе проведения статистического анализа выяснилось, что у участников образовательной программы отмечалась достоверно меньшая частота

та и тяжесть изжоги на момент окончания инициального курса кислотосупрессивной терапии. Влияния образовательной интерактивной методики на другие данные обнаружить не удалось.

Вышеописанные факты свидетельствуют о недостаточной и кратковременной эффективности однократно проведенной образовательной программы у пациентов с рефлюксной болезнью. Вероятно, образовательная программа кратковременно воздействует на эмоциональные и поведенческие реакции, связанные с заболеванием, что увеличивает приверженность к приему медикаментов и рекомендациям по изменению образа жизни и положительно влияет на динамику симптоматики ГЭРБ.

Кратковременность положительного влияния однократно проведенных образовательных мероприятий у пациентов с рефлюксной болезнью может определяться быстрым купированием симптомов заболевания на фоне инициального курса терапии ИПП, когда через 1–2 недели лечения пациент не проявляет беспокоящих его жалоб и отмечает значимое повышение качества жизни

и, следовательно, теряет одну из мотивационных составляющих, влияющих на следование врачебным рекомендациям по контролю за заболеванием.

Заключение

В ряде исследований продемонстрирована недостаточная эффективность однократно проведенной образовательной программы и большее ее значение при периодическом повторении [13, 14]. Кратковременная эффективность образовательной программы у пациентов с ГЭРБ требует изучения других подходов к вторичной немедикаментозной профилактике, например, повторяющейся образовательной интерактивной методики. Возможно, эффективным будет проведение повторной образовательной программы на этапе окончания инициального курса кислотосупрессивной терапии, когда у пациента исчезли беспокоившие его жалобы и он не особенно настроен продолжать лечение. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. *Tytgat G.N., McColl K., Tack J., et al.* New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(3):249-56.
2. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al.* Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1900-20.
3. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др.* Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. *Эксперим клин гастроэнтерол* 2009; 6:4-12. [*Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al.* Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia (MEGRE)»: the first results. *Eksperim klin gastroenterol* 2009; 6:4-12].
4. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2007; 54(5):710-17.
5. *Kulig M., Leodolter A., Vieth M., et al.* Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(8):767-76.
6. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Электронный ресурс]. World Health Organisation 2003. URL: <http://www.who.com/int2> (Дата обращения: 18.08.2013).
7. *McDonnell P.J., Jacobs M.R.* Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9):1331-6.
8. *Haynes R.B., McDonald H., Garg A.X., et al.* Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev.* - Ontario: McMaster University Medical Centre, 2008.- 345 p.
9. *Dukat A, Balazovjeh I.* A 5-year follow-up of preventive approach to patients with essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1996; 10:131-3.
10. *Van Soest E.M., Siersema P.D., Dieleman J.P., et al.* Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):377-85.
11. *Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.A.* Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8):1296-310.
12. *Tsai H.H., Chapman R., Shepherd A., et al.* Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopynegative gastroesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(6):657-65.
13. *Steven I.D., Wing L.* Control and cardiovascular risk factors of hypertension. An assessment of a sample of patients. *Aus Fam Physician* 1999; 28:45-8.
14. *Williams M.V., Baker D.W., Parker R.M., et al.* Relationship of functional Health literacy to patients' knowledge of their chronic disease. A study of patients with hypertension and diabetes. *Arch Intern Med* 1998; 158:166-72.

Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Соглачительного совещания «Маастрихт-V» (2016)

А. А. Шептулин¹, Т. Л. Лапина¹, В. О. Кайбышева²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Кафедра госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова, Городская клиническая больница № 31, Москва, Российская Федерация

Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016)

A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, V.O. Kaybysheva²

¹Chair of internal diseases propedeutics, State educational state-funded institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Chair of hospital surgery No. 2, medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, City hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Провести краткий анализ докладов XXIX международного рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и микробиоты (Магдебург, 2016) и обсудить представленные на нем основные положения Соглачительного совещания «Маастрихт V», посвященного диагностике и борьбе с инфекцией.

Основные положения. На данном совещании обсуждались вопросы, касающиеся связи *H. pylori* с гастроэнтерологическими и негастроэнтерологи-

Aim of review. To review in brief the reports of the XXIX international working meeting of the European *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and Microbiota Study Group (Magdeburg, 2016) and to discuss the key points of «Maastricht V» consensus meeting, devoted to diagnosis and treatment of infection.

Key points. Association of *H. pylori* to both gastroenterological and non-gastrointestinal diseases and optimization of eradication therapy modes were discussed at the consensus conference. The special attention was paid for decreasing of infection burden and the

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 2, bld.1

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Городская клиническая больница № 31 (ГКБ № 31), Москва. Контактная информация: valeriakai@mail.ru, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Поступила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

ческими заболеваниями и оптимизации схем эрадикационной терапии. Большое внимание было уделено значению борьбы с инфекцией в предупреждении развития рака желудка. В ходе совещания представлены новые алгоритмы проведения эрадикационной терапии в регионах с высокой и низкой резистентностью инфекции *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу. При этом показано, что резистентность к кларитромицину в России неодинакова в различных регионах и что наибольшей эффективностью в настоящее время обладают схемы с препаратами висмута (в частности, висмута трикалия дицитратом).

Заключение. Рекомендации согласительного совещания «Маастрихт V» позволяют существенно улучшить результаты лечения больных с инфекцией *H. pylori* и снизить риск развития связанных с ней заболеваний (в первую очередь, рака желудка).

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, эрадикация, предупреждение рака желудка, микробиота желудка и кишечника.

stomach cancer prevention. New eradication therapy modes were presented for the regions with high and low *H. pylori* resistance to clarithromycin and metronidazole. It was demonstrated that clarithromycin resistance in Russia significantly varies in different regions and highest efficacy was observed for bismuth-based (in particular — bismuth tripotassium dicitrate) eradication modes.

Conclusion. The guidelines of «Maastricht V» consensus meeting provide significant improvement of treatment results in *H.pylori*-infected patients as well as decrease of the risk of associated diseases (first of all — the stomach cancer).

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, eradication, stomach cancer prevention, stomach and intestinal microbiota.

Для цитирования: Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):35-43
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43

For citation: Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kaybysheva V.O. Update on *Helicobacter pylori* infection study and key points of «Maastricht-V» consensus conference (2016). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):35-43 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-35-43

15–17 сентября 2016 г. в Магдебурге (Германия) состоялось XXIX международное рабочее совещание Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* и микробиоты (European *Helicobacter* & Microbiota Study Group [EHMSG]).

В ходе обсуждения состоялся обмен мнениями о возможной защитной роли *H. pylori* в возникновении различных заболеваний. В докладе A. Müller (Швейцария) [1] было показано, что в экспериментальных исследованиях *H. pylori* защищает мышей от развития у них бронхиальной астмы, вызванной овалбумином, а применение экстракта, содержащего данные бактерии, увеличивает выделение слизи и предохраняет от возникновения воспалительных заболеваний кишечника. В свою очередь, J. Labenz (Германия) [2], первым обративший внимание на повышение частоты *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) после устранения инфекции *H. pylori*, предположил, что рост заболеваемости ГЭРБ в таких случаях может быть связан с повышением массы тела, поскольку *H. pylori* подавляет аппетит за счет снижения постпрандиального уровня грелина.

M. Leja и соавт. (Латвия) [3] анонсировали проведение пилотного исследования GISTAR, включившего 3453 больных, которое позволит получить новые данные о распространенности предраковых изменений и эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у больных с неблаго-

приятными гистологическими и серологическими (уровень пепсиногена) показателями. O. Sjomina и соавт. (Латвия) [4] наблюдали (в среднем в течение 3 с половиной лет) больных со сниженным уровнем пепсиногена, оценивая у них динамику изменений слизистой оболочки желудка, и пришли к заключению, что только у сравнительно незначительного числа таких пациентов за время наблюдения развились рак желудка (0,8%) и дисплазия эпителия (11,2%). R. Aime и соавт. (Финляндия, Эстония) [5] провели сравнительную оценку распространенности атрофического гастрита у пожилых лиц обеих стран. Авторы обнаружили сходную распространенность атрофического гастрита у пожилых людей в Финляндии и Эстонии (соответственно 12,3 и 15,6%), однако осложнения его в виде дефицита витамина B₁₂ встречались преимущественно в Эстонии (соответственно у 23,3 и 3,8% пациентов), что позволило сделать вывод о необходимости контроля содержания витамина B₁₂ у больных этой страны и его своевременной коррекции.

Вызвала интерес сравнительная оценка распространенности инфекции *H. pylori* у здоровых и больных с ВИЧ-инфекцией (C. Schulz и соавт., Германия) [6]. Частота обнаружения антител к *H. pylori* у ВИЧ-инфицированных была ниже, чем у здоровых (соответственно 35 и 43,5%). Особенно низкой она оказалась у лиц с тяжелыми стадиями заболевания, что нашло объяснение в более частом применении ими антибиотиков

и снижении у них напряженности иммунитета. J. Molina-Infante и соавт. (Испания, Италия) [7] провели сравнительное исследование частоты выявления инфекции у больных эозинофильным эзофагитом (24%) и лиц контрольной группы (47%) и на основании полученных результатов сделали вывод о протективной роли микроорганизма в развитии данного заболевания.

Ряд докладов был посвящен совершенствованию методов диагностики *H. pylori*. С. Langner и соавт. (Германия) [8] сравнили между собой точность микробиологического и гистологического методов исследования и показали, что с помощью микробиологического метода удавалось выявить инфекцию у 90–100% больных хроническим гастритом и язвенной болезнью и 83% пациентов, страдающих раком желудка, тогда как положительные результаты гистологического метода зарегистрированы у 80–88% пациентов с разными формами хронического гастрита и 40% больных язвенной болезнью и раком желудка. На основании полученных данных авторы отмечают большую чувствительность микробиологического метода по сравнению с гистологическим. М. Okuda и соавт. (Япония) [9] предложили в целях диагностики определять с помощью теста ELISA антитела к *H. pylori* в моче. В исследованиях, проведенных у 806 студентов, установлено, что чувствительность этого метода составила 97,6%, а специфичность — 96,5%.

Были представлены новые данные о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в разных странах. Так, В. Bluemel и соавт. (Германия) [10] выявили, что у 746 пациентов с инфекцией *H. pylori*, проживающих в Германии, которым никогда не проводилась эрадикационная терапия, устойчивость этих бактерий к кларитромицину составила 10,1%, к левофлоксацину — 9,6%, к тетрациклину — 1,5%. В свою очередь, F. Megraud и соавт. (Франция) [11] обнаружили, что резистентность *H. pylori* во французской популяции в 2014 г. была следующей: к кларитромицину — 22,2%, к левофлоксацину — 15,4%, к метронидазолу — 45,9%, к амоксициллину и рифампицину — менее 1%, к тетрациклину — 0%. Среди больных, повторно получавших кларитромицин и метронидазол, устойчивость к двум последним антибиотикам составила соответственно 74 и 78,3%. Напротив, исследования, проведенные в Смоленске (N. N. Dekhnich и соавт., Россия) [12], показали низкую частоту резистентности к кларитромицину (3,5%), метронидазолу (10,3%), амоксициллину (3,5%), рифампицину (8,6%), тетрациклину (0%), но высокую — к левофлоксацину.

D. G. Graham и соавт. (США, Италия, Китай) [13] в популяции с предположительной частотой резистентности к кларитромицину — 20%, а к метронидазолу — 40% оценивали целесообраз-

ность назначения для эрадикации квадротерапии без препаратов висмута, включающей в себя, как известно, *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), амоксициллин, кларитромицин и метронидазол. В такой ситуации, по мнению авторов, у 80% больных достаточно назначения тройной терапии. Из оставшихся пациентов в 40% случаев ожидается двойная резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу, а в 60% — только к кларитромицину, что дает основание применять у таких больных схемы на основе метронидазола. Авторы делают вывод, что 92% пациентов, которым назначается квадротерапия без препаратов висмута, получают избыточную терапию с одним лишним антибиотиком.

A. G. McNicholl и соавт. (Испания, Франция, Словения, Италия, Германия, Россия, Ирландия) [14] привели предварительные результаты паневропейского регистра (31 страна) по применению для эрадикационной терапии схемы, включающей 14-дневный курс ИПП (эзомепразол), препаратов висмута, левофлоксацина и амоксициллина. Назначение данной схемы 327 больным в качестве терапии второй линии дало возможность достичь частоты эрадикации 85% (при анализе по методу *intention-to-treat*) и 92% (при оценке по методу *per protocol*).

D. Cheung и соавт. (Южная Корея) [15] показали, что добавление пробиотика *Lactobacillus acidophilus* к стандартной тройной терапии позволило достичь у больных достоверно более высокой частоты эрадикации (92%), чем у пациентов контрольной группы (74%).

В рамках рабочего совещания был проведен симпозиум «Что нового в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*? Ренессанс препаратов висмута». Председательствовавший на этом симпозиуме Р. Malfertheiner (Германия) [16] в своем вступительном слове напомнил, что еще в XIX веке известный немецкий терапевт А. Куссмауль успешно применял субнитрат висмута для лечения заболеваний желудка и высоко оценил эффективность квадротерапии с солями висмута, образно назвав входящие в эту схему препараты «Д'Артаньяном и тремя мушкетерами». F. Megraud (Франция) [17] отметил, что добавление препаратов висмута к тройной терапии повышает частоту эрадикации у больных, резистентных к кларитромицину, с 38 до 84%. F. Bazzoli (Италия) [18] подчеркнул, что назначение квадротерапии с препаратами висмута особенно показано в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу.

Наиболее популярным из висмутсодержащих препаратов в настоящее время является висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), который образует комплекс с белками стенки бактерий и вызывает их деградацию за счет окислительного стресса, препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоци-

там, блокирует подвижность бактерий, подавляет активность вырабатываемых ими ферментов, а также обладает цитопротективными свойствами [19].

В ходе состоявшихся симпозиумов впервые анонсированы основные положения Согласительного совещания «Маастрихт V» по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, которые чуть позже были опубликованы в журнале Gut [20].

В подготовке согласительного документа приняли участие 43 эксперта из 24 стран. Было создано 5 рабочих групп, отвечавших за его определенные разделы: показания к эрадикации и связь *H. pylori* с развитием заболеваний (1-й), диагностика инфекции (2-й), лечение (3-й), профилактика и общественное здоровье (4-й), *H. pylori* и микробиота желудка (5-й).

По системе GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) оценивались: *уровень доказательности* [УД] (quality of the evidence) – высокий (high), умеренный (moderate), низкий (low), очень низкий (very low) и *степень рекомендаций* [СР] (strength of the recommendation) по отношению к применению (for using) или, наоборот, неприменению (against using), которая могла быть сильной (strong), умеренной (moderate) или слабой (weak).

Наиболее важным положением 1-го раздела служит констатация инфекционной природы гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [УД – высокий, СР – сильная]. Принципиально новым является положение о возможной связи *H. pylori*-ассоциированного гастрита (как отдельной нозологической формы) с симптомами диспепсии и их стойком исчезновении у 10% больных после эрадикации [УД – умеренный, СР – сильная]. Прежде всегда подчеркивалось, что хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, не может считаться причиной возникновения функциональной диспепсии, а проведение эрадикации приводит к исчезновению жалоб лишь у небольшого числа больных (N.J. Talley и соавт., 1999) [21]. В новом согласительном документе возможность постановки диагноза «истинной» функциональной диспепсии предполагается только при отсутствии инфекции *H. pylori* [УД – высокий, СР – сильная];

В этом разделе повторяется ряд прежних положений: о целесообразности применения стратегии «*test and treat*» у необследованных больных с диспепсией в зависимости от региональных особенностей, касающихся распространенности инфекции и показателей соотношения стоимости/польза; о неприменимости данной стратегии у пожилых больных и при наличии «симптомов тревоги» [УД – высокий, СР – сильная]; о целесообразности проведения эндоскопического исследования у больных с диспепсическими симптомами в регионах с низкой распространенностью *H. pylori* [УД – очень низкий, СР – слабая].

Также подтверждены положения предыдущего консенсуса о более высоком риске развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме аспирина и *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) в случае наличия у больных *H. pylori* [УД – высокий, СР – сильная]; о необходимости тестирования на инфекцию пациентов, получающих аспирин и НПВП, особенно при наличии у них в анамнезе язвенной болезни [УД – умеренный, СР – сильная]; об изменении топографии гастрита, ассоциированного с *H. pylori* у больных, получающих ИПП, и положительной динамике гастритических изменений у таких пациентов после проведения эрадикации [УД – низкий, СР – сильная]; о различном уровне секреции соляной кислоты (повышенный, сниженный) у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и ее полной или частичной нормализации после лечения [УД – высокий, СР – сильная].

Кроме того, приводятся прежние положения о связи инфекции *H. pylori* с развитием железодефицитной анемии (в случае отсутствия других причин ее возникновения), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, В₁₂-дефицитной анемии и необходимости проведения эрадикации у таких больных [УД – очень низкий, СР – слабая]; о том, что эрадикацию *H. pylori* следует считать терапией первой линии при локализованной стадии MALT-лимфомы желудка [УД – умеренный, СР – сильная], о наличии положительной (атеросклероз, болезнь Альцгеймера, идиопатическая болезнь Паркинсона) и отрицательной (бронхиальная астма, ожирение) связи этих заболеваний с инфекцией *H. pylori*, однако при отсутствии доказательств ее причинной роли [УД – умеренный, СР – умеренная].

Согласно положениям 2-го раздела согласительного документа, посвященного диагностике инфекции *H. pylori*, *¹³С-уреазный дыхательный тест* (¹³С-УДТ) является сегодня наиболее изученным и в контексте стратегии «*test and treat*» его следует рекомендовать к применению в первую очередь; для диагностики может быть использовано также определение моноклонального антигена *H. pylori* в кале (УД – умеренный, СР – умеренная).

Если больному проводится эндоскопическое исследование и нет противопоказаний для биопсии, то диагностическим тестом первой линии становится *быстрый уреазный тест* (БУТ): его положительные результаты служат показанием для проведения эрадикационной терапии. Биоптаты при этом должны браться из антрального отдела и тела желудка. Применение БУТ нежелательно для контроля эрадикации [УД – умеренный, СР – умеренная]. Что касается серологических методов, то они могут применяться только после их валидации; при этом следует

избегать быстрых («офисных») серологических тестов с использованием цельной крови [УД – умеренный, СР – умеренная]. Получение культуры *H. pylori* с последующим определением чувствительности к антибиотикам рекомендуется при неэффективности проведенной эрадикации [УД – низкий, СР – сильная].

Прием ИПП должен быть прекращен по меньшей мере за 2 недели до тестирования на *H. pylori*, а антибиотики и препараты висмута отменены как минимум за 4 недели до исследования [УД – умеренный, СР – умеренная].

¹³C-УДТ – в настоящее время лучший тест для контроля эрадикации. Он должен проводиться не ранее чем через 4 недели после окончания терапии. В качестве альтернативы может рассматриваться определение антигена *H. pylori* в кале с применением моноклональных антител (УД – высокий, СР – сильная).

3-й раздел согласительного документа, посвященный мерам по устранению *H. pylori*, начинается с положения, констатирующего рост резистентности инфекции к антибиотикам в большинстве стран мира [УД – умеренный, СР – сильная]. Далее указывается, что стандартная тройная схема с ИПП и кларитромицином не должна назначаться без определения чувствительности к последнему, если частота устойчивости к препарату в регионе превышает 15% [УД – очень низкий, СР – слабая].

В регионах с низкой (<15%) устойчивостью к кларитромицину в качестве терапии 1-й линии рекомендуется стандартная тройная терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин); при этом альтернативой может служить назначение квадротерапии с препаратами висмута [УД – высокий, СР – сильная].

Рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами амоксициллина обладает Флемоксин-Солютаб, в котором активное действующее вещество заключено в микросферы, защищающие его от разрушения соляной кислотой и ферментами, что определяет высокую биодоступность.

Говоря о целесообразности назначения стандартной тройной терапии в качестве эрадикационной схемы 1-й линии в России, следует иметь в виду, что показатели резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране неодинаковы в различных регионах и колеблются от 6–7,6% (Новосибирск, Смоленск) [22, 23] до 18,5–40% (Уфа, Санкт-Петербург) [24, 25]. Поэтому при решении вопроса о выборе стандартной тройной терапии в качестве схемы эрадикации 1-й линии необходимо учитывать региональные особенности.

В районах с высокой (>15%) резистентностью к кларитромицину рекомендуется схема квадротерапии с препаратами висмута или квадротерапии

без них (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол). В регионах с высокой двойной резистентностью (к кларитромицину и метронидазолу) схемой 1-й линии становится квадротерапия с препаратами висмута [УД – низкий, СР – высокая]. Продолжительность тройной терапии, квадротерапии с препаратами висмута, а также без них должна составлять 14 дней, если только в данном регионе не была доказана эффективность 10-дневного курса [УД – низкий, СР – слабая, для тройной терапии УД – умеренный, СР – сильная].

Увеличение дозы ИПП повышает эффективность тройной терапии. При этом в странах Европы и Северной Америки, где высока частота «быстрых» метаболитов ИПП, предпочтительнее назначение эзомепразола и рабепразола [УД – низкий, СР – слабая].

У пациентов с аллергией к препаратам пенициллинового ряда в регионах с низкой устойчивостью *H. pylori* к кларитромицину в качестве терапии 1-й линии показана комбинация ИПП с кларитромицином и метронидазолом, в регионах с высокой устойчивостью к кларитромицину предпочтение следует отдавать квадротерапии с препаратами висмута [УД – очень низкий, СР – слабая]. В качестве терапии 2-й линии у больных с аллергией к препаратам пенициллинового ряда возможно эмпирическое назначение резервной схемы, содержащей фторхинолоны [УД – очень низкий, СР – слабая].

Часть положений согласительного документа касается тактики ведения больных с инфекцией *H. pylori* в случаях неэффективности эрадикационной терапии 1-й линии. Так, при отсутствии желаемых результатов тройной терапии или квадротерапии без препаратов висмута назначается квадротерапия с данными препаратами или тройная терапия (квадротерапия) с фторхинолонами [УД – очень низкий, СР – слабая].

При неэффективности терапии 2-й линии возможно несколько вариантов последующих действий. В таких случаях, в частности, целесообразно определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам после получения культуры микроорганизмов или с помощью применения молекулярного метода определения устойчивости [УД – очень низкий, СР – слабая].

При отсутствии эффекта от терапии 1-й (стандартная тройная схема) и 2-й линий (квадротерапия с препаратами висмута) рекомендуются схемы, содержащие фторхинолоны. В регионах с высокой устойчивостью к фторхинолонам показано применение комбинации препаратов висмута с другими антибиотиками (например, амоксициллин) или использование схем, содержащих рифабутин [УД – очень низкий, СР – слабая].

В случае неэффективности терапии 1-й (стандартная тройная схема) и 2-й линий (тройная или

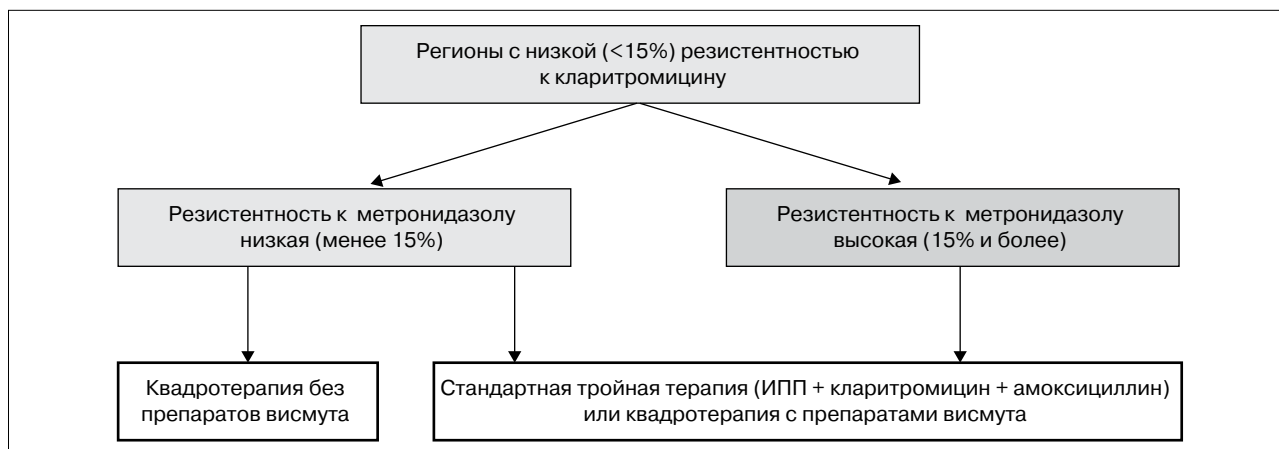


Рис. 1. Алгоритм эрадикационной терапии 1-й линии в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину
Fig. 1. Algorithm of the first-line eradication therapy for low clarithromycin resistance regions

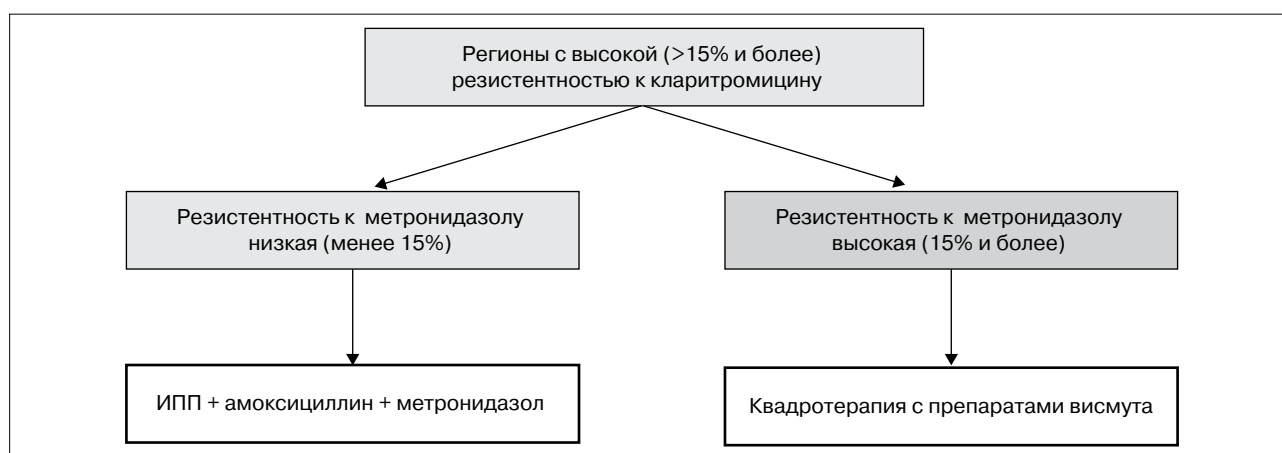


Рис. 2. Алгоритм эрадикационной терапии 1-й линии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину
Fig. 2. Algorithm of the first-line eradication therapy for high clarithromycin resistance regions

квадротерапия с фторхинолонами) предпочтительна терапия с препаратами висмута [УД – очень низкий, СР – слабая].

При безуспешности терапии 1-й (квадротерапия с препаратами висмута) и 2-й линий (тройная или квадротерапия с фторхинолонами) рекомендуется стандартная тройная терапия с кларитромицином или терапия препаратами висмута в комбинации с другими антибиотиками [УД – очень низкий, СР – слабая].

Выступавший на рабочем совещании в Магдебурге с изложением основных подходов к устранению инфекции *H. pylori*, содержащихся в согласительном документе «МаастрихтV», G. Gisbert (Испания) [26] привел следующие алгоритмы антигеликобактерной терапии 1-й и 2-й линий.

Алгоритм антигеликобактерной терапии 1-й линии

В регионах с низкой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (<15%) используется стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин +

амоксициллин) или квадротерапия с препаратами висмута. Кроме того, при низких (<15%) показателях резистентности к метронидазолу может быть назначена схема квадротерапии без препаратов висмута (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол) – рис. 1.

В регионах с высокой (>15%) резистентностью *H. pylori* к кларитромицину в случаях низкой (<15%) резистентности к метронидазолу рекомендуется применение схемы, содержащей ИПП, амоксициллин и метронидазол, а при высокой (>15%) двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу – квадротерапия с препаратами висмута (рис. 2).

Алгоритм антигеликобактерной терапии 2-й линии

При неэффективности стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) рекомендуется тройная терапия (квадротерапия) с фторхинолонами или квадротерапия с препаратами висмута. В случае безуспешности последней

целесообразна тройная (квадротерапия) с фторхинолонами, при неэффективности квадротерапии без препаратов висмута – тройная терапия (квадротерапия) с фторхинолонами или квадротерапия с препаратами висмута (рис. 3). Наиболее результативной на сегодняшний день является 14-дневный курс квадротерапии с препаратами висмута, который вне зависимости от показателей резистентности к метронидазолу позволяет достичь частоты эрадикации, составляющей 95% (D. Y. Graham и соавт., 2014) [27].

4-й раздел согласительного документа «Маастрихт V» посвящен связи *H. pylori* и рака желудка. Подтверждено, что наличие этой инфекции является главным этиологическим фактором развития рака желудка [УД – высокий, СР – сильная], причем не только дистального, но и (в случае надежного исключения аденокарциномы гастроэзофагеального перехода) проксимального отдела [УД – умеренный, СР – умеренная]. Другие факторы риска (например, курение, избыточное употребление соли) играют по отношению к *H. pylori* второстепенную роль.

Эрадикация инфекции приводит к быстрому уменьшению активности воспаления слизистой оболочки желудка, замедляет прогрессирование гастритических изменений [УД – высокий, СР – умеренная] и вызывает у части больных – при отсутствии кишечной метаплазии – обратное развитие атрофии [УД – высокий, СР – сильная]. При этом риск возникновения рака снижается более эффективно, если эрадикация проводится до развития выраженной атрофии и кишечной метаплазии [УД – умеренный, СР – умеренная]. Эрадикационная терапия несет и другие преимущества в виде уменьшения риска возникновения язвенной болезни, рецидивов язвенных кровотечений, а также НПВП-гастропатии.

Указанные обстоятельства делают оправданным, с позиций соотношения «эффективность/стоимость», проведение эрадикации инфекции

H. pylori в странах с высоким риском развития рака желудка [УД – умеренный, СР – сильная] и служат основанием для реализации в этих странах стратегии «*screen and treat*» – проведение скрининга и последующего лечения [УД – умеренный, СР – сильная]. Такой же подход может обсуждаться и в странах с умеренным и низким риском развития рака желудка, хотя значимой поддержки эта точка зрения не получила [УД – низкий, СР – слабая]. Названная стратегия рекомендуется и в индивидуальном порядке у лиц с высоким риском развития рака желудка – наследственной предрасположенностью, гастритом тела желудка, сочетанием атрофии и метаплазии эпителия, гипохлоргидрией, низким уровнем *pen-sinogena I* (PglI) и снижением соотношения PglI/PglII [УД – умеренный, СР – сильная]. Однако следует помнить, что проведение массовой эрадикации в рамках стратегии «*screen and treat*» способно повлечь за собой рост частоты резистентности к антибиотикам других бактерий [УД – высокий, СР – умеренная].

Эндоскопический скрининг может быть оправдан в странах (и у отдельных лиц) с высоким риском развития рака желудка, причем при обнаружении выраженных изменений (атрофия и кишечная метаплазия) показано динамическое наблюдение больных с проведением контрольных эндоскопических исследований и оценкой выраженности изменений по критериям классификации OLGA и OLGIM [УД – низкий, СР – умеренная].

5-й раздел согласительного документа содержит положения, касающиеся взаимоотношений *H. pylori* и микробиоты желудка и кишечника. Указывается, что микробиота желудка включает в себя и другие микроорганизмы помимо *H. pylori*, в частности представителей фирмикутов, бактероидов и актинобактерий [УД – умеренный, СР – умеренная]. При этом отмечается, что состав желудочной микрофлоры у здорового

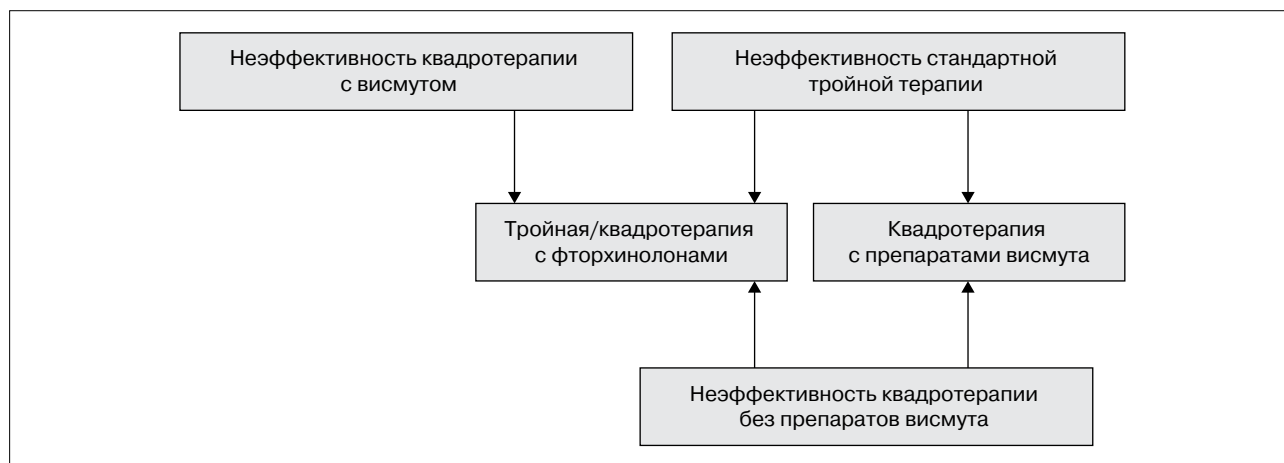


Рис. 3. Схемы терапии 2-й линии
Fig. 3. Second line eradication therapy modes

человека и влияние на него *H. pylori* изучены еще недостаточно, хотя полагают, что наличие данного микроорганизма суживает спектр других бактерий в желудке, которые, в свою очередь, также могут играть определенную роль в развитии осложненной гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* [УД – низкий, СР – слабая]. К развитию заболеваний желудка (гастрита, язвенной болезни, рака, MALT-лимфомы) могут быть причастны и другие виды бактерий, входящих в род *Helicobacter*, – *H. heilmannii*, *H. bizzozeronii*, *H. felis* и др. [УД – умеренный, СР – умеренная].

Эрадикационная терапия способна вызывать нарушения качественного и количественного состава нормальной микробиоты желудка, которые могут сопровождаться клиническими симптомами в виде диареи, тошноты, рвоты, метеоризма, а также приводить к развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни [УД – умеренный, СР – умеренная]. Кроме того, эрадикация *H. pylori* может вызвать избирательную резистентность к антибиотикам других бактерий, входящих в состав кишечной микробиоты, – энтерококков, бактероидов [УД – умеренный, СР – умеренная]. Подчеркивается, что для детальной оценки последствий эрадикации инфекции *H. pylori* в отношении микрофлоры кишечника необходимы дальнейшие исследования. Определенные пробиотики (в частности, лактобактерии и *Saccharomyces boulardii*) могут уменьшать выраженность побочных эффектов, связанных с эрадикацией *H. pylori* [УД – умеренный, СР – слабая].

Таким образом, при анализе основных положений согласительного совещания «Маастрихт V» можно выделить ряд изменений по сравнению с предшествующим согласительным совещанием «Маастрихт IV». *Во-первых*, изменен порог частоты устойчивости *H. pylori* к антибиотикам.

Если в прежнем согласительном документе не рекомендовали эмпирическое (без предварительного определения чувствительности) назначение стандартной тройной терапии при показателях резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину >10%, то в настоящем согласительном документе эти цифры повышены до 15%.

Во-вторых (что очень важно при определении рекомендаций назначения той или иной схемы), стала учитываться устойчивость инфекции не только к кларитромицину, но и к метронидазолу. С учетом устойчивости к метронидазолу подверглись ревизии схемы эрадикации, включающие данный препарат (за исключением висмутсодержащих). В результате прекратила существование схема последовательной терапии, а схема квадротерапии без препаратов висмута оставлена «в обиходе» схем эрадикации только для регионов с низкой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу.

В-третьих, большую популярность приобрели схемы, содержащие препараты висмута. Если раньше их назначение лимитировалось только квадротерапией, включающей в себя ИПП, тетрациклин, препараты висмута и метронидазол, то в настоящее время возможна комбинация препаратов висмута с различными антибиотиками (амоксциллин, кларитромицин, левофлоксацин). Помимо этого, в согласительном совещании «Маастрихт V» существенно большее место отведено указанной терапии как мере профилактики развития рака желудка и привлечено внимания к взаимоотношениям между *H. pylori* и микробиотой желудка и кишечника.

Практическая реализация положений данного согласительного совещания, несомненно, приведет к дальнейшим успехам в борьбе с этой распространенной инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Müller A. Debate: *H. pylori* has protective potential. Pro. EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. – Oral presentation.
2. Labenz J. Debate: *H. pylori* has protective potential. Pro. EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. – Oral presentation.
3. Leja M., Rudule A., Park J.Y., et al. The preliminary results of GISTAR pilot study in Latvia. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):73.
4. Sjomina O., Pavlova J., Janovic P., et al. Is pepsinogen screening in general Caucasian population justified: results from a cross-sectional population study in Latvia. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):89.
5. Aine R., Kahar E., Aitokari K., et al. Atrophic gastritis (AG) and its clinical sequels among elderly people in Finland and Estonia. A comparative study using GastroPanel® and active B₁₂-vitamin testing in four assisted-housing facilities. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):95.
6. Schulz C., Selgrad M., H ringer M., et al. Time trends in *Helicobacter pylori* prevalence in HIV-infected subjects. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):105.
7. Molina-Infante J., Savarino E., Modolell I., et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and eosinophilic esophagitis in a multicenter european prospective study. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):166.
8. Langner C., Link A., Tammer I. Comparison of microbiological and histological test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):77.
9. Okuda M., Mabe K., Rikuchi S. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):78.

10. *Bluemel B., Goelz H., Eisele B.* Primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, levofloxacin and tetracycline in Germany. *Helicobacter* 2016 Sep; 21 (Suppl. 1):83.
11. *Megraud F., Ducournau A.; Benejat E., et al.* Surveillance of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in France in 2014. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):110.
12. *Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., et al.* Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates in Smolensk, Russia in 2015-2016. *Helicobacter*. 2016; 21 (Suppl. 1):125.
13. *Graham D. Y., Lu H., Dore M.P.* Empiric 4-drug non-bismuth *Helicobacter pylori* therapies promote misuse (overuse) of antibiotics. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):139.
14. *McNichol A.G., Megraud F., Tepes B., et al.* Pan-European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): interim analysis of the rescue treatment with bismuth, levofloxacin and amoxicillin. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):150.
15. *Cheung D.; Seong H., Kim J., Park S.* The impact of the probiotics of *Lactobacillus acidophilus* on the outcomes of *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Helicobacter* 2016; 21 (Suppl. 1):150.
16. *Malfertheiner P.* Welcome and introduction. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. - Oral presentation.
17. *Megraud F.* Overcoming *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Europe with bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. - Oral presentation.
18. *Bazzoli F.* Update on management of *Helicobacter pylori* infection and the role of bismuth. Satellite Symposium «What's new in *Helicobacter pylori* eradication. The renaissance of bismuth». EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. - Oral presentation.
19. *Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А.* Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(3):63-7. [*Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A.* The modern options of business application in gastroenterology. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(3):63-7].
20. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016 October 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
21. *Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K., et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br Med J* 1999; 318:833-7.
22. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалуме Ю.Д.* и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. Эксперим клин гастроэнтерол 2012; 8:15-7. [*Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D.* et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk. *Ekspirim klin gastroenterol* 2012; 8: 15-7].
23. *Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А.* и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол 2011; 21(2):37-42. [*Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Punin A.A.* et al. *H. pylori* antibiotic resistance: results of the regional microbiological investigation. *Ross z gastroenterol gepatol* 2011; 21(2):37-42].
24. *Нижевич А.А.* Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение НР-ассоциированных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [*Nizhevich A.A.* Clinical and morphological features, genetic markers, diagnosis and treatment Hp-associated of diseases in pediatrics. MD degree thesis, author's abstract. М, 2010].
25. *Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И.* и др. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину и педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. Справочник поликлинического врача 2010; 12:54-6. [*Korniyenko Ye.A., Suvorov A.N., Tkachenko Ye.I.* et al. The critical growth of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in both pediatric and adult gastroenterological practice. *Manual for polyclinic doctors*. 2010; 12:54-6].
26. *Gisbert J.* Maastricht V: Key messages in treatment. – EHMSG XXIXth International Workshop. Magdeburg, 2016. – Oral presentation.
27. *Graham D. Y., Lee Yi-Chia, Wu Ming-Siang* Rational *Helicobacter pylori* therapy: based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:177-86.

Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю. В. Евсютина

Научно-исследовательский отдел инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of esomeprazole at treatment of patients with gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina

Scientific and research department of innovative therapy, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные литературы по эффективности и безопасности эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. ГЭРБ — одно из самых распространенных хронических заболеваний. Основа лечения больных с ГЭРБ — ингибиторы протонной помпы (ИПП), способствующие уменьшению выраженности симптомов заболевания (как пищеводных, так и внепищеводных) и заживлению слизистой оболочки пищевода, а также предотвращающие развитие рецидивов и осложнений рефлюкс-эзофагита. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что эзомепразол — высокоэффективный антисекреторный препарат, который можно использовать как для лечения пациентов с эрозивным эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью, так и в качестве средства для поддерживающей терапии.

Aim of review. To present literature data on efficacy and safety of esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Summary. GERD is one of the most widespread chronic diseases. Proton pump inhibitors (PPI) are the basic treatment of GERD that promote symptom relief (both esophageal, and extraesophageal) as well as the healing of esophageal mucosa lesions, prevent development of relapses and complications of reflux esophagitis. Results of multiple studies prove that esomeprazole is a highly effective antisecretory drug which can be used as for treatment of patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease and as a maintenance therapy.

Conclusion. Esomeprazole, in particular generic drug Emanera, is one of the most effective and safe antisecretory drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug determined its ability to relieve

Евсютина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Evsyutina Yuliya V. — MD, research associate, Scientific and research department of innovative therapy, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

Поступила 17.11.2016 / Received 17.11.2016

Заключение. Один из эффективных и безопасных антисекреторных препаратов является эзомепразол, в частности его генерик Эманера®. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата определяют его способность быстрее других ИПП купировать изжогу, обеспечивать более высокую частоту заживления эрозий, чем омепразол. Помимо этого, эзомепразол (Эманера®) дает более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол, что способствует повышению приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, эзомепразол.

heartburn faster than other PPIs, to provide higher rate of erosion healing than omeprazole. In addition, esomeprazole (Emanera®) possess more pronounced antisecretory effect, than omeprazole that results in higher treatment compliance of the patients.

Key words: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, non-erosive reflux disease, esomeprazole.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):44-9
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-44-49

For citation: Yevsyutina Yu.V. Efficacy of esomeprazole at treatment of patients with a gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):44-9 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-44-49

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний. Симптомы рефлюкс-эзофагита можно выявить более чем у 25,9% населения европейских стран [1]. Согласно опубликованным в 2015 г. результатам популяционного исследования, проведенного в Москве, часто и периодически возникающую изжогу обнаруживают у 17,6 и 22,1% индивидуумов соответственно, часто и периодически наблюдающуюся регургитацию — у 17,5 и 21,8%. При этом частота выявления ГЭРБ в популяции составляет 29,5% среди женщин и 15,4% среди мужчин, что свидетельствует о высокой актуальности проблемы [2].

ГЭРБ — яркий представитель кислотозависимых заболеваний, в лечении которых ведущую роль играют антисекреторные препараты. Блокаторы секреции позволяют уменьшить выраженность основных клинических проявлений заболевания (изжога, отрыжка, регургитация, внепищеводные симптомы), а также способствуют заживлению слизистой оболочки пищевода и предотвращают возникновение рецидивов и осложнений ГЭРБ. При выборе антисекреторного препарата необходимо учитывать уровень подавления продукции соляной кислоты. Так, для заживления эрозий слизистой оболочки пищевода требуется поддерживать внутрижелудочный pH > 4,0 более 18 ч в сутки, для осуществления эффективной эрадикационной терапии, остановки желудочно-кишечных кровотечений и предотвращения развития рецидивов важно сохранять pH > 6,0 в течение 18–24 ч в сутки. Удовлетворить эти требования позволяет назначение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП).

Известно, что ИПП второго поколения — эзомепразол, пантопразол и рабепразол — имеют

преимущества перед первым синтезированным препаратом — омепразолом, что обусловлено как более совершенной технологией их производства (в частности, изомерией), так и особенностями метаболизма этих препаратов в печени (например, наличием внецихромного пути окисления) [3]. Структура ИПП определяет его фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что можно наглядно проиллюстрировать, сравнив омепразол и эзомепразол. В отличие от омепразола, который представляет собой рацемат (правый и левый оптические изомеры), эзомепразол является левым изомером омепразола, что и определяет его более выраженную антисекреторную способность, более высокую биодоступность, приводящую к созданию высокой концентрации в плазме, и быстрое купирование симптомов [4]. Использование эзомепразола в клинической практике начато в 2000 г., и за прошедшие 16 лет проведено большое число исследований, подтвердивших его высокую эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности ГЭРБ.

Одним из первых крупных исследований, в которых было доказано превосходство эзомепразола над омепразолом, проведено P.J. Kahrilas и соавт. [5]. В двойное слепое рандомизированное исследование с параллельными группами сравнения были включены 1960 пациентов с эрозивным эзофагитом (стадии A–D по Лос-Анджелесской классификации) из 140 медицинских центров США. Больным назначали эзомепразол в дозе 20 и 40 мг или омепразол в дозе 20 мг. В качестве первичной конечной точки эффективности был выбран процент пациентов, у которых произошло заживление эрозий пищевода на 8-й неделе терапии, в качестве вторичных точек — частота заживления дефектов слизистой оболочки и раз-

решения изжоги на 4-й неделе, время до исчезновения изжоги и процент дней и ночей, свободных от изжоги. Анализ результатов продемонстрировал, что через 8 нед лечения заживление эрозий отмечено у 94,1% больных, получавших 40 мг эзомепразола, у 89,9% пациентов на фоне приема 20 мг эзомепразола и у 86,9% больных, в лечении которых использовали омепразол ($p < 0,05$ для обоих сравнений). Применение эзомепразола в дозе 40 мг ассоциировано с достоверно более высокой частотой заживления эрозий через 4 нед терапии, чем при использовании омепразола в дозе 20 мг (64,7% vs. 57,2%; $p = 0,005$). К 28-му дню антисекреторной терапии 74,2% больных, в лечении которых использовали 40 мг эзомепразола, отмечали длительное купирование изжоги, тогда как этот показатель на фоне приема 20 мг омепразола составил 66,6% ($p = 0,0006$). Помимо этого, процент дней и ночей без изжоги был равен 72,7 и 84,7 соответственно для 40 мг эзомепразола и 67,1 и 80,1 для омепразола ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно).

При первичном прохождении через печень метаболизм эзомепразола менее выражен по сравнению с таковым омепразола, и после его приема отмечается более медленный плазматический клиренс, что выражается в высокой системной биодоступности препарата. Площадь под *фармакокинетической кривой* (AUC), которая коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта ИПП и отражает количество препарата, достигшего протонной помпы (биодоступность), для 20 мг эзомепразола на 70% выше, чем для 20 мг омепразола. Обращает на себя внимание тот факт, что при повторном приеме эзомепразол обуславливает достоверно более значимое подавление продукции соляной кислоты в сравнении с омепразолом (90 и 79% соответственно) [5]. Согласно результатам исследования, проведенного Т. Lind и соавт. [6], у пациентов с гастроэзофагеальными симптомами AUC после приема 40 мг эзомепразола в 5 раз выше, чем на фоне использования 20 мг омепразола, что и определяет его высокую эффективность.

Важно помнить, что биодоступность ИПП определяется участием в метаболизме полиморфного цитохрома 2C19. Биодоступность заметно изменяется у лиц — гомозиготных носителей мутантного гена CYP2C19 (медленные метаболизаторы) по сравнению с теми, кто является гетерозиготными носителями мутантного гена и гомозиготными носителями дикого гена CYP2C19 с высокой активностью (быстрые метаболизаторы). Эта проблема весьма актуальна для жителей европейских стран, поскольку, согласно результатам исследований, 2–6% популяции являются медленными метаболизаторами, а 70% — быстрыми метаболизаторами [7]. В условиях, когда невозможно провести рутинное генетическое тестирование пациентов перед началом терапии ИПП, необхо-

димо выбирать препарат, биодоступность которого в меньшей мере зависит от типа метаболизма. В исследовании, проведенном А. D. Rodrigues и Т. Н. Rushmore [8], показано, что соотношение AUC быстрые/медленные метаболизаторы составляет 2,5 для эзомепразола и 7,4 для омепразола, т. е. влияние полиморфизма CYP2C19 в 3 раза менее выражено. Таким образом, при назначении эзомепразола мы можем ожидать быстрее достигаемый и более стойкий клинический эффект как у медленных, так и быстрых метаболизаторов.

Превосходство эзомепразола над омепразолом доказано еще в одном мультицентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, выполненном J. E. Richter и соавт. [9]. В исследование были включены 2425 больных эрозивным эзофагитом, которым назначали эзомепразол в дозе 40 мг или омепразол по 20 мг. Анализ продемонстрировал, что на фоне приема эзомепразола достоверно чаще отмечалось заживление дефектов слизистой оболочки как через 4 нед, так и через 8 нед лечения (81,7% и 68,7%, 93,7% и 84,2% соответственно; $p < 0,001$). Как и в исследовании, проведенном P. J. Kahrilas и соавт. [5], применение эзомепразола было ассоциировано с большим числом дней и ночей, свободных от изжоги, что значительно повышало качество жизни пациентов и приверженность их терапии.

В 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа, включившего 14 исследований, проведенного с целью сравнить эффективность эзомепразола и омепразола при лечении больных ГЭРБ. Анализ полученных данных подтвердил превосходство эзомепразола над омепразолом в отношении частоты заживления эрозий (относительный риск 1,07, 95% ДИ 1,02–1,12 для 40 мг эзомепразола и 1,04, 95% ДИ 1,01–1,08 для 20 мг эзомепразола) [10].

При лечении больных ГЭРБ эзомепразол превосходит по эффективности не только омепразол, но и лансопразол. Наглядным подтверждением этому служат результаты двойного слепого мультицентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного D. O. Castell и соавт. [11], в котором оценивали эффективность эзомепразола в дозе 40 мг ($n = 2624$) и лансопразола в дозе 30 мг ($n = 2617$) при лечении пациентов с эрозивным эзофагитом. Первичной конечной точки исследования (заживление эрозий через 8 нед терапии) достигли 92,6% больных, принимавших эзомепразол, и только 88,8% пациентов, получавших лансопразол ($p = 0,0001$). Важным моментом является то, что на фоне применения эзомепразола отмечалось более раннее исчезновение ночной изжоги (симптом, ассоциированный со значительным снижением качества сна и ухудшением качества жизни), чем при использовании лансопразола.

Таким образом, назначение эзомепразола пациентам с ГЭРБ позволяет быстрее купировать симптомы заболевания (в частности, изжогу), обеспечить более высокую частоту заживления эрозий, чем на фоне приема омепразола и лансопразола. Помимо этого, эзомепразол дает более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол, что оказывает положительное влияние на приверженность пациентов лечению.

На российском фармацевтическом рынке представлено большое количество генериков ИПП, которые неравнозначны по качеству и антисекреторной активности. Среди массы генерических препаратов благодаря доказанной эффективности особо выделяется эзомепразол фармацевтической компании КРКА (Словения) — Эманера®, производимый по всем стандартам GMP. Это современная молекула ИПП, технология производства которой защищена патентом Европейского патентного офиса [12].

Эффективность Эманеры® в терапии кислотозависимых заболеваний была изучена С.А. Курилович и соавт. [3] на российской популяции. Это исследование заслуживает пристального внимания и обсуждения. У 20 пациентов с язвенной болезнью, *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ) и неатрофическим гастритом было выполнено длительное (в течение 48 ч) мониторирование внутрижелудочного pH. В 1-е сутки исследования у больных оценивали нативные показатели секреции, на 2-е сутки за полчаса до завтрака пациенты получали 20 или 40 мг эзомепразола (Эманера®).

Анализ полученных данных показал, что значение среднесуточной медианы pH в теле желудка после приема препарата в дозе 40 мг составило 6,25, в антральном отделе — 6,73, на фоне приема 20 мг — 5,02 и 6,4 соответственно. В ходе исследования было установлено, что уже после первого приема Эманеры® в дозе 40 мг время поддержания pH >4,0 в среднем составило около 18,5 ч, доля времени с таким pH — 89,2% от суток, что, в соответствии с правилом Белла, приведет к заживлению эрозий слизистой оболочки пищевода более чем у 80% больных.

При сравнении антисекреторной активности эзомепразола в дозе 40 мг с таковой одного из генериков омепразола в дозе 40 мг выявлено, что среднее время поддержания pH >4,0 на фоне приема Эманеры® почти в 2 раза больше (18,5 и 9,7 ч соответственно). Отдельно стоит отметить, что при изучении биоэквивалентности площади под кривыми концентраций в плазме Эманеры® и оригинального препарата различий не отмечено [13]. Результаты исследования позволяют констатировать, что Эманера® отвечает всем требованиям, предъявляемым к ИПП при их использовании у больных ГЭРБ, в том числе с внепищеводными проявлениями.

Основная проблема, с которой сталкиваются врачи при ведении пациентов с ГЭРБ, — сохранение клинических симптомов, несмотря на проведение антисекреторной терапии. Согласно данным последних публикаций, число больных, не ответивших частично или полностью на лечение ИПП в стандартной дозе 1 раз в сутки в течение 4–8 нед (пациенты с рефрактерной формой заболевания), достигает 40–50%. При ведении таких больных может быть применена тактика, заключающаяся в смене ИПП на другой препарат данной группы [14]. В связи с этим интересны результаты японского исследования, в котором пациенты, у которых сохранялись симптомы ГЭРБ, несмотря на проведение терапии рабепразолом, омепразолом и лансопразолом в течение 8 нед и более, были переведены на лечение эзомепразолом в дозе 20 мг [15]. Через 2 нед терапии были получены воодушевляющие результаты: отмечено статистически достоверное снижение частоты возникновения изжоги, регургитации и отрыжки, а также улучшение качества жизни и общего самочувствия больных, оцениваемого по Global Overall Symptom и Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), через 4 нед. Такие результаты свидетельствуют о том, что перевод на лечение эзомепразолом пациентов, первоначально не ответивших на антисекреторную терапию, улучшает течение заболевания и повышает качество жизни.

Одна из причин сохранения части или всех симптомов у пациентов с ГЭРБ — недостаточная приверженность их лечению. Так, по данным N.T. Gunaratnam [16], только 27% больных с ГЭРБ принимают ИПП правильно (за 30–60 мин до еды) и только 9,7% соблюдают оптимальный режим их использования (до первого приема пищи). Говоря о низкой приверженности лечению, необходимо констатировать, что в первый месяц рекомендации врача соблюдают 55% из всех больных, но в последующие месяцы их число уменьшается до 30% [17]. В связи с этим нужно отметить преимущества препарата Эманера® в виде капсул. Удобство их применения состоит в том, что капсулы легче проглатывать (66% пациентов отдают предпочтение капсулам) [18], а также их легче применять, если у больного затруднено глотание (например, у пациентов со стриктурой пищевода). В этом случае капсулу можно легко раскрыть, высыпать ее содержимое в половину стакана негазированной воды и выпить [19].

Известно, что у пациентов с ГЭРБ симптомы могут возникать не только в дневное, но и в ночное время, что приводит к значительному снижению качества жизни. Говорить о ночных симптомах правомерно при возникновении их в течение одной ночи в неделю и чаще у пациентов, у которых проявления заболевания наблюдаются только

ночью, или в течение 2 ночей и чаще у больных, у которых они отмечаются и в дневное, и в ночное время [20]. Ночные рефлюксы более «агрессивны» по сравнению с дневными, что обусловлено физиологическим снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера, выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны, снижением клиренса пищевода в этот период суток [21, 22]. Негативное действие ночных рефлюксов выражается в значительном повышении риска развития аденокарциномы пищевода. Так, у пациентов, у которых отмечаются ночные симптомы ГЭРБ в течение более 5 лет, риск развития аденокарциномы возрастает в 10 раз [23].

Часто пациенты, у которых возникают ночные рефлюксы, предъявляют жалобы на нарушения сна, поэтому при выборе ИПП предпочтение следует отдать препарату, способному устранить ночные симптомы и тем самым улучшить качество сна. Способность эзомепразола уменьшать выраженность ассоциированных с рефлюксами нарушений сна была проанализирована в двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [24]. Согласно их результатам, через 2 нед исчезновение расстройств сна (проблемы с засыпанием, раннее пробуждение, низкое общее качество сна) было отмечено у 50,5% пациентов, получавших 20 мг эзомепразола, в то время как в группе плацебо — только у 19,9% больных. Среднее время до исчезновения расстройств сна составило 1 день на фоне приема эзомепразола. Важно отметить, что применение эзомепразола приводило к исчезновению ночных симптомов ГЭРБ у значительно большего числа пациентов, чем в контрольной группе (различие 27%; $p < 0,0001$).

Также заслуживают внимания результаты японского исследования, включавшего больных ГЭРБ, у которых наблюдались расстройства сна [25]. Пациентам назначали эзомепразол в дозе 20 мг и оценивали параметры сна с помощью опросника и актиграфа (наручное устройство, позволяющее регистрировать эпизоды движений или их отсутствия во время сна). Через 2 нед терапии были отмечены достоверное увеличение продолжительности сна, уменьшение латентного периода сна (интервал между выключением света и моментом засыпания) и улучшение показателей качества жизни.

У многих пациентов с ГЭРБ после отмены антисекреторных препаратов возникает рецидив

заболевания, в связи с чем нужно решить вопрос о необходимости проведения поддерживающей терапии [26–28]. В недавно опубликованном клиническом исследовании, включавшем пациентов с НЭРБ, проведена сравнительная оценка эффективности постоянной поддерживающей терапии эзомепразолом в дозе 20 мг и терапии по требованию в течение 6 мес. Анализ показал, что 82,1% больных, получавших терапию по требованию, и 86,2% пациентов, которым проводили постоянную поддерживающую терапию эзомепразолом в дозе 20 мг, были удовлетворены лечением (различия не достигли статистической достоверности) [29]. При этом ни у одного пациента, получавшего постоянную поддерживающую терапию в течение 6 мес, не развился рефлюкс-эзофагит, что свидетельствует о долгосрочной эффективности эзомепразола.

Исследованию эзомепразола в качестве препарата для поддерживающей терапии было посвящено еще одно исследование с 5-летним периодом наблюдения, в которое были включены пациенты с хроническими симптомами ГЭРБ, изначально участвовавшие в исследовании LOTUS. Согласно результатам наблюдения, поддерживающая терапия эзомепразолом в дозе 20 мг обеспечивала эффективный контроль за симптомами заболевания с очень низкой частотой побочных эффектов [30].

Заключение

ГЭРБ — одно из самых распространенных хронических заболеваний. Краеугольным камнем лечения ГЭРБ являются ИПП, способствующие уменьшению выраженности симптомов заболевания (как пищеводных, так и внепищеводных) и заживлению слизистой оболочки пищевода, а также предотвращающие развитие рецидивов и осложнений рефлюкс-эзофагита.

Одним из эффективных и безопасных антисекреторных препаратов является эзомепразол, в частности его генерик Эманера®. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства Эманеры® определяют его способность быстрее других ИПП купировать изжогу и обеспечивать более высокую частоту заживления эрозий, чем омепразол. Помимо этого, эзомепразол (Эманера®) дает более выраженный антисекреторный эффект, чем омепразол, в результате чего повышается приверженность пациентов лечению.

Прозрачность. Обзор литературы подготовлен при поддержке Компании КРКА.

Disclosure. The review of literature was set up with support of the KRKA pharmaceutical company.

Список литературы / References

1. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63:871-80.
2. *Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016; 29(2):159-65.
3. *Курилович С.А., Чекалина Е.А., Белковец А.В., Щербаклова Л.В.* Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторинга внутрижелудочного pH. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(3):33-40. [*Kurilovich S.A., Chekalina E.A., Belkovets A.V., Scherbakova L.V.* Dose-dependent antisecretory activity of esomeprazole: results of long-term monitoring of intragastric pH. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(3):33-40].
4. *Olbe L., Carlsson E., Lindberg P.* A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Dis* 2003; 2:132-9.
5. *Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A.* et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(10):1249-58.
6. *Lind T., Kyleback A., Rydberg L.* et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 861-7.
7. *Chao-Hung K., Chien-Yu Lu., Hsiang-Yao Shih, Chung-Jung L.* et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 16029-36.
8. *Rodrigues A.D., Rushmore T.H.* Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: In vitro studies and clinical consequences. *Curr Drug Metab* 2002; 3:289-309.
9. *Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J.* et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 656-65.
10. *Teng M., Khoo A.L., Zhao Y.J.* et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(4):368-75.
11. *Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E.* et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3):575-83.
12. European Patent Office (EPO). Munich. <http://www.epo.org> 06.11.2013.
13. *Röhss K., Lind T., Wilder-Smith C.* Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with GOR symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(8):531-9.
14. *Евсютина Ю.В., Трухманов А.С.* Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *Рос мед журн* 2015; 28:1682-3. [*Yeusytina Yu.V., Trukhmanov A.S.* Management algorithm of refractory GERD. *Ros med zhurn* 2015; 28:1682-3].
15. *Takeshima F., Hashiguchi K., Onitsuka Y.* Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors and the Effects of Switching to 20 mg Esomeprazole on Reflux Symptoms and Quality of Life. *Med Sci Monit* 2015; 21:4111-21.
16. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1473-7.
17. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-oesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(39):6529-35.
18. *Overgaard A.B., Højsted J., Hansen R.* et al. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharm World Sci* 2001; 23(5):185-8.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата Эманера®. [Application instruction leaflet of Emanera®].
20. *Dean B.V., Aguilar D., Johnson, L.F.* et al. Night-time and daytime atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: frequency, severity and impact on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:327-37.
21. *Fornari F., Blondeau K., Mertens V., Tack J., Sifrim D.* Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:148-59.
22. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л.* Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 2:14-21. [*Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L.* Esophageal clearance disorders at gastroesophageal reflux disease and options of their treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 2:14-21].
23. *Lagergren J., Bergström R., Lindgren A.* et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
24. *Johnson D.A., Le Moigne A., Hugo V., Nagy P.* Rapid resolution of sleep disturbances related to frequent reflux: effect of esomeprazole 20 mg in two randomized, double-blind, controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(2):243-50.
25. *Hiramoto K., Fujiwara Y., Ochi M.* et al. Effects of esomeprazole on sleep in patients with gastroesophageal reflux disease as assessed on actigraphy. *Intern Med* 2015; 54(6):559-65.
26. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. М.; 2010. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* et al. Diagnosis and treatment of a gastroesophageal reflux disease: manual for physicians. М.; 2010].
27. *Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Гастроэнтерол гепатол* 2013; 1(4):1-9. [*Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of gastroesophageal reflux disease treatment guidelines. *Gastroenterol gepatol* 2013; 1(4):1-9.]
28. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б.* и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М.; 2014. 23 с. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B.* et al. Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines. М.; 2014. 23 p.].
29. *Bayerdörffer E., Bigard M.A., Weiss W.* Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2016; 16:48.
30. *Lundell L., Hatlebakk J., Galmiche J.P.* et al. Long-term effect on symptoms and quality of life of maintenance therapy with esomeprazole 20 mg daily: a post hoc analysis of the LOTUS trial. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1):65-73.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.А. Шептулин¹, Т.Л. Лапина¹, А.С. Трухманов¹,
И.М. Картавенко¹, В.А. Киприанис¹, О.З. Охлобыстина¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, A.S. Trukhmanov¹, I.M. Kartavenko¹,
V.A. Kiprianis¹, O.Z. Okhlobystina¹

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical
University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии и патогенезе функциональной диспепсии (ФД), а также с принятыми в настоящее время подходами к диагностике и лечению данного заболевания.

Основные положения. ФД относится к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям. В ее этиологии играют роль наследственная предрасположенность, вредные привычки, перенесенные пищевые токсикоинфекции, психосоциальные факторы. Патогенетические звенья включают гиперсекрецию соляной кислоты, нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, висцеральную гиперчувствительность. Диагноз ФД правомерно устанавливать после исключения органических заболеваний, протекающих с симптомами диспепсии. Лечение строят по ступенчатому принципу, оно включает общие мероприятия, применение препаратов, снижающих секрецию соляной

The aim of publication. To present the modern concept on etiology and pathogenesis of functional dyspepsia (FD) to general practitioners, as well as with the accepted approach to diagnostics and treatment of this disease.

Summary. FD is the most common digestive disease. It's etiology includes genetic predisposition, bad habits, previous intestinal infections, psychosocial factors. The basic pathogenic factors may include HCl hypersecretion, stomach and duodenal dysmotility and visceral hypersensitivity. FD diagnosis should be established after ruling out of the organic diseases that may manifest by dyspepsia. Treatment is based on the stepwise approach, that includes general procedures, application of the drugs reducing hydrochloric acid secretion and normalizing motility and visceral sensitivity of the stomach and duodenum, in difficult to treat cases — psychopharmacological drugs and psychotherapeutic methods.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1.

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Поступила: 15.11.2016 / Received: 15.11.2016

кислоты, а также нормализующих моторику и висцеральную чувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки, в случаях резистентности — психофармакологические препараты и психотерапевтические методы.

Заключение. Соблюдение алгоритма ведения больных с синдромом диспепсии позволяет повысить точность диагностики ФД и улучшить результаты ее лечения.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, органическая диспепсия, хронический гастрит, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация.

Conclusion. Following of the functional dyspepsia management algorithm allows to increase the accuracy of FD diagnosis and improve treatment results.

Key words: dyspepsia, functional dyspepsia, organic dyspepsia, chronic gastritis, *Helicobacter pylori* infection, eradication.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлбыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):50-61 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

Методология разработки клинических рекомендаций

Цель предлагаемых рекомендаций — ознакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии и патогенезе *функциональной диспепсии* (ФД), а также с применяемым в настоящее время алгоритмом ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

гастроэнтерологи;
терапевты;
врачи общей практики (семейная медицина).

Уровни достоверности доказательств:

— уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение;

— уровню В (средний) свойственна умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения;

— уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении.

Цифровая шкала уровня исследований:

— уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований;

— уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай—контроль»;

— уровень 3 — мнение экспертов, основанное на результатах собственных клинических наблюдений.

Введение

Цель рекомендаций — довести до сведения практикующих врачей современные представления о ФД, ее взаимоотношениях с хроническим гастритом, причинах и механизмах возникновения данного заболевания, клинических вариантах течения, существующих в настоящее время подходах к диагностике ФД, дифференциальному диагнозу ФД с другими заболеваниями, протекающими с аналогичными клиническими симптомами, принципах лечения больных.

Определение

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [*Римские критерии III пересмотра* (РК III), 2006 г.] под ФД понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями. Подробная характеристика указанных симптомов представлена в табл. 1 [1].

В последних Римских критериях IV пересмотра [РК IV] (2016 г.) к каждому из указанных симптомов было добавлено определение «причиняющий беспокойство» (bothersome) [2].

Таблица 1

Характеристика симптомов функциональной диспепсии

Симптомы	Определение
Боли в эпигастральной области	Под эпигастрием понимают область, расположенную между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченную справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения
Чувство жжения в эпигастральной области	Неприятное ощущение жжения в эпигастральной области
Чувство переполнения в эпигастральной области после еды	Неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке
Раннее насыщение	Чувство переполнения желудка, возникающее вскоре после начала приема пищи независимо от ее объема, вследствие чего прием пищи не может быть завершен

Наличие ФД предполагают в тех случаях, когда у больного отсутствуют заболевания (ЯБ, опухоли, хронический панкреатит и др.), которые можно включить в группу «*органическая диспепсия*». В РК IV вместо термина «органическая диспепсия» рекомендовано использовать термин «*вторичная диспепсия*».

Классификация

Код заболевания по МКБ-10: K30 — диспепсия.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют два основных клинических варианта ФД: *синдром болей в эпигастрии* — СБЭ (прежнее название — язвенноподобный вариант) и *посттранзидальный дистресс-синдром* — ППДС (прежнее название — дискинетический вариант).

О СБЭ принято говорить в тех случаях, когда у больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечаются умеренные или выраженные боли либо чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли могут возникать после приема пищи, исчезать после приема пищи или возникать натощак, не локализуются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

В свою очередь наличие ППДС можно предполагать в тех случаях, когда у больного чаще 3 раз в неделю после еды при приеме пищи в обычном объеме возникает чувство переполнения желудка или раннее насыщение. ППДС и СБЭ могут сочетаться друг с другом, а также с такими симптомами, как отрыжка и тошнота.

Функциональная диспепсия и хронический гастрит

До недавнего времени полагали, что хронический гастрит не является причиной возникновения диспепсических симптомов, однако в послед-

ние годы эта точка зрения претерпела существенные изменения. В соответствии с положениями так называемого «Киотского консенсуса» (2014 г.) у части больных с синдромом диспепсии имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), если после эрадикации отмечается их стойкое исчезновение (в течение не менее 6–12 мес). Однако в таких случаях рекомендовано ставить диагноз не ФД, а «диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*» [3]. Такая же рекомендация дана и в последнем согласительном совещании «Маастрихт-V», которое к истинной ФД относит только те диспепсические симптомы, которые сохраняются, несмотря на успешно проведенную эрадикацию [4].

Эпидемиология

Симптомы диспепсии относят к наиболее часто встречающимся проявлениям гастроэнтерологических заболеваний. Согласно результатам популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, общая распространенность симптомов диспепсии среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [1, 5, 6]. Эти цифры относятся к больным с так называемой необследованной диспепсией (*uninvestigated dyspepsia*), включающей как органическую диспепсию, так и ФД.

По разным данным, к врачам обращается лишь каждый второй — четвертый пациент с синдромом диспепсии. Больные с диспепсией составляют около 2–5% пациентов, приходящих на прием к врачам общей практики [7]. Из всех гастроэнтерологических жалоб, с которыми больные обращаются к этим специалистам, на долю симптомов диспепсии приходится 20–40% [8].

Сравнительные показатели распространенности ФД у мужчин и женщин, приводимые в литературе, неоднозначны. В настоящее время преоб-

ладает точка зрения, согласно которой в отличие от таких функциональных расстройств, как *синдром раздраженного кишечника* (СРК), функциональный запор и др., которые чаще встречаются у женщин, показатели распространенности ФД среди мужчин и женщин существенно не различаются.

Этиология

Факторы, способствующие развитию ФД, недостаточно изучены.

Определенную роль играют *наследственные факторы*. Установлено, что у родителей детей с расстройствами функций ЖКТ достоверно чаще наблюдаются функциональные заболевания ЖКТ, чем у родителей детей без таких нарушений, причем в значительной части случаев отмечается совпадение вариантов функциональных расстройств у детей и родителей [9]. В последние годы проведен ряд исследований с целью изучения роли полиморфизма некоторых генов в развитии ФД. Установлено, в частности, что определенное патогенетическое значение может иметь полиморфизм гена $GN-\beta 3$. Риск развития ФД (особенно ППДС) у лиц с генотипом $GN-\beta 3$ СС оказывается в 2 раза выше, чем у людей с генотипом ТТ или ТС. Высказано предположение, что при наличии генотипа $GN-\beta 3$ СС могут нарушаться чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка (например, $5-HT_4$ -рецепторов — к серотонину), и замедляться опорожнение желудка [10].

Алиментарные погрешности, по мнению большинства исследователей, играют небольшую роль в развитии ФД. Однако установлено, что многие больные с ФД отказываются от употребления определенных пищевых продуктов из-за возможного увеличения выраженности диспепсических расстройств. К продуктам, которые такие пациенты переносят хуже всего, относятся красный перец, лук, майонез, орехи, цитрусовые, шоколад, кофе, газированные напитки [7, 11].

Курение, по некоторым данным, способствует повышению риска развития ФД в 2 раза [12], а отказ от него, наоборот, приводит к нормализации двигательной функции желудка [13].

В последние годы предложено выделять вариант ФД, этиологически связанный с *перенесенной пищевой токсикоинфекцией* (так называемая постинфекционная ФД). Результаты обследования больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит, свидетельствуют о том, что постинфекционная ФД возникает у 20% пациентов [14]. Полагают, что этот вариант встречается у 17% больных с ФД и протекает с нарушением аккомодации фундального отдела желудка, обусловленным дисфункцией NO-зависимых ней-

ронов, и замедлением эвакуации содержимого желудка [15].

Важную роль в развитии ФД могут играть *психосоциальные факторы*. Установлено, что почти у всех пациентов развитию заболевания или ухудшению его течения предшествует воздействие хотя бы одного из жизненно значимых хронических стрессовых факторов (семейных, производственных, финансовых, жилищных и др.) [5].

В анамнезе больных с ФД чаще выявляют элементы физического насилия в детские годы, а также эпизоды сексуального принуждения. Такие пациенты в последующем чаще обращаются за медицинской помощью [16]. У больных с ФД отмечен более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми, а также установлена взаимосвязь этих нарушений и ряда диспепсических симптомов [17–19].

Патогенез

Патогенетические звенья ФД — нарушения секреции соляной кислоты, расстройства моторики и изменение висцеральной чувствительности желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК).

Роль *кислотно-пептического фактора* в развитии ФД оценивают неоднозначно. Средний уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты у многих больных с ФД в пределах нормы, хотя у части пациентов с СБЭ он может приближаться к таковому у больных с ЯБ ДПК [20]. Выдвинуто предположение, что, возможно, у больных с ФД повышена чувствительность слизистой оболочки желудка и ДПК к соляной кислоте, особенно при увеличении времени ее пребывания в ДПК [7, 21].

Результаты изучения кислотообразующей функции желудка у больных с ФД, полученные с помощью модифицированной 3-часовой рН-метрии с определением рН в антральном отделе и теле желудка, а также в ДПК, свидетельствуют, что средний уровень рН в теле желудка был наиболее низким у больных с СБЭ, у которых он был достоверно ниже, чем у пациентов с ППДС, и приближался к таковому у больных с ЯБ ДПК. Кроме того, у больных с СБЭ, как и у пациентов с ЯБ, отмечались субкомпенсированные нарушения ощелачивающей функции антрального отдела желудка, которые отсутствовали у больных с ППДС. Что же касается результатов определения рН в ДПК, то у больных с ППДС даже минимальные показатели интрадуоденального рН были в 2 раза выше соответствующих минимальных значений рН в группе пациентов с СБЭ [22].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД служат различные *расстройства двигательной функции желудка и ДПК*. Так, было показано, что у 40–60% больных с ФД отмечаются *нарушения аккомодации* (способно-

сти фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи), в результате чего адекватного расслабления проксимального отдела желудка после приема пищи не происходит. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения [23].

Исследования, проведенные с помощью электрогастрографии, показали, что у 36–66% больных с ФД обнаруживают нарушения миоэлектрической активности желудка, проявляющиеся тахи- и брадикастрией [24, 25]. К другим нарушениям двигательной функции желудка, обнаруживаемым у больных с ФД, относят *ослабление моторики антрального отдела желудка* и нарушения *антродуоденальной координации* (синхронное расслабление привратника при сокращении антрального отдела желудка), следствием чего являются *замедление опорожнения желудка* и возникновение чувства переполнения в эпигастральной области [15, 25–27].

Важное место в патогенезе ФД занимает повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и ДПК к растяжению (так называемая *висцеральная гиперчувствительность*). Установлено, что у больных с ФД боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления, чем у здоровых. Висцеральную гиперчувствительность выявляют у 34–65% больных с ФД, она коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии [28–31].

У разных больных с ФД основными звеньями патогенеза могут быть различные факторы. Так, у многих пациентов с СБЭ основным фактором, вызывающим боли в эпигастральной области, следует считать гиперсекрецию соляной кислоты. При ППДС таким фактором могут служить изменения моторики желудка и ДПК, а также висцеральная гиперчувствительность. Выявление главного патогенетического звена у каждого больного с ФД очень важно, поскольку оно определяет основное направление последующего лечения.

В РК IV приведен ряд новых патофизиологических факторов, которые отсутствовали в прежних критериях: воспаление слизистой оболочки ДПК низкой степени активности, повышение ее проницаемости и увеличение содержания эозинофилов в ее слизистой оболочке (дуоденальная эозинофилия) [2]. Однако для более точной оценки патогенетической роли указанных изменений необходимо дальнейшее проведение исследований.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Приведенные выше диагностические критерии ФД неспецифичны и могут встречаться при многих заболеваниях, поэтому диагноз ФД — это

диагноз исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования больного. В первую очередь необходимо исключить такие заболевания, как ЯБ и лекарственные эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы и хронический панкреатит.

Говоря о необходимости проведения дифференциального диагноза между ФД и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), следует помнить о частом сочетании этих заболеваний. В РК III и РК IV подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноз ФД, особенно если симптомы, характерные для СБЭ и ППДС, сохраняются после курса антисекреторной терапии.

Синдром диспепсии может наблюдаться у больных целиакией, сахарным диабетом (чаще всего вследствие диабетического гастропареза), системной склеродермией, пациентов с инфильтративными поражениями желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе), хронической сердечной недостаточностью (конгестивная гастропатия), хронической почечной недостаточностью, гипер- и гипотиреозом, гиперпаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, лучевой болезнью, постваготомическими расстройствами, а также у беременных.

В числе заболеваний, которые необходимо дифференцировать от ФД, следует назвать идиопатический гастропарез. Этим термином обозначают расстройство функции желудка, в основе которого лежит нарушение его эвакуаторной функции и которое проявляется чувством переполнения в эпигастральной области, тошнотой и повторяющимися эпизодами рвоты. Данное заболевание чаще наблюдается у молодых женщин, у которых нарушение эвакуаторной функции желудка может быть обусловлено психопатологическими факторами (в частности, скрыто протекающей депрессией).

СРК часто упоминают в перечне заболеваний, которые следует дифференцировать от ФД. Однако, учитывая тот факт, что клиническая картина СРК существенно отличается от проявлений ФД (наличием связи болей в животе с актом дефекации, после которой боли исчезают или уменьшаются, а также обнаружением обязательных нарушений функции кишечника в виде запора, диареи или их чередования), правильнее говорить не о дифференциальном диагнозе между ФД и СРК, а о частом сочетании этих функциональных заболеваний, имеющих общие механизмы развития.

ФД часто сочетается и с другими нарушениями функции ЖКТ: функциональной изжогой, функциональным метеоризмом, функциональным запором, функциональной диареей.

Нередко отмечается также сочетание ФД с различными «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами: хроническими тазовыми болями, болями в груди некардиального происхождения, головной болью напряжения, синдромом фибромиалгии, синдромом хронической усталости и др.

При проведении дифференциального диагноза большое внимание уделяют выявлению так называемых симптомов тревоги (лихорадка, выраженное похудание, наличие крови в кале, анемия, лейкоцитоз, повышения СОЭ и др.), при обнаружении которых следует отвергнуть диагноз ФД и провести тщательное обследование больного для исключения тяжелого органического заболевания.

Методы исследования, применяемые при постановке диагноза ФД и проведении дифференциального диагноза, можно разделить на основные, которые используют при обследовании всех больных с синдромом диспепсии, и дополнительные, которые применяют по специальным показаниям.

К **основным методам** диагностики относят клинический и биохимический анализы крови, анализ кала, гастродуоденоскопию, *ультразвуковое исследование (УЗИ)*, исследование для выявления инфекции, обусловленной *H. pylori*.

Проведение *гастродуоденоскопии* позволяет исключить органические заболевания желудка и ДПК, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушение опорожнения желудка и ДПК, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), нарушения моторики желудка и ДПК (дуоденогастральный рефлюкс). Важное достоинство гастродуоденоскопии — возможность проведения биопсии слизистой оболочки желудка и ДПК с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего хронического гастрита и дуоденита.

УЗИ проводят с целью уточнить состояние печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, с помощью специальной методики УЗИ (после приема больным 200–300 мл теплой воды) можно получить ориентировочную информацию о тонусе и перистальтике желудка. При этом его эвакуаторную способность определяют по ритмичному сокращению привратника и изменению объема заполненного жидкостью желудка.

Для диагностики *инфекции, обусловленной H. pylori*, используют различные методы (серологический, морфологический, быстрый уреазный тест, ¹³C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, определение ДНК *H. pylori* в кале и слизистой оболочке желудка с помощью полимеразной цепной реакции и др.). Достоверность исследования повышается при одновременном применении нескольких методов,

что позволяет исключить ложноотрицательные результаты.

К **дополнительным методам** диагностики ФД относят рентгенологическое исследование желудка и ДПК, внутрижелудочную рН-метрию, суточное мониторирование рН в пищеводе и желудке, методы исследования двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия желудка), компьютерную томографию и др.

При соответствии клинических симптомов диагностическим критериям ФД и отсутствии симптомов тревоги в РК III и РК IV рекомендовано ограничить круг лабораторных и инструментальных исследований (в частности, отказаться от проведения гастродуоденоскопии). Такой подход может привести к серьезным диагностическим ошибкам, поскольку ряд заболеваний (в частности, рак желудка) на ранних стадиях может протекать под «маской» ФД и без симптомов тревоги. Применение в беседе с больными пиктограмм — рисунков, на которых «художественно» изображены чувство жжения в эпигастриальной области («желудок, в котором полыхает пожар») и раннее насыщение («желудок, перетянутый ремнем»), вряд ли способно существенно улучшить диагностику ФД.

Лечение

Лечение больных с ФД включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев — и психотерапевтических методов лечения.

Общие мероприятия

Общие мероприятия предполагают выявление причин обращения больного к врачу (ухудшение качества жизни, боязнь онкологического заболевания и др.), тщательный сбор медицинского, социального и семейного анамнеза больного, установление доверительных отношений с пациентом и разъяснение механизмов возникновения у него симптомов ФД, анализ роли алиментарных факторов (желательно на основании данных «пищевого дневника» пациента) и др. Выполнение этих рекомендаций способствует значительному повышению эффективности лечения.

Больным с ФД рекомендуют дробное (6 раз в день) питание небольшими порциями с ограничением потребления жирной и острой пищи, а также кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Фармакотерапия

Больные с ФД нередко прибегают к приему **антацидов**, однако результаты контролируемых

исследований не подтвердили их более высокую эффективность по сравнению с плацебо (уровень доказательности 3C) [32].

В лечении больных с ФД широко применяют **антисекреторные препараты**. Результаты нескольких мета-анализов большого числа исследований, посвященных применению **блокаторов H₂-рецепторов гистамина** у больных с ФД, свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо (уровень доказательности 1A) [33]. При этом показатель NNT [*number needed to treat* (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли симптомы заболевания)] был равен 8 [34].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) оказались более эффективными в лечении больных с ФД, чем блокаторы H₂-рецепторов гистамина. Результаты мета-анализа 7 исследований, включавших в общей сложности 3241 больного с ФД, свидетельствовали о достоверно более высокой эффективности ИПП по сравнению с плацебо (соответственно у 33 и 23% больных). При этом показатель NNT составил 7 (уровень доказательности 1A) [35].

ИПП эффективны главным образом при СБЭ (особенно при ночных болях), сочетании ФД и ГЭРБ, у больных с избыточной массой тела, но мало помогают при ППДС [35, 36]. ИПП обычно применяют в стандартных дозах, однако в случае резистентности они могут быть назначены и в более высоких дозах.

Эрадикация инфекции *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями «Киотского консенсуса», положениями РК IV и согласительного совещания «Маастрихт-V» эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с ФД больных с диспепсией, ассоциированной с инфекцией, обусловленной *H. pylori* [2–4].

Учитывая невысокие (<10%) показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России, **терапией первой линии** является стандартная тройная эрадикационная терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:

- прием ИПП в повышенной дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) 2 раза в сутки;
- увеличение продолжительности стандартной тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней;
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки;

- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* по 250 мг 2 раза в сутки;

- подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (по 120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (по 500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней.

Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему **терапии второй линии** при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии — эрадикационная — включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [37].

Как альтернативные варианты терапии первой линии предложены последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута. При последовательной терапии больной в первые 5 дней получает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней — ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (в дозе 500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). В соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» последовательная терапия в настоящее время уже изъята из перечня возможных схем эрадикации, а квадротерапия без препаратов висмута оставлена только для регионов с низкой устойчивостью *H. pylori* к метронидазолу. Продолжительность применения всех остальных схем эрадикации должна составлять 14 дней [4].

Важная роль нарушений двигательной функции желудка и ДПК в патогенезе ФД послужила основанием для применения в лечении таких больных **прокинетики** — препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ. Результаты мета-анализа 10 исследований свидетельствовали о более высокой эффективности прокинетиков при лечении

ФД по сравнению с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и плацебо [38]. Согласно результатам мета-анализа, проведенного в более поздние сроки, в котором были обобщены данные, полученные в 14 исследованиях, включавших 1053 больных с ФД, эффективность прокинетики в лечении этого заболевания составила 61%, значительно превысив эффективность плацебо (41%). Показатель NNT при лечении прокинетики был равен 4 (уровень доказательности 1A) [39].

До недавнего времени в лечении ФД в качестве прокинетики применяли антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон). Эффективность *метоклопрамида* и *домперидона* при ФД была подтверждена в ряде работ. Результаты мета-анализа 4 исследований, включавших 211 пациентов с ФД, свидетельствовали о более высокой эффективности домперидона по сравнению с плацебо [40].

В то же время из-за выраженных побочных эффектов, нередко (в 25–30% случаев) возникающих при применении метоклопрамида: экстрапирамидных нарушений (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательных побочных явлений со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), гормонального эффекта (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия), применение данного препарата ограничено.

Установлены также побочные эффекты домперидона, который способен блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q–T, что может привести к возникновению нарушений ритма. Указанный риск увеличивается при одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся (как и домперидон) с помощью системы CYP3A4, в результате чего возрастает его концентрация в крови. В настоящее время рекомендовано ограничить показания к назначению домперидона симптоматическим лечением тошноты и рвоты в течение не более 7 дней. С учетом приведенных данных Минздрав России дополнительно включил в перечень противопоказаний к его назначению печеночную недостаточность средней тяжести и тяжелую, беременность, кормление грудью, возраст менее 12 лет и массу тела менее 35 кг, прием препаратов, удлиняющих интервал Q–T и ингибирующих фермент CYP3A4 [41].

Итоприда гидрохлорид одновременно является антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Результаты крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного

с целью оценки эффективности итоприда гидрохлорида при ФД, свидетельствовали о том, что через 8 нед лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились их выраженность у 57, 59 и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки), что достоверно превышало эффект плацебо (41%) [19]. Эффективность итоприда гидрохлорида подтверждена и в других исследованиях, проведенных в том числе в России [43, 44].

В настоящее время опубликованы результаты мета-анализа 8 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 2620 больных с ФД, получавших итоприда гидрохлорид, и 1248 больных, принимавших плацебо, которые свидетельствовали о достоверно более высокой эффективности итоприда гидрохлорида в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастральной области после еды и раннего насыщения. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах [45].

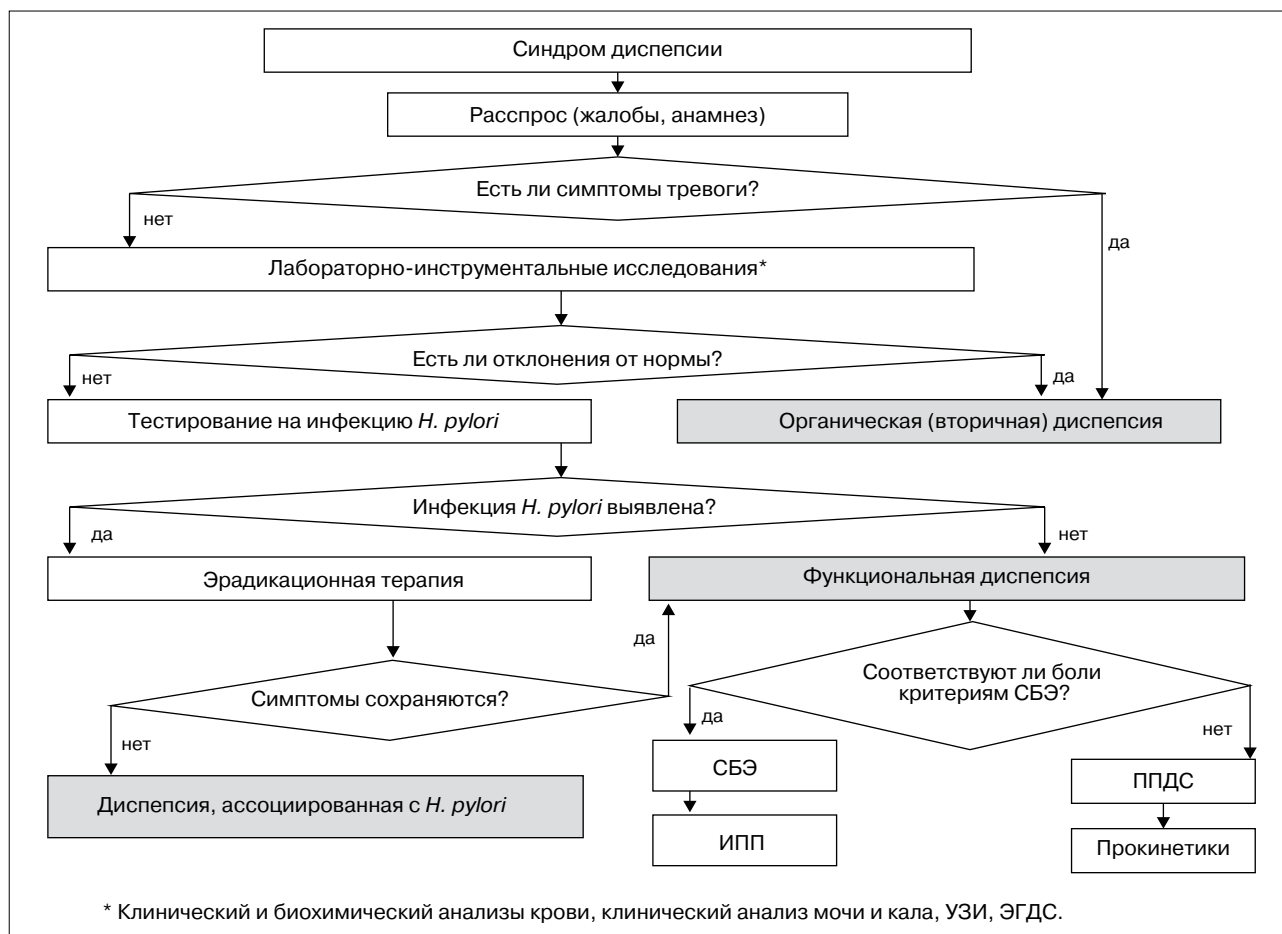
Перспективным препаратом является также *акотиамид (Z-338)*, который, будучи ингибитором ацетилхолинэстеразы, улучшает аккомодацию фундального отдела желудка и его опорожнение, уменьшает выраженность симптомов ППДС. В Японии акотиамид позиционирован как основной препарат для лечения ФД, но в России он не зарегистрирован.

Новым следует считать появление в числе лекарственных средств, рекомендуемых в РК IV для лечения ФД, *препарата STW-5 (Иберогаст®)*. STW-5 – комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая.

STW-5 нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, улучшает эвакуацию содержимого желудка, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, дает гастропротективный эффект, улучшая слизеобразование в желудке. Проведенные клинические исследования и выполненные на основе их результатов мета-анализы свидетельствовали о высокой эффективности препарата при лечении больных с ФД и его хорошей переносимости [46].

Целесообразность применения Иберогаста® определяется также частым сочетанием ФД с СРК, при котором препарат нормализует моторику кишечника и уменьшает выраженность болевых ощущений [47].

При лечении больных с ФД можно использовать также агонист опиоидных μ -, κ -, δ -рецепторов *тримебутин*, способный ускорять у таких паци-



Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией.

Algorithm of functional dyspepsia management.

ентов замедленную эвакуацию содержимого желудка [48]. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК.

Другие группы препаратов: *агонисты 5-HT₁-рецепторов* (бушпирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приема пищи, *агонисты мотилиновых рецепторов* (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.), мотилиноподобный пептид *грелин* (агонист грелиновых рецепторов), *аналог гонадотропин-рилизинг-гормона* леупролид, *агонисты κ-рецепторов* (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность, в настоящее время находятся на стадии клинического изучения.

Небольшое число работ посвящено оценке эффективности *антидепрессантов* и *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* при лечении больных с ФД.

Результаты мета-анализа 3 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствовали о способности трициклических антидепрессантов устранять симптомы ФД. Эти препараты давали эффект при использовании их в субтерапевтических дозах, т. е. ниже тех, которые

назначают при лечении депрессии (уровень доказательности 1А) [49].

Возможности применения психотропных средств, часто назначаемых при лечении больных с ФД как препараты второй линии, в новых РК IV оценивают достаточно сдержанно. Несмотря на их более высокую эффективность по сравнению с плацебо, отмечается, что большинство исследований включали небольшое число пациентов и были не очень высокого качества. Недавно опубликованные результаты крупного многоцентрового исследования, в котором приняли участие известные специалисты по лечению ФД (в том числе разработчики новых РК IV), свидетельствовали, что amitriptyline в небольших дозах несколько более эффективен при лечении СБЭ по сравнению с плацебо, тогда как ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам не оказывает влияния на опорожнение желудка и не дает эффекта ни при ППДС, ни при СБЭ [50].

В связи с важной ролью психосоциальных стрессовых факторов в патогенезе ФД, потенциально возможно применение в лечении таких больных *методов психотерапии*. Однако их изучению посвящены единичные работы, которые не были

доказательными из-за небольшого числа наблюдений и низкой сопоставимости групп (уровень доказательности 3С) [51], поэтому для оценки эффективности этих методов необходимо дальнейшее проведение контролируемых исследований.

Алгоритм ведения больных с синдромом диспепсии

Алгоритм ведения больных с синдромом диспепсии предполагает прежде всего детальную оценку жалоб пациента и анамнеза заболевания. При выявлении симптомов тревоги больного сразу включают в группу вторичной (органической) диспепсии и подвергают тщательному обследованию для установления характера заболевания. После проведения комплексного лабораторного и инструментального обследования с обязательным выполнением *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) и теста на инфекцию *H. pylori* пациента, в случае отсутствия изменений и отрицательного результата тестирования, расценивают как больного с ФД. При положительном результате тестирования больному проводят эрадикационную терапию. В случае исчезновения симптомов диспепсии после эрадикации и их отсутствия в течение 6–12 мес его рассматривают как пациента с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. При сохранении (или возобновлении) симптомов диспепсии после эрадикации больного также включают в группу пациентов с ФД.

Выбор лекарственных препаратов определяется клиническим вариантом ФД. При СБЭ целесообразно назначить антисекреторные препараты, прежде всего ИПП, в стандартных дозах.

Больным с ППДС показан прием прокинетики, в частности итоприда гидрохлорида (ганатона) в дозе 50 мг 3 раза в сутки или Иберогаста® по 20 капель 3 раза в сутки. Продолжительность основного курса лечения должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии выбирают индивидуальную схему поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», постоянная поддерживающая терапия в половинных дозах и т. д.) (см. рисунок).

При сохранении симптомов диспепсии на фоне приема антисекреторных препаратов и прокинетики необходимы повторная тщательная оценка имеющихся данных и решение вопроса о целесообразности более углубленного обследования. При подтверждении первоначального диагноза ФД может быть поставлен вопрос о дополнительной консультации психиатра и назначении психофармакологического или психотерапевтического лечения [7].

Прогноз

Течение ФД и отдаленный прогноз у таких больных недостаточно изучены. У большинства пациентов заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных симптомы диспепсии исчезают самостоятельно в течение года. Риск развития ЯБ и рака желудка у больных с ФД не отличается от такового у лиц, у которых отсутствуют симптомы диспепсии [6, 28]. Лишь у небольшой части больных, у которых сохра-

Таблица 2

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи больным с функциональной диспепсией

Критерии	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Проведение ЭГДС	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение УЗИ органов брюшной полости	A (высокий)	1 (высокой силы)
Диагностика инфекции <i>H. pylori</i> [¹³ C-дыхательный уреазный тест или быстрый уреазный тест (CLO-тест), или определение антигена <i>H. pylori</i> в кале], если она не была выявлена на догоспитальном этапе	A (высокий)	1 (высокой силы)
Применение для первичной диагностики инфекции <i>H. pylori</i> только метода определения антител к <i>H. pylori</i> класса IgG, если больной в течение последних 2 нед принимал ИПП	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение эрадикации инфекции <i>H. pylori</i> по схемам первой линии (ИПП, кларитромицин и амоксициллин, квадротерапия с препаратами висмута) или второй линии (квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином)	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение контроля эффективности эрадикации через 4–6 нед	A (высокий)	1 (высокой силы)

няются симптомы диспепсии, в связи с чем они часто обращаются за медицинской помощью, прогноз течения заболевания менее благоприятный, поскольку большинство лекарственных препаратов при лечении пациентов этой категории недостаточно эффективны [7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
2. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1380-92.
3. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:133-67.
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016 Oct 5. doi: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. McQuaid K.R. Dyspepsia // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease (Ed.: M. Feldman et al.). 7th ed. Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo; 2002. P. 102-18.
6. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders / Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders (Ed.: D.A. Drossman). 2th ed. Allen Press; 2000. P. 299-350.
7. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Sci Comm London; 2000. 88 p.
8. Knill-Jones R.P. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26 (Suppl.182):17-24.
9. Buonavolonta R., Goccorullo P., Boccia G. et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A3.
10. Holtmann G., Talley N.J. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:593-5.
11. Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia. *Gut* 2008; 57(Suppl. II):A38.
12. Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general Dutch population. DDW, New Orleans; 1998: A1070.
13. Kadota K., Takeshima F., Yoda A. et al. Effect of smoking cessation on gastric emptying in smokers. *Gut* 2008; 57 (Suppl. II): A2.
14. Sarnelli G., De Giorgi F., Atteio E. et al. Frequency, symptom evolution and pathophysiological correlates in prospectively identified patients with postinfectious dyspepsia. DDW, New Orleans; 2010: A2010.
15. Corsetti M., Tack J. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment (Ed.: Camilleri M., Spiller M.C.). London: W.B. Saunders; 2002. P. 117-26.
16. Talley N.J., Helgeson S.L., Zinsmeister A.R. et al. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology* 1994; 107:1040-9.
17. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce Ph.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2290-9.
18. Охлобыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 24 с. [Okhlobystina O.Z. Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of functional dyspepsia syndrome: MD thesis author's abstract. M.; 2007. 24 p.]
19. Locke G.R., Weaver A.L., Melton L.J., Talley N.J. Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:350-7.
20. El-Omar E., Penman I., Ardill J.E. et al. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995; 36:534-8.
21. Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P. et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20.
22. Картавенко И.М. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. 23 с. [Kartavenko I.M. Morphological and functional assessment of duodenum in the functional dyspepsia patients: MD thesis author's abstract. M.; 2008. 23 p.]
23. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115:1346-52.
24. Camilleri M., Hasler W.I., Parkman H.P. et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115:747-62.
25. Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R. Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2384-9.
26. Sarnelli G., Caenepeel Ph., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:783-8.
27. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110:1036-42.
28. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-29.
29. Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD). *Am J Gastroenterol* 2003; 98:63-4.
30. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2672-6.
31. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121:526-35.
32. Soo Sh., Forman D., Delaney C. et al. A systemic review

- of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1817-22.
33. *Warræwæijk C.J., Van Oijen M.G.H., Paloheimo L.I.* et al. Influence of gastric mucosal status on success of stepwise acid suppressive therapy for dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:82-9.
 34. *Mönkemüller K., Malfertheiner P.* Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12; 2694-700.
 35. *Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N.* The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127:1329-37.
 36. *Tominaga K., Suzuki H., Umegaki E.* et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia – a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study. *DDW, New Orleans* 2010: A383.
 37. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 1:87-9. [Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 1:87-9].
 38. *Allescher H.-D., Böckenhoff A., Knapp G.* et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:934-41.
 39. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1215-27.
 40. *Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J.* Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:689-96.
 41. Письмо директора Департамента государственного регулирования лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации А.Г. Цындымеева № 20-3/162 от 05.03.2015. [Letter of the director of the Department of State Regulation for Medicine Distribution Ministry of the healthcare of the Russian Federation A.G. *Tsyndymeyev* No. 20-3/162 of 05.03.2015].
 42. *Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T.* et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354:832-40.
 43. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека* 2009; 13:50-4. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Efficacy of ganaton (hydrochloride itopride) in treatment of functional dyspepsia. *Farmateka* 2009; 13:50-4].
 44. *Sawant P., Das H.S., Desai N.* et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI* 2004; 52:626-8.
 45. *Huang X., Lv B., Zhang S.* et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:7371-7.
 46. *Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J.* et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; Suppl.2: A1204.
 47. *Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D.* STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standart in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wschr* 2013; 163:65-72.
 48. *Aktas A., Caner B., Ozturk F.* et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999; 13:231-4.
 49. *Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G.* et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108:65-72.
 50. *Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A.* et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149:340-9.
 51. *Soo Sh., Forman D., Delaney C., Moayyedi P.* A systemic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1817-22.
 52. *Lapidus L., Andersson S., Bengtsson G., Kilander A.* Prognosis of dyspepsia in women – a 24-year follow-up of a population sample. *Gut* 2002; 34 (Suppl. II):A106.

Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением

Н. Л. Денисов¹, В. Б. Гриневич¹, Е. В. Чернецова²,
Ю. А. Кравчук¹, К. В. Ивашкин³

¹Вторая кафедра (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity

N.L. Denisov¹, V.B. Grinevich¹, Ye.V. Chernetsova², Yu.A. Kravchuk¹, K.V. Ivashkin³

¹ Chair of internal diseases, postgraduate medical education course No 2, Kirov military medical academy, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg Municipal health care institution «Municipal hospital No 15», St. Petersburg, Russian Federation

³ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Определить характер изменений сосудистой стенки общих сонных артерий для оценки риска развития ранних проявлений атеросклеротического поражения сосудистого русла у пациентов с абдоминальным ожирением (АО) и различными формами неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Aim of investigation. To study the vascular wall changes of common carotid artery and internal carotid arteries in patients with abdominal obesity (AO) and different forms of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods. The study involved 60 patients with AO (waist circumference ≥ 80 cm in women and ≥ 94 cm in men) and NAFLD who provided written

Денисов Николай Львович — доктор медицинских наук, профессор второй кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова, заведующий центральным приемным отделением СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург

Denisov Nicholay L. — MD, professor of the department of the second therapy (Advanced Medical) Military Medical Academy named after Kirov, head of the central admission department in City Hospital N15. Contact information: denisov_nikolay@list.ru; St. Petersburg, Avangardnaya str., 4

Гриневич Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий второй кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Чернецова Екатерина Владимировна — врач-терапевт центрального приемного отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 15». Контактная информация: katemed@list.ru; Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

Chernetsova Ekaterina V. — physician practitioner of the central admission department in City Hospital N15. Contact information: katemed@list.ru; St. Petersburg, Avangardnaya str., 4

Кравчук Юрий Алексеевич — кандидат медицинских наук, профессор второй кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Поступила: 30.11.2016 / Received: 30.11.2016

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с АО (окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин) и с НАЖБП, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Возраст обследованных от 18 до 59 лет. Осуществлялись сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определялись антропометрические параметры. Проводился необходимый комплекс лабораторных и инструментальных исследований согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП 2015 года. Выраженность патологических изменений в печеночной ткани (стеатоза и фиброза) оценивали с помощью неинвазивного метода диагностики Стеатоскрин (лаборатория Biopredictive, Франция). Толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) измеряли по стандартной методике на аппарате Voluson 730 Expert, оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное увеличение ТКИМ ОСА более 0,86 мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная). В дальнейшем проведен сравнительный и корреляционный анализ полученных данных.

Результаты. Выявлена взаимосвязанность между наличием НАЖБП, начальными проявлениями атеросклероза и инсулинорезистентностью. Установленный ранжированный ряд прогностических факторов, связанных со степенью изменений стенки каротидных артерий, делает возможным построение оценки индивидуального риска развития атеросклероза у пациентов с АО и различными формами НАЖБП.

Выводы. Значение полученных результатов заключается в необходимости более тщательного обследования пациентов с НАЖБП для оценки развития не только патологии печени, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, атеросклероз.

informed consent to participate in the study. The age of the patient ranged from 18 to 59 years. Patients' symptoms, past history, were evaluated to exclude alcoholic or drug-induced liver disease, anthropometric parameters were studied. All patients underwent a complex of laboratory and instrumental tests required by the Russian guidelines for diagnosis and treatment of NAFLD (2015). Severity of pathological changes in the liver tissue (fibrosis and steatosis) was assessed by non-invasive Steatoskrin diagnostic method (Biopredictive laboratory, France). Measurement of the intima-media complex thickness of the common carotid artery (IMT CCA) was performed by standard procedures at Voluson 730 Expert device, equipped with 7,5 MHz linear phased array transducer. The presence of early atherosclerotic markers was evaluated by local thickening of the IMT CCA over 0.86 mm in any point of the carotid artery (IMT CCA max). The data were processed by comparative and correlation analysis.

Results. The relationship between the presence of NAFLD, initial manifestations of atherosclerosis and insulin resistance was established. This resulted in the rank of prognostic factors based on severity of carotid artery changes, making it possible to conclude individual atherosclerotic risk score for AD and different forms of NAFLD.

Conclusion. The results of the study require more profound examination of patients with NAFLD to evaluate both liver and cardiovascular diseases risk.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, atherosclerosis.

Для цитирования: Денисов Н.Л., Гриневиц В.Б., Чернецова Е.В., Кравчук Ю.А., Ивашкин К.В. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):62-71
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71

For citation: Denisov N.L., Grinevich V.B., Chernetsova Ye.V., Kravchuk Yu.A., Ivashkin K.V. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):62-71 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71

В последнее десятилетие представления о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) претерпели заметные изменения. Сегодня НАЖБП рассматривается не только как заболевание, но и как нозологическая форма, напрямую связанная с прогрессированием *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), хронической болезни почек, развитием *сахарного диабета 2-го типа* (СД 2) [16, 17]. Более того, активно обсуждается гипотеза о том, что НАЖБП является не

просто маркером, но и фактором риска развития ССЗ [13, 22]. Вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и сама потенцирует метаболические нарушения и *инсулинорезистентность* (ИР) [1–3]. Было показано, что в печени при жировом гепатозе нарушается утилизация инсулина и глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и *триглицеридов* (ТГ). Это способствует развитию нарушений углеводного и липид-

ного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [4, 12, 19]. Результаты работ А. L. Frascanzani и соавт., G. Sebastiani и соавт. свидетельствуют в пользу того, что признаки коронарного атеросклероза, кальцификация аортальной клапана, а также, эндотелиальная дисфункция коррелируют с тяжестью морфологических изменений в печени [10, 19]. Кроме того, в некоторых научных исследованиях установлена высокая частота встречаемости коронарного атеросклероза у пациентов с НАЖБП [19, 22].

Особый интерес вызвали итоги работ М. К. Lee и соавт. [15], D. H. Sinn и соавт. [21], K. Jacobs и соавт. [14] по результатам большого популяционного исследования с использованием мульти-спиральной компьютерной томографии и оценки кальциевого индекса (КИ >0). Из числа участвовавших в исследовании (21 335 практически здоровых лиц, средний возраст 41 год) у 2385 (11,2%) были выявлены признаки субклинического атеросклероза. Высокий КИ отмечен также и у пациентов с *абдоминальным ожирением* (АО) [14, 21]. После корректировки показателей по возрасту, наличию СД, артериальной гипертензии, курению и низкой физической активности было показано, что только присутствие НАЖБП (по данным ультразвукового исследования) является независимым маркером субклинического атеросклероза, верифицированного по величине КИ. Пациенты с диагностированной НАЖБП имели более высокую распространенность *ишемической болезни сердца* (ИБС) [21]. По результатам коронарной ангиографии степень стеноза артерий сердца в большей мере коррелирует с проявлениями НАЖБП [18, 21], чем с известными факторами риска развития ИБС [20].

Мета-анализ 7 исследований, включивших около 3500 человек, продемонстрировал, что НАЖБП, диагностируемая с помощью ультразвукового исследования, находится в высокой коррелятивной взаимосвязи с увеличением *толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии* (ТКИМ ОСА) и распространенностью атеросклеротических бляшек [10, 15], а также с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [15].

В исследовании G. Targher установлено, что изменения ТКИМ ОСА возникают уже на ранних стадиях гистологически доказанного по данным пункционной биопсии *стеатоза печени* (СП) и возрастают по мере прогрессирования морфологических изменений при НАЖБП независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска и инсулинорезистентности. Помимо этого, у таких пациентов отмечено изменение жесткостных свойств сосудов [11, 22].

В исследовании, включившем 4867 пациентов, показано, что присутствие НАЖБП, диагностированной по результатам неинвазивной оценки (расчет индексов стеатоза и фиброза), сопровождалось

увеличением скорости пульсовой волны, коррелирующей с индексом *фиброза печени* (ФП) NFS независимо от наличия *нарушения толерантности к глюкозе* (НТГ) и СД 2 [17].

Большое количество исследований посвящено взаимосвязи между НАЖБП и изменениями структурно-функционального состояния сердца. Продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП выявляются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка [15], и прежде всего диастолической дисфункции, а по данным магнитно-резонансной спектроскопии с фосфором-31 обнаруживаются нарушения энергетического метаболизма миокарда [7]. Показано, что у пациентов с НАЖБП значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [13]. Кроме того, у этих больных уровень активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) выступил в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений [5, 7, 12].

По мнению некоторых авторов, к возможным механизмам, лежащим в основе формирования кардиальных осложнений при НАЖБП, можно отнести атерогенную дислипидемию, которая выявляется у 20–80% больных, и хроническое системное воспаление [8]. Следует отметить, что ИР — основной фактор развития НАЖБП — является самостоятельным фактором риска ССЗ. Высказано предположение и о многокомпонентном характере взаимосвязи между НАЖБП, АО и ИР [18]. Таким образом, НАЖБП можно рассматривать как самостоятельный, независимый дополнительный фактор риска развития атеросклероза. Очевидно, что исследования, посвященные уточнению характера взаимосвязи между НАЖБП и ранними проявлениями атеросклеротического поражения сосудистой стенки относятся к актуальным.

Цель работы состояла в изучении изменений сосудистой стенки общих и внутренних сонных артерий у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами НАЖБП.

Материал и методы исследования

В исследование включено 60 пациентов с АО — $30 < \text{ИМТ} < 40 \text{ кг/м}^2$, *окружность талии* (ОТ) $\geq 80 \text{ см}$ у женщин и $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин — и с НАЖБП, диагностированной по данным ультразвукового исследования. Возраст обследованных от 18 до 59 лет. У всех пациентов отсутствовали какие-либо клинические проявления патологии печени. Критерии исключения из исследования: СД, ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ и вторичное ожирение, тяжелые соматические и психические заболевания, злоупотребление алкоголем, использование гепатотоксичных препаратов, вирусные гепатиты, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания.

В ходе исследования осуществлялся сбор жалоб, анамнеза, определялись антропометрические параметры (рост, масса тела, ОТ, ИМТ). Характер патологических изменений в печеночной ткани (стеатоза, фиброза) определялся с помощью неинвазивного метода диагностики Стеатоскрин, который применялся у всех включенных в исследование пациентов (лаборатория Biopredictive, Франция). Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания. Определялись следующие показатели: гаптоглобин, альфа2-макроглобулин, *аланинаминотрансфераза* (АлАТ), *аспартатамино-трансфераза* (АсАТ), общий билирубин, *общий холестерин* (ОХ), аполипопротеин А1, ГГТП, глюкоза, ТГ. Выполнялся биохимический анализ с целью выявления синдрома цитолиза, нарушений углеводного и липидного обмена, исследовался уровень инсулина крови.

Содержание липидов, глюкозы и активность трансаминаз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-912 («Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария). При уровне глюкозы плазмы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при величине $>11,1$ ммоль/л верифицировался СД.

Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Liaison («DiaSorin», Италия). Референтные значения: 3,21–16,32 Ед/л. Расчетный показатель ИР — индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (Ед/л) / 22,5. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе НОМА $\geq 2,7$.

Измерение ТКИМ ОСА проводили по стандартной методике на аппарате Voluson 730 Expert, оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Исследование ОСА осуществляли по 3 точкам на 1 см ниже уровня бифуркации справа и слева. Вычисляли среднюю ТКИМ ОСА по 6 точкам. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное увеличение ТКИМ ОСА $>0,86$ мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная).

Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование печени. УЗИ органов брюшной полости выполнялось на аппарате Logiq 7 («General Electric», США) мультисекторным конвексным датчиком (2–5,5 МГц). Для серошкального изображения использовалась карта серого «L», для гармоничного — «V». Оценивались следующие ультразвуковые признаки СП: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность паренхимы («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка, а также морфометрические показатели печени: переднезадний размер, кра-

ниокаудальный размер долей печени, косовертикальный размер по общепринятой в эхографии методике [6].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета «Statistica», Ver.6.1 от компании «StatSoft» и программы Microsoft XL. Для оценки различия количественных показателей использовали дисперсионный анализ и *t*-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде значений медиан, интерквартильных интервалов и частотных показателей. Для оценки взаимосвязи изучаемых признаков применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при уровне вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В зависимости от наличия или отсутствия цитолитического синдрома все пациенты были разделены на две группы: группа *стеатоза печени* — 29 (48%) обследованных и группа *стеатогепатита* (активность трансаминаз превышала норму более чем в 2 раза) — 31 (52%) обследованный (рис. 1). В нашей работе у большинства обследованных пациентов с АО (52%) установлен *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), что превышает результаты, полученные в исследованиях по распространенности клинических форм НАЖБП при ожирении [2, 11]. По литературным данным, распространенность НАСГ среди рассматриваемой категории больных составляет 18,5–26%, однако в эти работы включались пациенты с различными типами ожирения, тогда как в нашем исследовании наблюдались пациенты только с АО, для которых можно полагать более высокую частоту НАСГ [18, 21].

Возрастные характеристики и гендерный состав всех обследуемых больных представлен в табл. 1.

Пациентам обеих групп выполнено исследование по методу Стеатоскрин, по результатам кото-

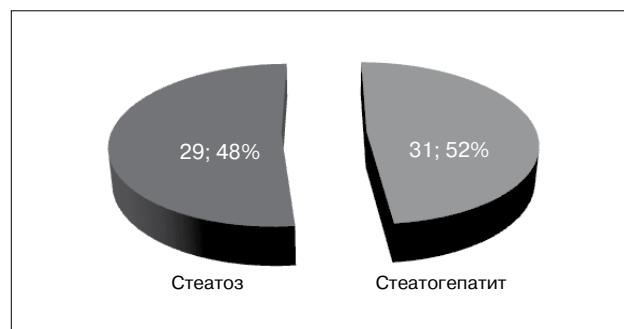


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия цитолитического синдрома
Fig. 1. Patients distribution in relation to the presence or absence of cytolytical syndrome

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу в исследуемых группах

Показатель	Стеатоз (n=29)		Стеатогепатит (n=31)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Количество наблюдений, абс. число (%)	13 (45)	16 (55)	15 (48)	16 (52)
Средний возраст, лет	50,6 (36–59)	46,5 (32–56)	44,3 (18–59)	50,0 (43–59)

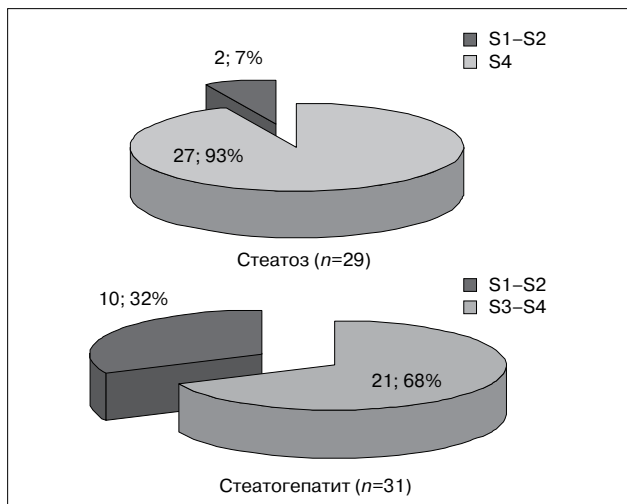


Рис. 2. Распределение пациентов с различными формами НАЖБП в зависимости от характера и выраженности патологических изменений в печени

Примечания: S1–S2 – уровни 1 и 2 патологических изменений в печени по шкале Стеатоскрин, которые соответствуют выраженному СП (>5%), выраженный ФП отсутствует; S3–S4 – уровни 3 и 4, интерпретируемые соответственно как тяжелый ФП при отсутствии выраженного СП и выраженный стеатоз [6, 17].

Fig. 2. Distribution of patients with various forms of NAFLD according to the type and severity of pathological changes in the liver

Notes: S1–S2 – first and second grades of pathological liver changes according to SteatoScreen scale which correspond to severe LS (>5%), severe LF is absent; S3–S4 – third and fourth grades corresponding to severe FP in the absence of severe LS and severe steatofibrosis [6, 17].

рого каждая из групп была разделена на две подгруппы (рис. 2).

По результатам исследования по Стеатоскрину в группе стеатоза у 93% больных (27 человек) был установлен СП 1-го и 2-го уровней. Выраженные фиброзные изменения в печени на фоне стеатоза выявлены у 7% (2 пациента). В группе обследованных с НАСГ у 68% (21 человек) был подтвержден СП уровней 1 и 2 и у 32% (10 человек) – тяжелый фиброз уровней 3 и 4.

Средний возраст лиц, включенных в исследование, равнялся 44,8±2,6 года. Масса тела больных в группе СП составила в среднем 102,0 [81,6; 130,4] кг для мужчин и 96,2 [78,3; 119,6] кг для женщин, в группе НАСГ – 93,5 [70,3; 125,5] кг и 89,4 [67,3; 112,4] кг соответственно. Средние значения ИМТ для мужчин в группе стеатоза

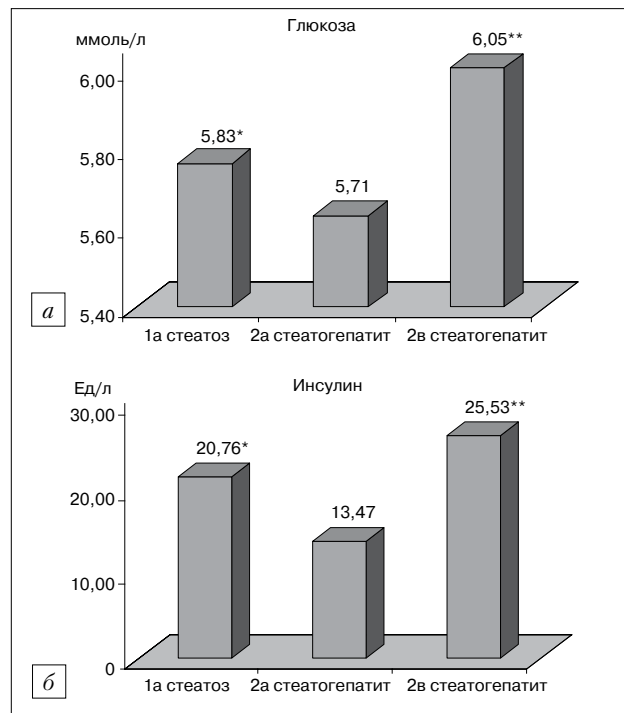


Рис. 3. Средние уровни глюкозы и инсулина крови у пациентов с различными уровнями патологических изменений в печеночной ткани (по данным Стеатоскрин) при различных формах НАЖБП

Примечания: 1а и 2а – группы больных с уровнями 1 и 2 патологических изменений в печени по шкале Стеатоскрин; 2в – группа пациентов с уровнями 3 и 4 с фиброзом и стеатозом соответственно. *p<0,001; **p=0,006

Fig. 3. The mean serum levels of glucose and insulin at various pathological liver tissue changes (as assessed by SteatoScreen) into various forms of NAFLD

Notes: 1a and 2a – groups of patients with the first and second grades of pathological liver changes according to SteatoScreen scale; 2b – group of patients with third and fourth grade of fibrosis and steatofibrosis respectively. *p<0,001; **p=0,006

были 31,7 [28,4; 35,8] и 32,1 [30,3; 37,6] кг/м² для женщин, в группе НАСГ – 33,2 [28,3; 37,9] и 34,6 [29,1; 39,8] кг/м². Средние значения ОТ для мужчин в группе стеатоза составили соответственно 96,96 [86; 123] см и 103,71 [85; 133] см для женщин, в группе с НАСГ – 101,3 [88,1; 136] см и 105,7 [87,2; 128,5] см.

У пациентов с СП средние уровни глюкозы крови натощак (рис. 3а) и инсулина (рис. 3б)

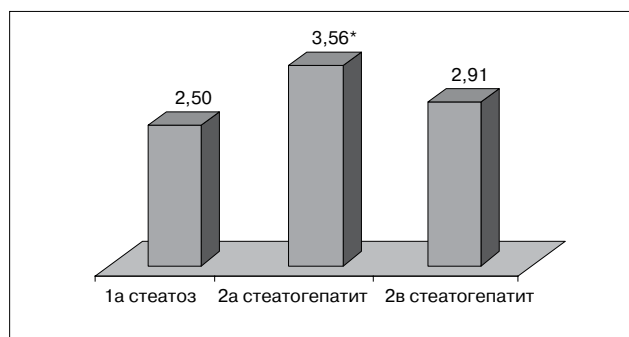


Рис. 4. Индекс НОМА-IR у пациентов с различными формами НАЖБП

* $p < 0,001$

Fig. 4. HOMA-IR index at the various forms of NAFLD

* $p < 0,001$

были достоверно ниже, чем в группе НАСГ ($p < 0,001$), причем данные показатели у больных с более выраженными патологическими изменениями в печеночной ткани значимо превышали таковые в подгруппах с более низкими уровнями изменений в печени по шкале Стеатоскрин (р=0,006).

Индекс НОМА-IR, указывающий на чувствительность тканей к инсулину, у пациентов с имеющимися изменениями в печени, характеризующимися только стеатозом, при НАСГ имел достоверно более высокие значения по сравнению с нормальным уровнем активности трансаминаз ($p < 0,001$) – рис. 4.

Достоверно чаще отмечались изменения показателей липидного профиля у лиц с повышенной активностью трансаминаз. Так, уровни ОХ и ТГ были выше у этих больных, чем в первой группе (рис 5 а, в). Содержание *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) у всех пациентов с НАСГ значимо превышало показатели у больных со стеатозом (рис 5 б). В то же время уровень *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП) у всех пациентов с НАСГ был ниже, чем в группе стеатоза (рис. 6). Таким образом, у пациентов с НАСГ и более выраженными изменениями в печеночной ткани достоверно чаще наблюдались изменения показателей липидного профиля, превышающие пороговые уровни атерогенных фракций холестерина, чем у больных без цитолитического синдрома с патологическими изменениями в печени уровней 1 и 2 по шкале Стеатоскрин.

Признаки раннего атеросклероза, оцененные по ТКМ ОСА, были выявлены у большинства обследуемых больных (52%) и отличались между наблюдаемыми группами: средние значения ТКМ ОСА были достоверно выше у пациентов в обеих подгруппах стеатогепатита (рис. 7), чем при стеатозе. При этом у 51% пациентов с НАСГ локальное увеличение КИМ превышало пороговое значение (ТКИМ ОСА более 0,86 мм) про-

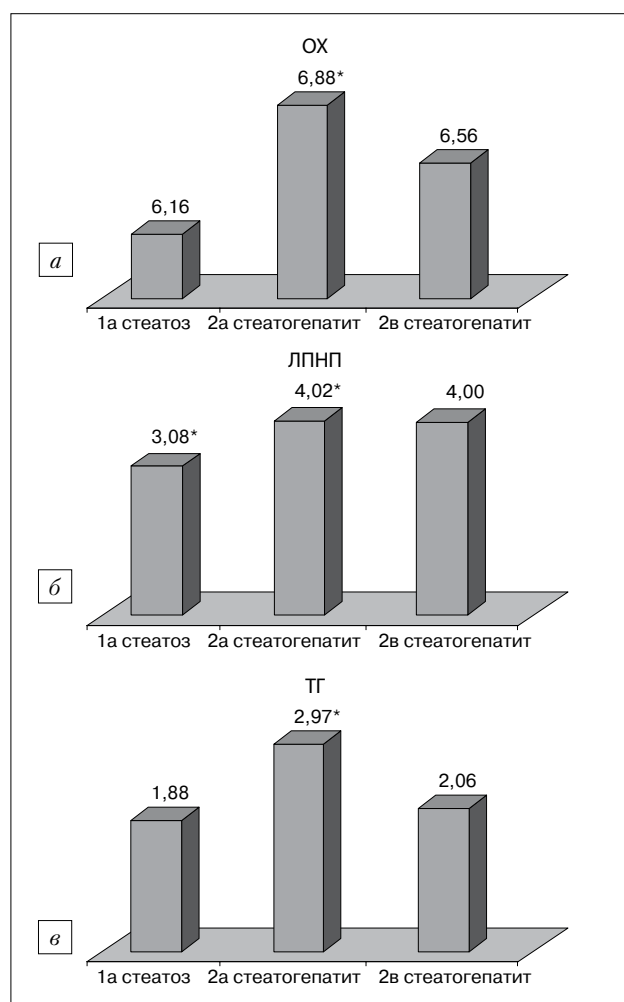


Рис. 5. Уровни ОХ (а), ЛПНП (б) и ТГ (в) у пациентов с различными формами НАЖБП

* $p < 0,001$

Fig. 5. The levels of TC (a), LDLP (b) and TG (c) and various forms of NAFLD

* $p < 0,001$

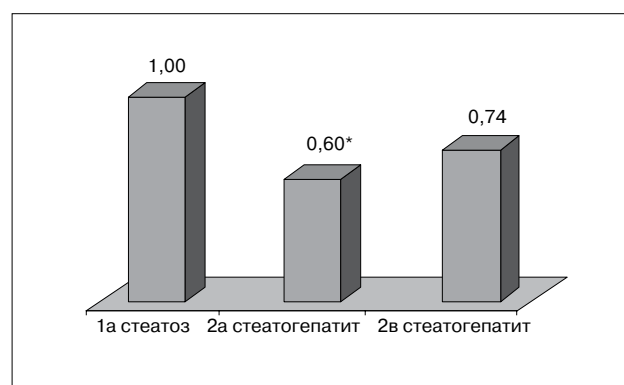


Рис. 6. Уровень ЛПВП у пациентов с различными формами НАЖБП

* $p < 0,005$

Fig. 6. The level of HDLP at various forms of NAFLD

* $p < 0,005$.

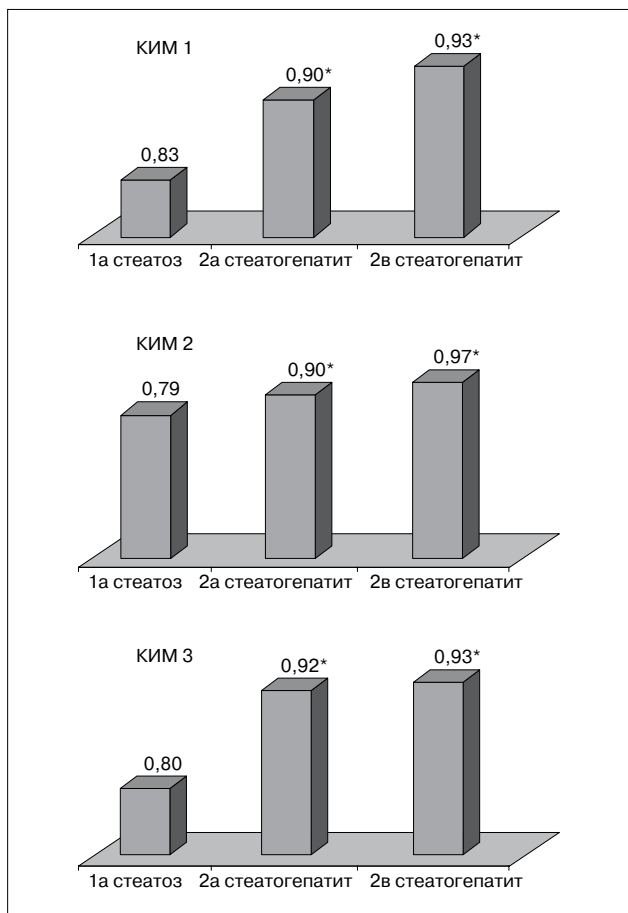


Рис. 7. Средние значения ТКИМ ОСА у пациентов с различными формами НАЖБП $p < 0,001$

Примечания: КИМ 1, КИМ 2, КИМ 3 – измерения ТКИМ ОСА на трех уровнях сосудистого русла в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика).

Fig. 7. The mean values of IMT CCA and various forms of NAFLD

Notes: IM 1, IM 2, IM 3 – IMT measurement of CCA at three levels of vascular bed in proximal, medial and distal points 1 cm away from bifurcation at the posterior wall of common carotid artery (as the most distant from the probe) $p < 0.001$

тив 27% в группе стеатоза. У 16% всех обследуемых по результатам дуплексного сканирования каротидных артерий были зафиксированы нестабильные бляшки. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную взаимосвязь наличия нестабильных бляшек с тяжестью патологических изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин и выявлением жировой дистрофии печени по данным УЗИ печени (рис. 8).

В процессе проведения корреляционного анализа были выявлены также достоверные положительные взаимосвязи степени утолщения КИМ ОСА от индекса НОМА-IR ($r=0,5230$,

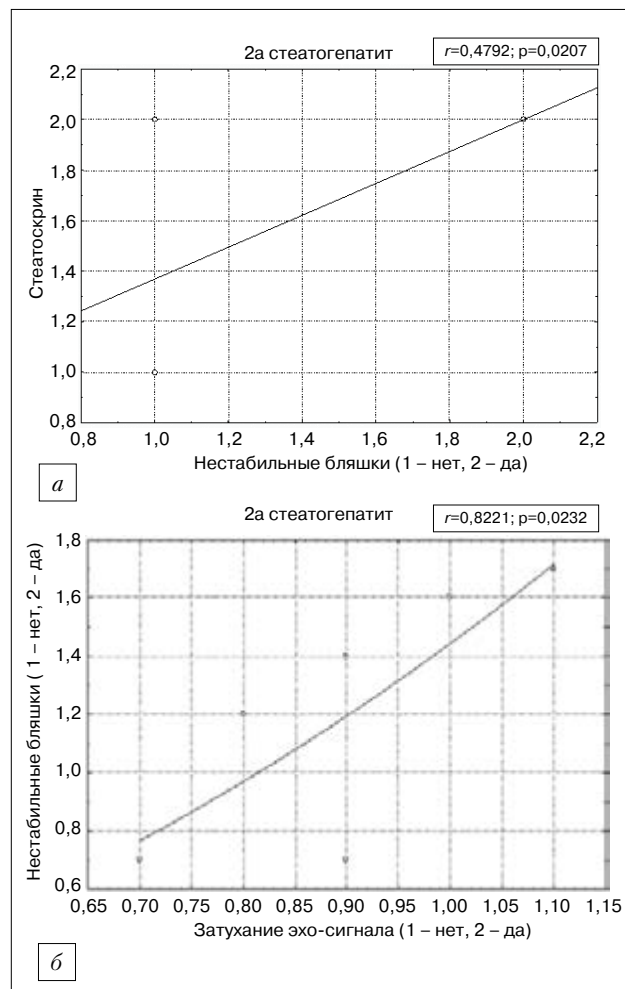


Рис. 8: *a* – взаимосвязь наличия нестабильных бляшек в каротидных артериях с тяжестью патологических изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин; *b* – взаимосвязь наличия нестабильных бляшек в каротидных артериях и жировой дистрофии по данным УЗИ

Fig. 8: *a* – interrelation of the presence of unstable plaques in carotid arteries with severity of liver tissue changes according to the SteatoScreen test; *b* – interrelation of the presence of unstable plaques in carotid arteries and fatty liver dystrophy according to US data

$p=0,0087$), индекса НОМА-IR от наличия жировой дистрофии печени ($r=0,4204$, $p=0,0458$) и увеличения ее размеров ($r=0,5155$, $p=0,0118$) по данным УЗИ в обеих группах.

Вероятным объяснением полученных взаимосвязей служит состояние ИР, в условиях которой печень становится мишенью для воздействия вторичных повреждающих факторов (окислительного стресса, провоспалительных цитокинов, кишечного эндотоксина), и сама становится источником для синтеза атерогенных фракций холестерина, поддерживает хроническое системное воспаление и усугубляет имеющиеся метаболические нарушения в организме. Об этом также могут сви-

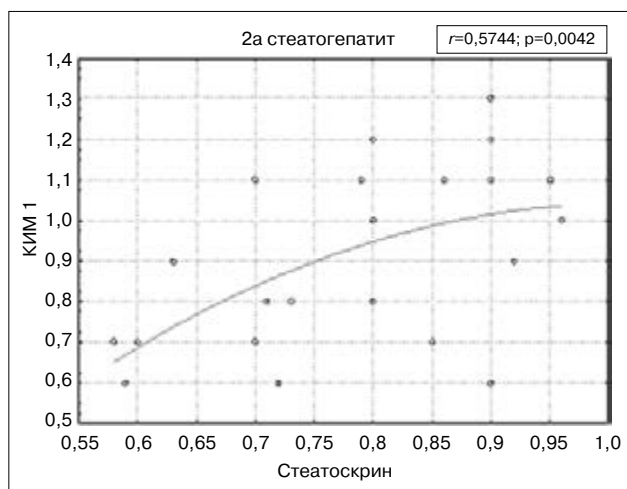


Рис. 9. Взаимосвязь локального утолщения КИМ ОСА с уровнями тяжести патологических изменений в печени по данным Стеатоскрин

Fig. 9. Interrelation of focal increase of IMT CSA was liver changes severity according to the SteatoScreen data

Степень локального утолщения КИМ ОСА также достоверно коррелировала с тяжестью изменений в печени (рис. 9).

Метод Стеатоскрин позволил выявить отчетливую взаимозависимость анализируемых показателей ИР, липидного обмена и степени патологических изменений в паренхиме печени при различных формах НАЖБП с ранними проявлениями атеросклеротического процесса. Проявления атеросклеротического поражения каротидных артерий у наблюдаемых больных были наиболее выражены при сочетании компонентов синдрома ИР. Основным результатом проведенного исследования можно считать получение ранжированного ряда прогностических факторов, ассоциирующихся со степенью изменения стенки каротидных артерий у изучаемых пациентов (табл. 2).

Материалы исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома ИР. Повышение уровня атерогенных фракций липидного профиля влияет на развитие

Таблица 2

Показатели многофакторного анализа, отражающие значимость метаболических факторов у пациентов с АО и различными формами НАЖБП

Фактор	Значимость	%	Достоверность (p)
КИМ ОСА	0,96	0,24	0,0001
ОТ, ИМТ	0,89	0,22	0,001
АлАТ, АсАТ	0,88	0,12	0,001; 0,01
Размеры печени	0,85	0,10	0,001
ЛПВП, инсулин	0,83	0,09; 0,08	0,001; 0,003
Шкала Стеатоскрин	0,81	0,07	0,004
Индекс НОМА-IR	0,81	0,06	0,01
ОХ, ТГ	0,75	0,05; 0,04	0,01; 0,001
Атеросклеротическая бляшка	0,71	0,03	0,01
Глюкоза	0,70	0,02	0,05
Затухание эхо-сигнала	0,70	0,01	0,04

детельствовать полученные у пациентов обеих групп положительные корреляции уровней гликемии натощак и инсулина с величиной утолщения КИМ ОСА ($r=0,5362$, $p=0,0083$ и $r=0,6486$, $p=0,0008$ соответственно), а также степенью тяжести изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин ($r=0,4079$, $p=0,0479$ и $r=0,4693$, $p=0,0239$ соответственно).

Обнаружена достоверно положительная взаимосвязь между содержанием ЛПНП и тяжестью патологических изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин в обеих группах обследуемых ($r=0,5608$, $p=0,0054$ и $r=0,5188$, $p=0,0094$ соответственно). При этом взаимосвязь ЛПВП с тяжестью НАЖБП была отрицательной ($r=-0,4662$, $p=0,0216$).

жировой инфильтрации печени, которая, в свою очередь, способствует прогрессированию нарушений углеводного и липидного обмена в организме. НАЖБП становится одним из ранних предвестников развития атеросклероза.

Выводы

Наиболее выраженными метаболическими расстройствами, ассоциированными с НАЖБП у пациентов с АО, являются гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак и инсулинорезистентность.

У пациентов с НАЖБП наблюдается проатерогенный сывороточный липидный профиль, который включает низкий уровень ХС ЛПВП,

высокий уровень ТГ, мелких плотных частиц ЛПНП.

НАЖБП тесно взаимосвязана с метаболическими факторами риска и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, что может повышать опасность развития и прогрессирования кардиоваскулярных осложнений и позволяет рассматривать НАЖБП как предиктор этих заболеваний.

У большинства пациентов с НАЖБП (52%) выявлены признаки атеросклеротического пора-

жения сосудов в виде локального утолщения КИМ ОСА.

Имеется высокодостоверная взаимосвязь между атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, прогрессированием НАЖБП (от жировой инфильтрации до стеатогепатита) и выраженностью патологических изменений в паренхиме печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Окружность талии и индекс массы тела у пациентов с абдоминальным ожирением и различными стадиями фибротических изменений в печеночной ткани при НАЖБП, определяемых с помощью неинвазивных методов диагностики — СтеатоСкрин. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):69. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Waist circumference and body mass index at abdominal capacity and various stages of liver fibrosis at NAFLDs defined by noninvasive SteatoScreen method. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):69].
2. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Оценка взаимосвязи выраженности изменений в печени — стеатоза, фиброза, с метаболическими параметрами (общего холестерина, триглицеридов) у пациентов с абдоминальным ожирением и с различными формами НАЖБП. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):69. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Assessment of liver steatosis and fibrosis severity interrelations with metabolic parameters (total cholesterol, triglycerides) at abdominal obesity and various forms of NAFLD. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):69].
3. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Оценка выраженности фиброза и стеатоза в печеночной ткани у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами НАЖБП. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):70. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Evaluation of liver fibrosis and steatosis at abdominal obesity and various forms of NAFLD. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26 (5, Suppl. 48):70].
4. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Изучение зависимости уровней маркеров воспалительно-некротических изменений в печени и прогрессированием стадий НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением с помощью неинвазивных методов диагностики — СтеатоСкрин. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):69. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Interrelation of liver inflammatory and necrotic changes severity and progression stages of NAFLD at abdominal obesity by non-invasive diagnostic technique — SteatoScreen. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):69].
5. Мохорт Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения Мед новости 2012; 4:4-10. [Mokhort T.V. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Med novosti 2012; 4:4-10].
6. Пальмер П.Е. Руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Медицина, 2000; 5:47-51. [Palmer P.E. Ultrasound diagnosis: Guide. M.: Meditsina, 2000; 5:47-51].
7. Печень и атеросклероз. XXI объединенная российская гастроэнтерологическая неделя. Сателлитный симпозиум компании PROMED. CS Praha. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2015; 25(4):41-51. [Liver and atherosclerosis. XXI United Russian gastroenterological week. PROMED CS Praha Satellite symposium. Effective pharmacotherapy. Gastroenterologiya 2015; 25(4):41-51].
8. Abenavoli L., Milic N., di Renzo L., Preveden T., Mikić-Stojanoska M., de Lorenzo A. Metabolic aspects of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2016; 22(31):7006-16.
9. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N., Doumas M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Low-fasting triglyceride levels are associated with non-invasive markers of advanced liver fibrosis among adults in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(1):106-16.
10. Fracanzani A.L., Tiraboschi S., Pisano G., Consonni D., Baragetti A., Bertelli C., Norata D., Valenti L., Grigore L., Porzio M., Catapano A., Fargion S. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. Atherosclerosis 2016; 246:208-13.
11. Golabi P., Sayiner M., Fazel Y., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Indian J Gastroenterol 2015; 34(4):281-5.
12. Grattagliano I., Ubaldi E., Napoli L., Marulli C.F., Nebiacolombo C., Cottone C., Portincasa P. Utility of noninvasive methods for the characterization of non-alcoholic liver steatosis in the family practice. The «VARES» Italian multicenter study. Ann Hepatol 2013; 12(1):70-7.
13. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease during the last three decades. World J Hepatol 2014; 12(6):894-900.
14. Jacobs K., Brouha S., Bettencourt R., Barrett-Connor E., Sirlin C., Loomba R. Association of non-alcoholic fatty liver disease with visceral adiposity but not coronary artery calcification in the elderly. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(9):1337-44.
15. Lee Min-Kyung, Park Hye-Jeong, Jeon Won Seon. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. Cardiovasc Diabetol 2015; 14(88):88.
16. Loffroy R., Terriat B., Jooste V., Robin I.,

- Brindisi M.C., Hillon P., Vergs B., Cercueil J.P., Petit J.M.* Liver fat content is negatively associated with atherosclerotic carotid plaque in type 2 diabetic patients. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5(6):792-8.
17. *Pais R., Rusu E., Zilisteanu D., Circumaru A., Micu L., Voiculescu M., Poynard T., Ratziu V.* Prognostic value of liver fibrosis and steatosis biomarkers in type-2 diabetes and dyslipidaemia. *World J Gastroenterol* 2014; 40(9):1081-93.
18. *Privitera G., Spadaro L., Alagona C., Calanna S., Piro S., Rabuazzo A.M., Purrello F.* Hepatic insulin resistance in NAFLD: relationship with markers of atherosclerosis and metabolic syndrome components. *Acta Diabetol* 2016; 53(3):449-59.
19. *Sebastiani G., Alshaalan R., Wong P., Rubino M., Salman A., Metrakos P., Deschenes M., Ghali P.* Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(22):6820-34.
20. *Shukla A., Kapileswar S., Gogtay N., Joshi A., Dhore P., Shah C., Abraham P., Bhatia S.* Study of FibroTest and hyaluronic acid biological variation in healthy volunteers and comparison of serum hyaluronic acid biological variation between chronic liver diseases of different etiology and fibrotic stage using confidence intervals. *Clinbiochem* 2015; 48 (10-11):652.
21. *Sinn D.H., Cho S.J., Gwak G.Y., Cho J., Gu S., Seong D., Kang D., Kim H., Yi B.K., Paik S.W.* Nonalcoholic fatty liver disease for identification of preclinical carotid atherosclerosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3):2578.
22. *Targher G., Bertolini L., Padovani R.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1325-30.

Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006 – 2015 гг.

А. И. Долгушина, Е. Р. Олевская, А. Н. Тарасов, М. С. Казакова, А. Ю. Маркина
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, г. Челябинск, Российская Федерация

Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006–2015

A.I. Dolgushina, Ye.R. Olevskaya, A.N. Tarasov, M.S. Kazakova, A.Yu. Markina

The Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University»,
Ministry of healthcare Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Цель исследования. Оценить эпидемиологию цирроза печени (ЦП) в Челябинской области за 2006–2015 гг.

Результаты. Выявлен статистически значимый рост как общей (254,1–391,8 на 100 тыс. населения) так и первичной (43,3–67,3 на 100 тыс. населения) заболеваемости болезнями печени. За десятилетний период наблюдения отмечены значительные случайные колебания уровня смертности при заболеваниях печени. С 2013 г. происходило постепенное увеличение смертности, которая в 2015 г. составила 38,35. К 2015 г. отмечено снижение смертности при алкогольном ЦП до 12,6 случая на 100 тыс. населения, сопровождавшееся увеличением доли женщин среди таких больных до 42,5%. Среди умерших от ЦП доля лиц трудоспособного возраста составила не менее 50%.

Aim of investigation. To estimate epidemiology of the liver cirrhosis (LC) in Chelyabinsk region in 2006–2015.

Results. Statistically significant increase of the both total (254.1–391.8 per 100,000 population) and primary (43.3–67.3 per 100,000 population) incidence of the liver diseases was detected. For the 10-year period of monitoring considerable sporadic fluctuations due to the liver diseases were noted. Since 2013 there was a gradual gain in mortality which in 2015 reached 38.35. By 2015 the decline in mortality due to alcohol-induced LC down to 12.6 cases per 100,000 population alone with increase of female proportion up to 42.5% was noted. No less than 50% of LC motility was due to the working-age patients.

The basic direct cause of death in LC patients is hepatocellular failure, in 12.84±0.6% of the cases patients died of gastro-intestinal bleeding. Over the half of the

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ. Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru; 454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2.

Dolgushina Anastasiya I. — MD, PhD, head of the chair of internal diseases, hospital course, The Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: dolgushinaai@yandex.ru; 454052, Chelyabinsk, Cherkasskaya Str., 2.

Олевская Елена Рафаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ. Контактная информация: endo74@mail.ru; 454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2.

Olevskaya Elena R. — MD, lecturer, chair of surgery, hospital course, The Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: endo74@mail.ru; 454052, Chelyabinsk, Cherkasskaya Str., 2.

Тарасов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ. Контактная информация: alex_tar74@mail.ru

Казакова Марина Сергеевна — заместитель директора по статистике ГБУЗ «Челябинский областной медицинский информационно-аналитический центр». Контактная информация: KazakovaMS@mias74.ru

Маркина Алена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ. Контактная информация: markina_alenka@mail.ru

Поступила: 28.11.16 / Received: 28.11.16

Основная непосредственная причина смерти больных ЦП — печеночно-клеточная недостаточность, в 12,84±0,6% случаев смерть наступила вследствие желудочно-кишечного кровотечения. Ежегодно более половины умерших от болезней печени погибают вне стационара. К 2015 г. летальность при заболеваниях печени выросла на 31,5% и составила 16,91. Количество госпитализаций пациентов с заболеваниями печени за прошедшие 10 лет уменьшилось и составляет 95,8±5,5 пациентов на 100 тыс. населения, темп снижения составил 8,7%.

Выводы. В связи с негативными тенденциями требуется дальнейшее совершенствование организации оказания медицинской помощи пациентам с ЦП. Однако объективно существуют ограничения в использовании имеющегося арсенала лечебно-профилактических мероприятий при лечении части пациентов с ЦП в исходе вирусного гепатита (с наркотической зависимостью, алкогольным ЦП, ведущих асоциальный образ жизни) в связи с их низкой приверженностью лечению.

Ключевые слова: цирроз печени, эпидемиология, заболеваемость, смертность.

cases of annual mortality was due to out-hospital cases. By 2015 liver disease associated mortality increased by 31.5% and reached 16.91. The number of hospital admissions of patients with liver diseases for the last 10 years decreased and made 95,8±5,5 cases per 100,000 population, the rate of decrease was 8.7%.

Conclusions. The negative trends require further improvement of the healthcare management for LC patients. However objectively restrictions in utilization of the available range of treatment-and-prophylactic actions for treatment of LC in the outcome of viral hepatitis (in drug addicts, alcoholic or asocial patients) due to their low treatment compliance.

Key words: liver cirrhosis, epidemiology, morbidity, mortality.

Для цитирования: Долгушина А. И., Олевская Е. Р., Тарасов А. Н., Казакова М. С., Маркина А. Ю. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006-2015 гг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):72-8
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78

For citation: Dolgushina A.I., Olevskaya Ye.R., Tarasov A.N., Kazakova M.S., Markina A.Yu. Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006-2015. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):72-8 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78

Введение

Цирроз печени (ЦП) — важная медицинская и социальная проблема [1]. По сведениям ВОЗ, в 2010 г. в мире от ЦП умерли практически 100 тыс. человек [2, 3]. Согласно данным Ali A Mokdad [2], среднемировая смертность при ЦП составляет 22,0 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие показатели регистрируют в Молдове и Египте (72,0–73,0 на 100 тыс. населения), наименее высокие — в Ирландии (8,2 на 100 тыс. населения) [4, 2]. В США ЦП занимает 8-е место среди основных причин смерти [5]. В Восточном Китае, несмотря на снижение летальности с 50,39 до 35,44% за 10-летний период, уровень ее довольно высок, что определяет актуальность проблемы [6]. Как правило, основные этиологические факторы ЦП — гепатотропные вирусы и алкоголь. Показатели смертности при алкогольном ЦП в экономически развитых странах превосходят таковые при ЦП вирусного генеза. В Португалии в период с 2003 по 2012 г. 76% больных ЦП составили пациенты с алкогольными гепатопатиями [7]. В Швеции также самой частой причиной развития ЦП (у 58% больных) служит чрезмерное потребление алкоголя [8].

В Китае основная причина развития хронических заболеваний печени — вирусный гепатит В [6].

В России ЦП ответственен за 47,2 тыс. (2%) всех случаев смерти в год и находится на 7-м месте среди причин смерти [1]. По данным М. В. Маевской [9], основными этиологическими факторами ЦП являются гепатотропные вирусы В, С, D и алкоголь. Первое место занимает алкогольный ЦП (около 40%), второе — вирусные заболевания печени (28%) [10, 11].

Независимо от этиологии ЦП становится причиной смерти пациентов, как правило, в связи с развитием одного или нескольких осложнений: кровотечения, энцефалопатии, инфекционных осложнений (пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, мочевые инфекции) [8, 10]. Для лечения осложнений ЦП требуется использовать значительные ресурсы системы здравоохранения [4, 8, 12]. Научные данные о непосредственных причинах смерти при ЦП неоднозначны. Многие авторы отмечают, что работ, посвященных эпидемиологии ЦП, немного [4]. В доступной литературе недостаточно данных о заболеваемости ЦП, смертности и летальности при этом заболевании в России.

Цель настоящего исследования — анализ эпидемиологии ЦП в Челябинской области.

Материал и методы исследования

В исследовании проведен ретроспективный анализ данных о заболеваемости ЦП, смертности и летальности, причинах смерти больных с заболеваниями печени в Челябинской области с 2006 по 2015 г. Источником информации послужили отчетные формы Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности стационара», форма № 1-У «Сведения об умерших». Статистический анализ проводили на основе описательной статистики. Для установления случайности или значимости изменений уровней показателей в динамике по годам исследования был использован коэффициент Фишера (F). При $F \geq 0,05$ изменения уровня показателей признают статистически незначимыми, т.е. динамики показателей нет, они просто находятся в пределах случайных колебаний. Если $F < 0,05$, то различия признают статистически значимыми, т.е. подтверждается наличие определённой динамики показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

За анализируемый 10-летний период отмечено неуклонное статистически значимое увеличение числа пациентов с заболеваниями органов пищеварения с 5913 пациентов на 100 тыс. населения в 2006 г. до 7516,95 в 2015 г. ($F < 0,05$), а также числа пациентов с заболеваниями печени с 187,15 до 287,45 соответственно ($F < 0,05$) с приростом в среднем на $11,4 \pm 8,5\%$ случаев в год (рис. 1).

По данным формы № 12, из числа всех обратившихся за медицинской помощью по поводу заболеваний печени в 2006 г. 17% составили пациенты, которым диагноз был установлен впервые. С 2008 по 2013 г. отмечено снижение этого показателя до 13,5–14%. В 2014–2015 гг. доля таких пациентов вновь возросла до 17%. Общая заболеваемость фиброзом и циррозом печени, кроме алкогольного (по МКБ=10 K74), возросла с 2010 по 2015 г.

в 1,3 раза (рис. 2). В целом отмечается статистически значимый рост общей и первичной заболеваемости болезнями печени, который может свидетельствовать как о реальном увеличении числа заболевших, так и об увеличении выявляемости патологии печени при проведении диспансеризации, а также в связи с повышением доступности медицинской помощи.

В среднем за весь период наблюдения только около половины ($48,45 \pm 3,15\%$) пациентов с заболеваниями печени состояли на диспансерном учете у специалистов. Длительно наблюдавшийся тренд снижения показателя с 2006 до 2014 г. ($F < 0,05$) был прерван в 2015 г., когда количество больных, состоящих на диспансерном учете, увеличилось на 10%.

В течение последних 10 лет ежегодно в Челябинской области хронические заболевания печени, в том числе ЦП, становятся причиной смерти в среднем $1276 \pm 151,7$ человек, составляя $2,45 \pm 0,17\%$ в структуре смертности в целом, что несколько выше, чем в среднем по России [1]. Смертность при этих заболеваниях составляет в среднем $35,28 \pm 2,9$ на 100 тыс. населения. За 10-летний период наблюдения уровень смертности при заболеваниях печени подвергался значительным случайным колебаниям. Минимальное значение — 30,52 — было отмечено в 2011 г., максимальное — 45,91 — в 2006 г. С 2013 г. смертность постепенно повышалась, составив 38,35 в 2015 г. (рис. 3). Обращают на себя внимание значительные различия смертности при заболеваниях печени среди городского и сельского

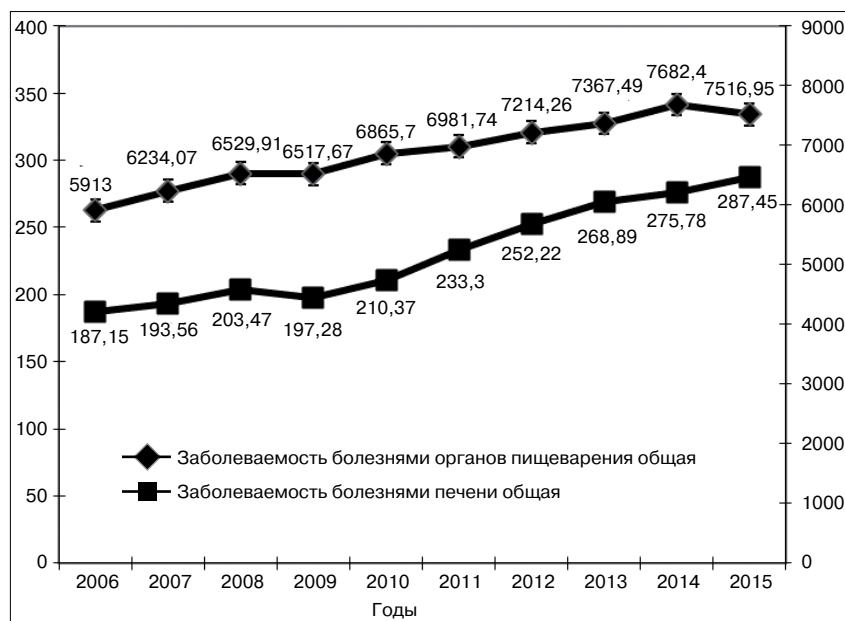


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости болезнями органов пищеварения и печени на 100 тыс. населения (взрослого и детского) за период с 2006 по 2015 г. в Челябинской области.

Fig. 1. Dynamics of total incidents of digestive and liver diseases per 100,000 population (adult and pediatric) in 2006–2015 in Chelyabinsk region.

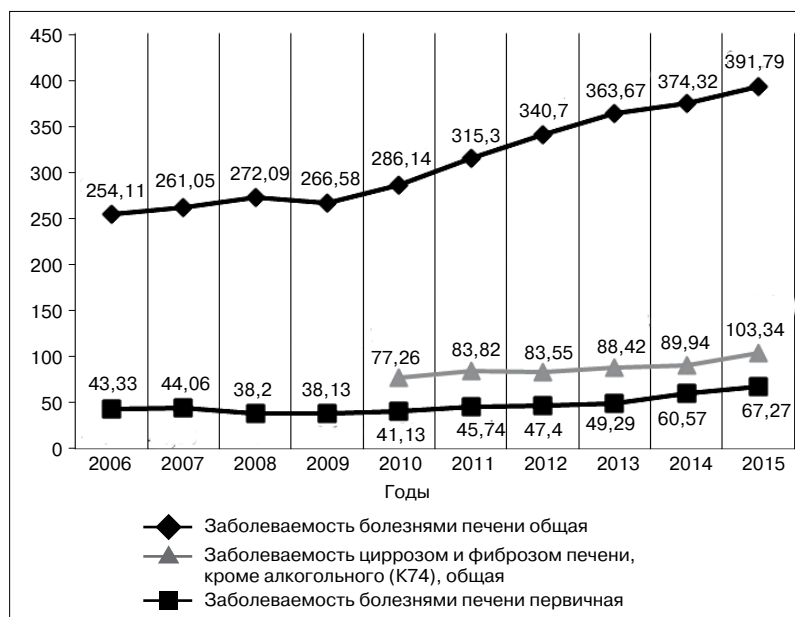


Рис. 2. Динамика общей и первичной заболеваемости болезнями печени и общей заболеваемости фиброзом и циррозом печени, кроме алкогольного (K74), на 100 тыс. взрослого населения за период с 2006 по 2015 г. в Челябинской области.

Fig. 2. Dynamics of total and primary incidence of liver diseases and total incidents of liver fibrosis and cirrhosis, except for alcohol-induced (K74), per 100,000 of adult population in 2006–2015 in Chelyabinsk region.

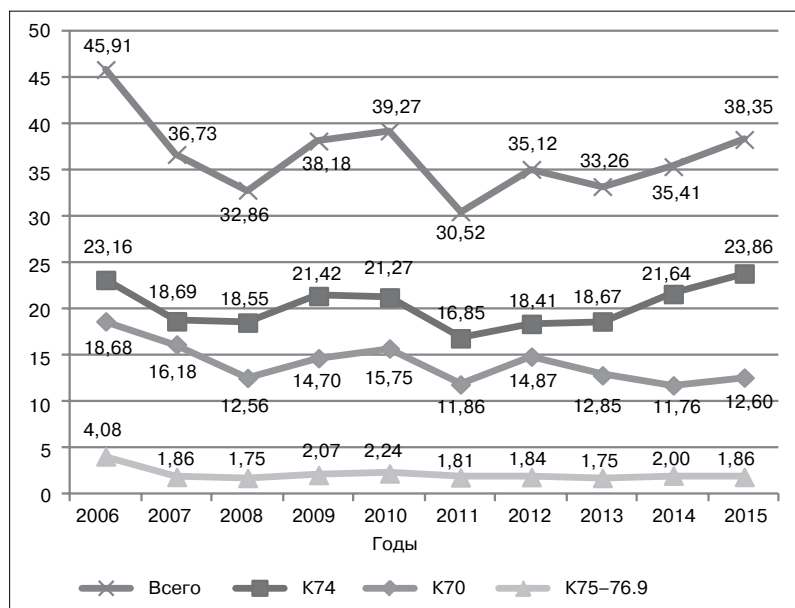


Рис. 3. Смертность на 100 тыс. населения при заболеваниях печени (по МКБ-10) за период с 2006 по 2015 г. в Челябинской области.

Fig. 3. Mortality per 100,000 population due to liver diseases (according to ICD-10) in 2006 to 2015 in Chelyabinsk region.

населения. Так, за 10-летний период смертность среди городского населения составила в среднем $26,4 \pm 2,28$ на 100 тыс. населения, в то время как среди сельских жителей этот показатель был всего $9,85 \pm 1,14$ на 100 тыс. населения и отличался ста-

бильностью в течение всего периода исследования.

Основными причинами смертности от болезней печени являются фиброз и цирроз печени (K74), алкогольная болезнь печени (K70). С 2011 г. отмечен рост смертности при циррозе и фиброзе печени до 23,9 на 100 тыс. населения. Параллельно с этим с 2010 г. наблюдается снижение смертности ($F < 0,05$) при алкогольном циррозе печени, которая в 2015 г. составила всего 12,6 на 100 тыс. населения. Смертность при других заболеваниях печени практически не изменяется с 2007 г. и, составляя от 1,8 до 2,0 на 100 тыс. населения, не оказывает влияния на общий уровень смертности при заболеваниях печени.

Согласно результатам анализа формы № 1-У, среди умерших от ЦП алкогольного генеза значимую долю составили лица трудоспособного возраста: 82,6% в 2006 г. с явной тенденцией к снижению до 59,9% в 2015 г. ($F < 0,05$). Среди умерших от ЦП другой этиологии доля трудоспособного населения довольно стабильна с 2009 г. и составляет практически половину — 49,7–50,7%. Социальный статус более одной трети (в среднем $34,85 \pm 0,9\%$) умерших от ЦП трудоспособного возраста — безработные. Полученные данные подтверждают существование отмеченной в литературе проблемы терапии цирроза у больных алкоголизмом и наркоманией, ведущих асоциальный образ жизни, в связи с практически полным отсутствием у них комплаенса [13, 14].

В целом большинство ($56,22 \pm 1,25$) умерших от заболеваний печени — мужчины. Наиболее высокую смертность регистрировали в возрастной группе 50–59 лет. Среди больных алкогольным ЦП мужчин в возрасте 50–59 лет смертность была максимальной в течение всего периода исследования — $2,43 \pm 0,46$ на 100 тыс. населения, среди женщин этой возрастной группы она составила $2,1 \pm 0,37$ на 100 тыс. населения.

Доля мужчин среди больных алкогольным ЦП больше, чем среди больных с патологией печени ($59,2 \pm 1,74\%$), но в последние 5 лет наблюдается стойкая тенденция к снижению этого показателя с 62,05 до 57,46% и соответственно увеличение доли женщин с 37,95 до 42,54%

Доля (в %) мужчин и женщин, умерших от заболеваний печени (K70 и K74)
в период с 2011 по 2015 г. в Челябинской области

Годы	K70–K76		K70		K74	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
2011	57,78	42,22	62,34	37,66	54,75	45,25
2012	55,45	44,55	59,30	40,70	51,79	48,21
2013	56,20	43,80	59,91	40,09	52,94	47,06
2014	57,04	42,96	58,39	41,61	55,97	44,03
2015	54,63	45,37	57,46	42,54	53,60	46,40
Среднее	56,22	43,78	59,42	40,54	53,81	46,19
F	0,44	0,43	0,03	0,03	0,18	0,09

Примечание. При $F < 0,05$ различия признают статистически значимыми.

($F < 0,05$) (см. таблицу). Коэффициент соотношения мужчин и женщин, умерших от алкогольного ЦП, в 2015 г. составил 1,35.

Наиболее высокая смертность при циррозе и фиброзе печени, кроме алкогольного (K74), отмечена среди женщин в возрасте 50–59 лет – $2,74 \pm 0,3$ на 100 тыс. населения, среди мужчин смертность несколько ниже, но максимум приходится на эту же возрастную группу и составляет $2,65 \pm 0,31$ на 100 тыс. населения (см. табл. 1).

Основная непосредственная причина смерти пациентов с заболеваниями печени (K70–K76) с 2011 по 2015 г. – печеночно-клеточная недостаточность ($42,9 \pm 2,51\%$ случаев). Смерть

$12,84 \pm 0,6\%$ больных наступила вследствие желудочно-кишечного кровотечения, причем у 94,5% это были кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Смертность при портальных кровотечениях за последние 5 лет существенно не изменилась и составила $4,63 \pm 0,36$ на 100 тыс. населения. Гнойно-септические состояния (пневмония, абсцессы, перитонит и др.) стали причиной смерти $2,3 \pm 0,8\%$ больных, заболевания сердечно-сосудистой системы (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и др.) – $2,1 \pm 0,64\%$. По данным статистической формы № 1-У, осложнения ЦП послужили непосредственной причиной смерти только полови-

ны умерших больных, у остальных в качестве непосредственной причины смерти выставлено первоначальное заболевание – ЦП (K70 или K74). Согласно данным Д. Ш. Вайсмана [15], частота ошибок при формировании заключительного диагноза может достигать 40% и более, что искажает статистику смертности и не позволяет получить достоверные статистические данные.

Ежегодно более половины ($54,5 \pm 1,3\%$) умерших от болезней печени погибают вне стационара. В случае смерти от варикозного кровотечения доля умерших дома или в других местах значительно ниже – $19,4 \pm 9,6\%$, однако отмечено увеличение количества случаев смерти дома при кровотечениях с 12,2% в 2011 г. до 28% в 2015 г. ($F < 0,05$). Выявлена статистически значимая тенденция к увеличению внегоспитальной смерти при циррозах K74 ($F < 0,05$).

К 2015 г. госпитальная летальность при заболеваниях органов пищеварения увеличилась по сравне-

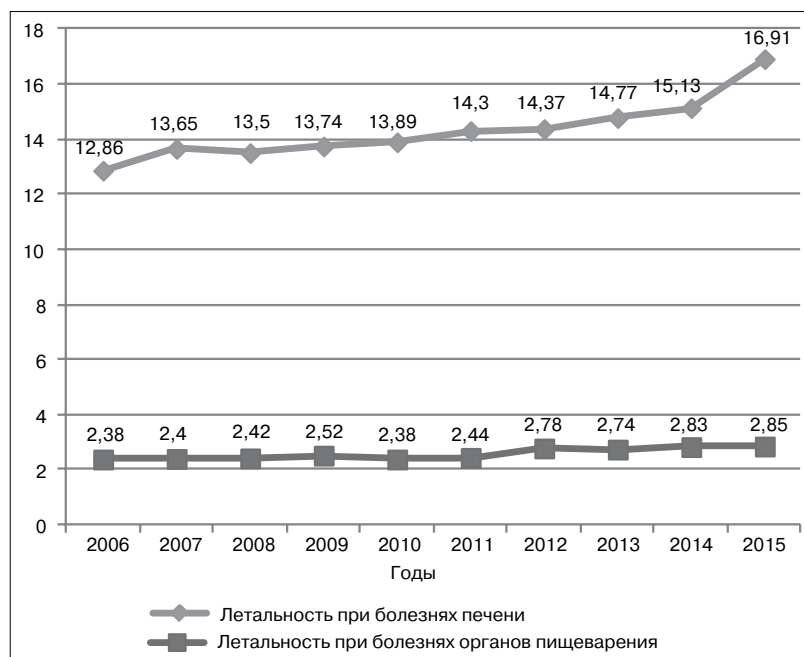


Рис. 4. Летальность при болезнях органов пищеварения и печени в 2006–2015 гг. в Челябинской области.

Fig. 4. Mortality due to digestive and liver diseases in 2006–2015 in Chelyabinsk region

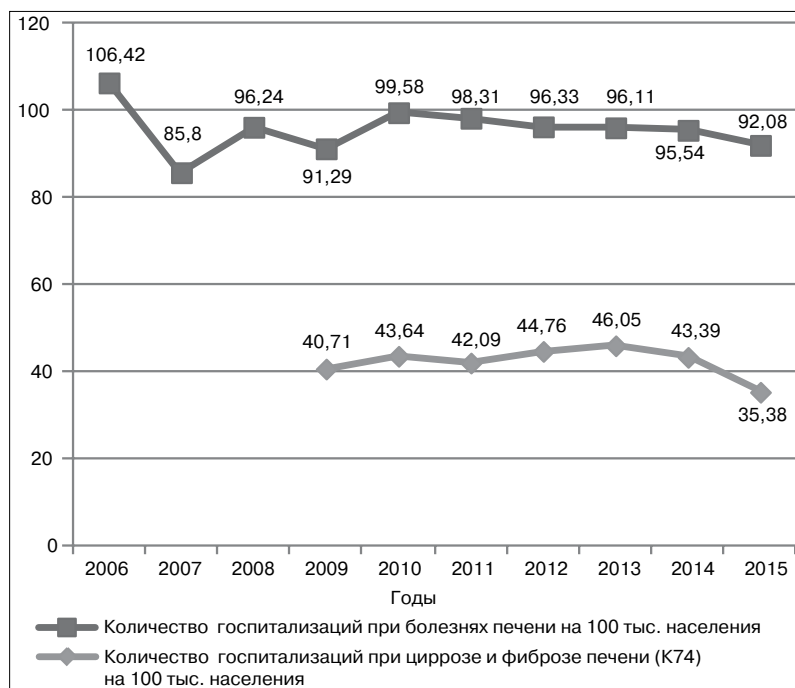


Рис. 5. Динамика количества госпитализаций при болезнях печени в 2006–2015 гг. в Челябинской области.

Fig. 5. Dynamics of hospital admission rate for liver diseases in 2006–2015 in Chelyabinsk region.

нию с таковой в 2006 г. на 21,3% и составила 2,85, при заболеваниях печени — на 31,5% и составила 16,91 соответственно ($F < 0,05$). Рост летальности при заболеваниях органов пищеварения и печени статистически значим ($F < 0,05$) (рис. 4).

Количество госпитализаций пациентов с заболеваниями печени за прошедшие 10 лет уменьшилось и составило $95,8 \pm 5,5$ на 100 тыс. населения, темп снижения равен 8,7%. Возможно, такая тенденция обусловлена уменьшением терапевтического коечного фонда (рис. 5). В целом же произошло уменьшение случаев госпитализации с 106,4 на 100 тыс. населения в 2006 г. до 92,1 в 2015 г. Средний уровень госпитализаций при заболеваниях печени составил $95,8 \pm 5,5$, при ЦП (K74) — $42,3 \pm 3,5$.

При циррозах и фиброзах печени неалкогольного генеза (K74) лечение в стационаре проходят $42,3 \pm 3,5$ больных на 100 тыс. населения, что составляет в среднем 44,15% от всех госпитализированных по поводу заболеваний печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Бобров А.Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале: Автореф.

дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011. 290 с. [Bobrov A.N. Liver cirrhosis: etiological, epidemiological, clinical, diagnostic and preventive issue by the data the 15-year (1996-2010) surveillance in a clinical hospital. MD degree thesis. M.; 2011. 290 p.]

Выводы

За последние 10 лет в Челябинской области отмечен рост как общей (с 254,1 до 391,8 на 100 тыс. населения), так и первичной (с 43,3 до 67,3 на 100 тыс. населения) заболеваемости болезнями печени.

Зафиксирован статистически значимый рост смертности при заболеваниях печени, преимущественно за счет цирроза и фиброза печени неалкогольного генеза (K74), который сопровождается неблагоприятной тенденцией к увеличению доли женщин среди умерших от алкогольного ЦП за последние 5 лет. Смертность среди сельского населения в 3 раза ниже по сравнению со смертностью среди городского населения.

Анализ структуры осложнений ЦП, являющихся непосредственной причиной смерти, затруднен в связи с особенностями статистического учета. Кровотечения составляют около 13% среди основных причин смерти от ЦП. В Челябинской области этот уровень остается стабильным в течение последних 6 лет.

За период с 2006 по 2015 г. в Челябинской области отмечен рост летальности при заболеваниях печени при стабильном количестве госпитализаций.

Анализ статистических форм отчетности за последнее десятилетие показывает значительный вклад заболеваний печени, в частности ЦП любой этиологии, в статистику заболеваемости, смертности и летальности в Челябинской области. В связи с негативными тенденциями необходимо дальнейшее совершенствование организации и оказания медицинской помощи пациентам с ЦП. Однако объективно существуют ограничения в использовании всего арсенала лечебно-профилактических мероприятий при лечении части пациентов с ЦП в исходе вирусного гепатита (с наркотической зависимостью, алкогольным ЦП, ведущих асоциальный образ жизни) в связи с их низкой приверженностью лечению.

2. *Ali Mokdad A., Lopez A.D., Shahrz S., Lozano R., Ali Mokdad H., Stanaway J. et. al.* Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014; 12:145. doi:10.1186/s12916-014-0145-y
3. *Немцов А.В.* Российская смертность в свете потребления алкоголя. *Демографическое обозрение* 2015; 2(4):111-34 [*Nemtsov A.V.* Mortality in Russia in light of the in alcohol consumption. *Demographic review* 2015; 2(4):111-34].
4. *Allen A.M., Kim W.R.* Epidemiology and Healthcare Burden of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Sem Liv Dis* 2016 May; 36(2):123-6.
5. *Monica L. Schmidt, A. Sidney Barritt, Eric S. Oman, Paul H. Hayashi* Decreasing Mortality Among Patients Hospitalized With Cirrhosis in the United States From 2002 Through 2010. *Gastroenterology* 2015 May; 148(5):967-77.
6. *Qin G., Shao J.G., Zhu Y.C., Xu A.D., Yao J.H., Wang X.L., Qian Y.K., Wang H.Y., Shen Y., Lu P., Wang L.J.* Population-representative Incidence of Acute-On-Chronic Liver Failure: A Prospective Cross-Sectional Study. *J Clin Gastroenterol* 2016 Sep; 50(8):670-5.
7. *Silva M.J., Rosa M.V., Nogueira P.J., Calinas F.* Ten years of hospital admissions for liver cirrhosis in Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015 Nov; 27(11):1320-6.
8. *Nilsson E., Anderson H., Sargenti K., Lindgren S., Prytz H.* Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 Jun; 43(12):1330-9.
9. *Маевская М.В.* Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(2):25-8. [*Mayevskaya M.V.* Clinical features of severe forms of alcoholic liver disease. Role of hepatitis viruses B and C. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2006; 16(2):25-8].
10. *Стрижаков А.Н., Герадзе В.Н.* Современное состояние проблемы цирроза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 1(2):87-8. [*Strizhakov A.N., Geradze V.N.* Liver cirrhosis: state-of-the-art. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 1(2):87-8].
11. *Рачковский М.И.* Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: Автореф дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2011. 290 с [*Rachkovsky M.I.* Prediction of survival in liver cirrhosis of different etiology. MD degree thesis. Tomsk, 2011. 220 p.].
12. *Stroffolini T., Chini F., Scognamiglio P., Capobianchi M.R., Arcà M., Ippolito G., Girardi E.* Temporal trend of hospital discharge for non alcoholic cirrhosis in Lazio Region, Italy 2000-2014. *Eur J Intern Med* 2016 Sep; 33:16-7.
13. *Кузьмина Ю.С.* Ретроспективный анализ летальных случаев от цирроза печени в условиях многопрофильного стационара города Тюмени. *Тюменский мед журн* 2015; 17(2):28-9. [*Kuzmina Yu.S.* The retrospective analysis of liver cirrhosis mortality in Tyumen versatile hospital. *Tyumen med zhurn* 2015; 17(2):28-9].
14. *Низамова Э.И., Шамигулов Ф.Б., Мурасов Д.Г., Салахов Э.М., Рахимкулов А.С.* Клинический анализ летальности по МУ ГКБ № 3 ГО г. Уфа за 2010 год. *Мед вестн Башкортостана* 2012; 2(7):8-11. [*Nizamova E.I., Shamigulov F.B., Murasov D.G., Salakhov E.M., Rakhimkulov A.S.* Clinical analysis of mortality in Ufa clinical hospital No 3 in 2010. *Medi vestn Bashkortostana* 2012; 2(7):8-11].
15. *Вайсман Д.Ш.* Рекомендации по использованию МКБ-10 в практике врача. *Управление качеством медицинской помощи* 2012; 2:65-115 [*Vaisman D.Sh.* Guidelines ICD-10 application in medical practice. *Upravleniye kachestvom meditsinskoj pomoschi* 2012; 2:65-115].

Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики

О. В. Благова, Д. Х. Айнетдинова, А. В. Недоступ, Н. А. Новикова, Е. А. Коган, Ю. В. Лернер, Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, Н. А. Мухин

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Lethal necrotizing granulomatous vasculitis after bariatric surgery and bilateral mammoplasty

O.V. Blagova, D.Kh. Aynetdinova, A.V. Nedostup, N.A. Novikova, Ye.A. Kogan, Yu.V. Lerner, L.V. Kozlovskaya, V.V. Rameyev, N.A. Mukhin

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель излагаемого наблюдения. Рассмотреть атипичную форму системного аутоиммунного заболевания, связанную с весьма агрессивными медицинскими вмешательствами в иммунный статус, проводимыми не только по жизненным показаниям, но и с косметологическими целями.

Основные положения. Представлено описание пациентки 32 лет с длительной (в течение 2 лет) упорной фебрильной лихорадкой неправильного типа, поражением почек (тубулоинтерстициальный нефрит с некрозом сосочков), кожи по типу геморрагического васкулита, лимфоузлов средостения. Повторные обследования с целью исключения инфекционных причин давали отрицательный результат, антибиотики оказывали временный положительный эффект в дебюте заболевания.

За 5 лет до появления симптомов в связи с ожирением (масса тела 130 кг, ИМТ 43,4 кг/м²) была выполнена операция — продольная резекция желудка с билиопанкреатическим шунтированием, холецистэктомией, аппендэктомией, после чего в течение года пациентка потеряла в весе 55 кг; развился тяже-

The aim of case presentation. To present a typical case of systemic autoimmune disease related to extremely aggressive medical alterations of the immune status which were carried out not only for life-saving indications, but for cosmetic reasons as well.

Summary. The patient (32-year-old female) had a history of persistent irregular febrile fever for two years, renal disease (tubulointerstitial nephritis with papillary necrosis), hemorrhagic vasculitis-like skin involvement and mediastinal lymphadenopathy. Patient underwent multiple investigations aimed for ruling out infectious causes of the disease that yielded negative result, repetitive courses of antibiotics provided transient positive effect at onset of disease.

Five years before the origin of symptoms patients underwent sleeve gastrectomy with biliopancreatic shunting for obesity (body weight — 130 kg, BMI — 43.4 kg/m²), cholecystectomy and appendectomy. After that within a year patient lost 55 kg of body weight and developed severe symptoms of malabsorption. In 1.5 years after the fever onset bilateral mammoplasty with silicone implants was carried following which the fever became

Благова Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: blagovao@mail.ru; 119992, Москва, Большая Пироговская ул., д. 6

Blagova Olga V. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases, faculty course No 1. The First Sechenov Moscow State Medical University. Contact information: blagovao@mail.ru; 119992, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya Str., 6.

Поступила: 15.06.2016 / Received: 15.06.2016

лый симптом мальабсорбции. Через 1,5 года после появления лихорадки проведена двусторонняя маммопластика силиконовыми протезами, после чего лихорадка стала носить постоянный характер. При трансторакальной биопсии узлов средостения выявлена картина ANCA-негативного некротизирующего гранулематозного васкулита мелких артерий по типу Вегенера (ПЦР на микобактерии и реакция Циля–Нильсена отрицательные).

Несмотря на терапию кортикостероидами и циклофосфаном, заболевание прогрессировало (развилось очаговое поражение легких) и больная погибла от кровоизлияния в ствол головного мозга. При аутопсии выявлены симптомы васкулита в головном мозге, коже, лимфоузлах средостения, легких, а также явления хронического воспаления, атрофия долек молочных желез, эмболизация по лимфатическим сосудам вещества импланта, язвенно-некротический энтерит отключенной тонкой кишки, выраженное ожирение печени в рамках хронической витаминной недостаточности.

Заключение. С высокой вероятностью можно предполагать связь атипично протекавшего некротизирующего васкулита с ранее не описанной клинической картиной, с перенесенной бариатрической операцией и длительно существующим синдромом мальабсорбции; дополнительным разрешающим фактором стала имплантация силиконовых протезов с адьювант-ассоциированными иммунными реакциями. Недостаточный эффект иммуносупрессивной терапии заставляет предполагать роль аутовоспаления в развитии болезни. Отбор пациентов на бариатрические и косметологические операции должен быть более тщательным и проводиться с учетом общего и иммунного статуса организма.

Ключевые слова: гранулематозный васкулит, продольная резекция желудка, билиопанкреатическое шунтирование.

constant. At transthoracic biopsy of mediastinal lymph nodes demonstrated the pattern of Wegener-type ANCA-negative necrotizing granulomatous vasculitis of small arteries (PCR for mycobacteria and acid fast stain were negative).

Despite provided corticosteroid and cyclophosphan treatment, the disease progressed (focal affection of the lungs) and the patient died of brain stem hemorrhage. Autopsy revealed the signs of vasculitis with involvement of the brain, skin, mediastinal lymphnodes, lungs, as well as the signs of chronic inflammation, atrophy of breast gland lobules, embolization of the focal lymphatics by the implant substance, ulceronecrotic enteritis of defunctioning bowel, severe liver steatosis with the chronic vitamin deficiency.

Conclusion. The relation of atypical necrotizing vasculitis with yet undescribed clinical presentation with previous bariatric surgery and long-standing malabsorption is highly probable; application of silicone implants with adjuvant-associated immune response were additional resolving factors. Incomplete effect of immunosuppressive therapy indicates the dominant role of autoinflammation in the course of disease. Selection of patients for bariatric and cosmetic surgery should be more careful and involve estimation of the general and immune status of the body.

Key words: granulomatous vasculitis, sleeve gastrectomy, biliopancreatic shunting.

Для цитирования: Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Недоступ А. В., Новикова Н. А., Коган Е. А., Лернер Ю. В., Козловская Л. В., Рамеев В. В., Мухин Н. А. Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):79-92 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-79-82

For citation: Blagova O.V., Aynetdinova D.Kh., Nedostup A.V., Novikova N.A., Kogan Ye.A., Lerner Yu.V., Kozlovskaya L.V., Rameyev V.V., Mukhin N.A. Lethal necrotizing granulomatous vasculitis after bariatric surgery and bilateral mammoplasty. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):79-92 (In Russ.)

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-79-82

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза системных васкулитов и разработке методов их лечения, современная клиника внутренних болезней представляет случаи, которые совершенно не укладываются в существующие классификации и отличаются устойчивостью к активной терапии. Одной из важных причин подобного патоморфоза, наряду с генетической несостоятельностью системы иммунитета, следует считать весьма агрессивные медицинские вмешательства в иммунный статус, проводимые не только по жизненным показаниям, но и с косметологическими целями.

Представляем клиническое наблюдение молодой пациентки, поступившей в *Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В. Н. Виноградова* с диагнозом «лихорадка неясного генеза», причина которой оставалась нераспознанной на протяжении двух лет. Результаты прижизненной биопсии не дали однозначного ответа на вопрос о нозологической природе болезни, связь которой с перенесенными *билиопанкреатическим шунтированием (БПШ)* и маммопластикой представляется несомненной и определяющей.

Больная Ш. 32 лет впервые поступила в ФТК 09.11.2015 г. с жалобами на подъемы темпера-

туры тела неправильного типа (несколько дней подряд с перерывами до 5 дней), максимально до 40 °С, сопровождающиеся общей и мышечной слабостью, одышкой, головокружением, ознобом, постепенно купирующиеся нимесулидом с появлением обильного пота, на учащенной сердцебиение, отеки нижних конечностей, нарастающие к вечеру, высыпания на коже с элементами сухости и шелушения, потерю в весе до 10 кг за последние полгода.

Из анамнеза жизни: у матери 57 лет в 2010 г. выполнено БПШ с целью снижения массы тела; в 2009 г. аналогичная операция проведена бабушке по матери (развилась стойкая диарея); отец 59 лет страдает ишемической болезнью сердца; братьев, сестер, детей нет. Родилась в 1982 г. в Чите, живет и работает в Москве (менеджер). Вредных привычек нет. Соблюдает диету с ограничением жиров и углеводов. В анамнезе три аборта, дисфункция яичников (последняя менструация в августе 2015, гинекологом патологии не выявлено), миопия (склеропластика в 1993 г., лазерная коррекция в 2003 г.).

Анамнез заболевания: прибавку массы тела до 122 кг (ИМТ 41,2 кг/м²) связывает с однократной инъекцией бетаметазона по поводу афтозного стоматита; 04.08.2010 г. проведены продольная резекция желудка с БПШ, холецистэктомия, аппендэктомия, после чего похудела на 55 кг; принимала препараты железа, кальция, поливитамины. К декабрю 2010 г. отмечено развитие диареи до 10 раз в сутки; в течение 2 месяцев получала панкреатические ферменты, пробиотики, мебеверин, фуразолидон — без эффекта. В мае 2011 г. госпитализирована в гастроэнтерологический стационар в связи с учащением диареи до 15 раз в сутки, отеками. Уровень альбумина составлял 24 г/л, калия — 3,2 ммоль/л, гемоглобина — 112 г/л.

При рентгенографии с барием выявлены последствия хирургического вмешательства — признаки спаечного процесса. Диагностированы синдром короткой тонкой кишки, мальабсорбция 3-й степени; рекомендовано проведение реконструктивной операции на кишечнике, от которой пациентка категорически отказалась. Проводилась терапия энтеросгелем, панкреатическими ферментами, порошками белой глины, эссенциальными фосфолипидами, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, аминостериллом с некоторым улучшением. Состояние на фоне лечения оставалось удовлетворительным в течение 3 лет.

С 07.01.2014 г. отметила внезапное повышение температуры тела до 40 °С, сопровождавшееся герпетической сыпью на лице. Амбулаторно обследовалась у инфекциониста, гематолога, ревматолога, эндокринолога. Выполнена компьютерная томография (КТ) легких: согласно протоколу изменений в легких и средостении не

выявлено. Подъемы температуры сохранялись на протяжении месяца, эффект антибиотиков (4 курса) был нестойким. В конце января 2014 г. была госпитализирована в инфекционное отделение. Исключены ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, сальмонеллез, малярия; при посеве крови роста не обнаружено; макрогематурия расценена как проявление интерстициального нефрита. После выписки подъемы температуры до фебрильных цифр рецидивировали. В мае 2014 г. при КТ органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. В июле того же года обследована в урологическом отделении: в анализе мочи белок 9,25%, лейкоциты 10–25 в поле зрения (п/зр.), эритроциты — сплошь в п/зр.; при уретеропиелоскопии отмечено вытекание крови из правого мочеточника с развитием тампонады мочевого пузыря; при биопсии слизистой оболочки чашечно-лоханочной системы справа — гладкомышечная ткань с признаками воспаления.

Подъемов температуры тела в этот период практически не было. В сентябре 2014 г. находилась на лечении в клинике им. Е. М. Тареева: выраженных воспалительных изменений в крови не было, в моче белок 0,09%, эритроциты 5–7 в п/зр.; протеинурия 0,11 г/л. С учетом снижения удельного веса мочи состояние расценено как тубулоинтерстициальный лекарственный нефрит с возможным некрозом сосочков почки справа (в анамнезе). В дальнейшем отмечались подъемы температуры тела 1–2 раза в месяц до 39 °С, в декабре 2014 г. вновь госпитализирована в стационар, консультирована нефрологом — было сделано заключение об отсутствии данных за пиелонефрит; выполнение биопсии почки признано нецелесообразным.

С того времени до июня 2015 г. сохранялось нормальное самочувствие, температура не повышалась, гематурии не было. 03.05. этого же года одновременно проведены пластика грыжи белой линии живота и имплантация силиконовых протезов в обе молочные железы; документы не представлены. С 06.06 вновь отметила лихорадку до 39 °С, госпитализирована в городскую больницу. В анализах крови СОЭ 24 мм/ч, лейкоциты 17×10⁹/л, тромбоциты 837×10⁹/л, *C-реактивный белок* (СРБ) 59,15 мг/л; микрогематурия до 70 п/зр.; при посеве мочи рост *E. coli* 10³. В стерильном пунктате данных за гемобластоз не получено, при КТ забрюшинного пространства патологии не определялось.

Через 4 дня после выписки с лихорадкой поступила в инфекционную больницу, где исключены малярия, сальмонеллез, гельминтозы, шигеллез, иерсиниоз, бруцеллез, боррелиоз, псевдотуберкулез, хламидиоз, микоплазмоз, лептоспироз, листериоз, инфекция цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барра. Сохранялись воспалительные изменения в крови (СРБ 192 мг/л, СОЭ

40 мм/ч, тромбоциты 625×10^9 /л). Проводилась терапия ципрофлоксацином, цефотаксимом, а также преднизолоном по 60 мг внутривенно струйно № 7 и диклофенаком с хорошим эффектом (нормализация температуры тела, улучшение общего самочувствия). Заподозрено системное иммунное заболевание, однократно выявлен *антинуклеарный фактор* (АНФ) в титре 1:320. Дважды консультирована ревматологом: высказывалось предположение о наличии системного васкулита (синдром Гудпасчера?), его связи с имплантацией стентов в кишку и силиконовых протезов. Все последующее время сохранялись подъемы температуры тела до 39–40 °С с выраженной общей слабостью; потеряла в весе до 10 кг, стала отмечать затруднения при вставании из положения лежа и сидя.

В октябре 2015 г. осмотрена фтизиатром, данных за активный туберкулез легких нет. В анализах крови: анемия (Hb 86 г/л, *цветовой показатель*, ЦП, 0,87), антистрептолизин О 284,68 ед./мл, С3-фрагмент комплемента 0,63 г/л (0,9–1,18). Консультирована гематологом: изменения в костном мозге расценены как реактивные. С середины октября отметила появление мелкоочечной сыпи на коже обеих голеней. Обратилась в ФТК, 09.11 госпитализирована в отделение кардиологии.

При осмотре: состояние средней тяжести. Рост 173 см, масса тела 63 кг. ИМТ 21,05 кг/м². Выраженная бледность кожных покровов. Кушингоидные изменения лица. Атрофия скелетных мышц, снижение силы в них. Пастозность нижних конечностей. Геморрагическая сыпь на коже голеней и стоп, предплечий. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, число дыханий 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 120 ударов в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень +1 см, край ровный, заостренный, безболезненность при пальпации, селезенка не увеличена.

В анализах крови сохранялись анемия (Hb 93 г/л, эритроциты $3,12 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,87), умеренные общевоспалительные изменения (лейкоциты $12,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 74,1%, лимфоциты 17,3%, моноциты 5,8%, эозинофилы 0,8%, базофилы 0,3%, тромбоциты 456×10^9 /л, СОЭ 8 мм/ч), выраженная диспротеинемия (альбумин 37,9%, глобулины — $\alpha 1$ 9,5%, $\alpha 2$ 11,0%, β 9,4%, γ 32,3%); отмечены снижение уровней альбумина — 28 г/л при поступлении и общего белка — 50,9 г/л, липидов — холестерин 1,50 ммоль/л, *липопротеины высокой плотности* (ЛПВП) 0,66 ммоль/л, *липопротеины низкой плотности* (ЛПНП) 0,11 ммоль/л, *липопротеины очень низкой плотности* (ЛПОНП) 0,73 ммоль/л), изменение показателей свертывающей системы —

протромбиновый индекс (ПИ) 21–42%, активированное частичное *протромбиновое время* (АЧТВ) 1,57–1,41 ед., глюкозы (3,5 мг/дл); на нижней границе нормы оставался уровень железа (13,4 мкмоль/л). В остальном без существенных отклонений: креатинин 0,57 мг/дл, общий билирубин 18,5 мкмоль/л, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) 41 ЕД/л, *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) 45 ЕД/л, *гамма-глутамилтранспептидаза* (γ -ГТП) 69 ЕД/л, щелочная фосфатаза 420 ЕД/л.

Не выявлено изменений уровня гормонов щитовидной железы, а также кортизола (361 нмоль/л) и альдостерона (189 пг/мл). Не отмечено иммунной активности: ревматоидный фактор, АНФ, антитела ЕНА-профиля (SS-A, SS-B, Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1), антистрептолизин-О отрицательные, антитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину в пределах нормы. Анализ на антитела к цитоплазме нейтрофилов выполнен дважды: сANCA 3,16 и 0,26 ед./мл (норма 0–5), рANCA 1,31 и 0,25 ед./мл (норма 0–5). При 3-кратном посеве крови, проведенном на высоте фебрильной лихорадки в отсутствие антибиотикотерапии, роста не получено.

В анализе мочи pH 7,5, прозрачность неполная; удельный вес 1,010; белка, сахара, ацетона не найдено; лейкоциты 4–6 в п/зр., эритроцитов нет. В анализе по Нечипоренко (средняя порция) лейкоцитов 1250/мл, эритроцитов 500/мл. При посеве мочи получен рост *E. coli* 10^5 .

С самого начала, с учетом сочетания длительной фебрильной лихорадки неправильного типа, общей и мышечной слабости, появлением геморрагической сыпи, отсутствием данных о наличии инфекции, хорошим эффектом от короткого курса внутривенных вливаний преднизолона в анамнезе, наиболее вероятным представлялся диагноз системного васкулита неуточненного характера (не ассоциированного с наличием ANCA). Несмотря на сочетание гематурии в анамнезе и недавно возникшей геморрагической сыпи, данных за пурпуру Шенлейна–Геноха было недостаточно. На момент госпитализации отсутствовали признаки поражения почек, других органов, что существенно снижало вероятность «больших» системных васкулитов.

Отсутствие изменений сердца по данным трансторакальной и *чреспищеводной ЭхоКГ* позволило исключить инфекционный эндокардит. На ЭКГ и при ее суточном мониторинговании по Холтеру отмечена лишь синусовая тахикардия. В связи с возможностью малосимптомного течения васкулитов крупных артерий (в частности, аортоартериита) была выполнена *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) — рис. 1: изменений в сосудах не найдено, однако в заднем и верхнем средостении выявлены массы с нечеткими контурами, распространяющиеся

вокруг трахеи и главных бронхов (больше справа с сужением среднедолевого бронха), слабо накапливающие контрастный препарат, с мелкими артериальными сосудами в толще; в верхнем средостении визуализируются лимфоузлы размерами до 23 мм с нечеткими контурами (при рентгенографии отмечалось лишь расширение корней легких). Изменения расценены специалистами по КТ как проявление лимфомы средостения.

Наличие лимфомы представлялось вполне вероятным, хотя этому диагнозу несколько противоречили давность лихорадки, периоды спонтанного улучшения, отсутствие изменений при КТ грудной клетки от января 2014 г. Для оценки распространности процесса были выполнены УЗИ лимфатических узлов шеи (крупных узлов нет), органов брюшной полости, позднее — МСКТ органов брюшной полости (отмечены лишь при-

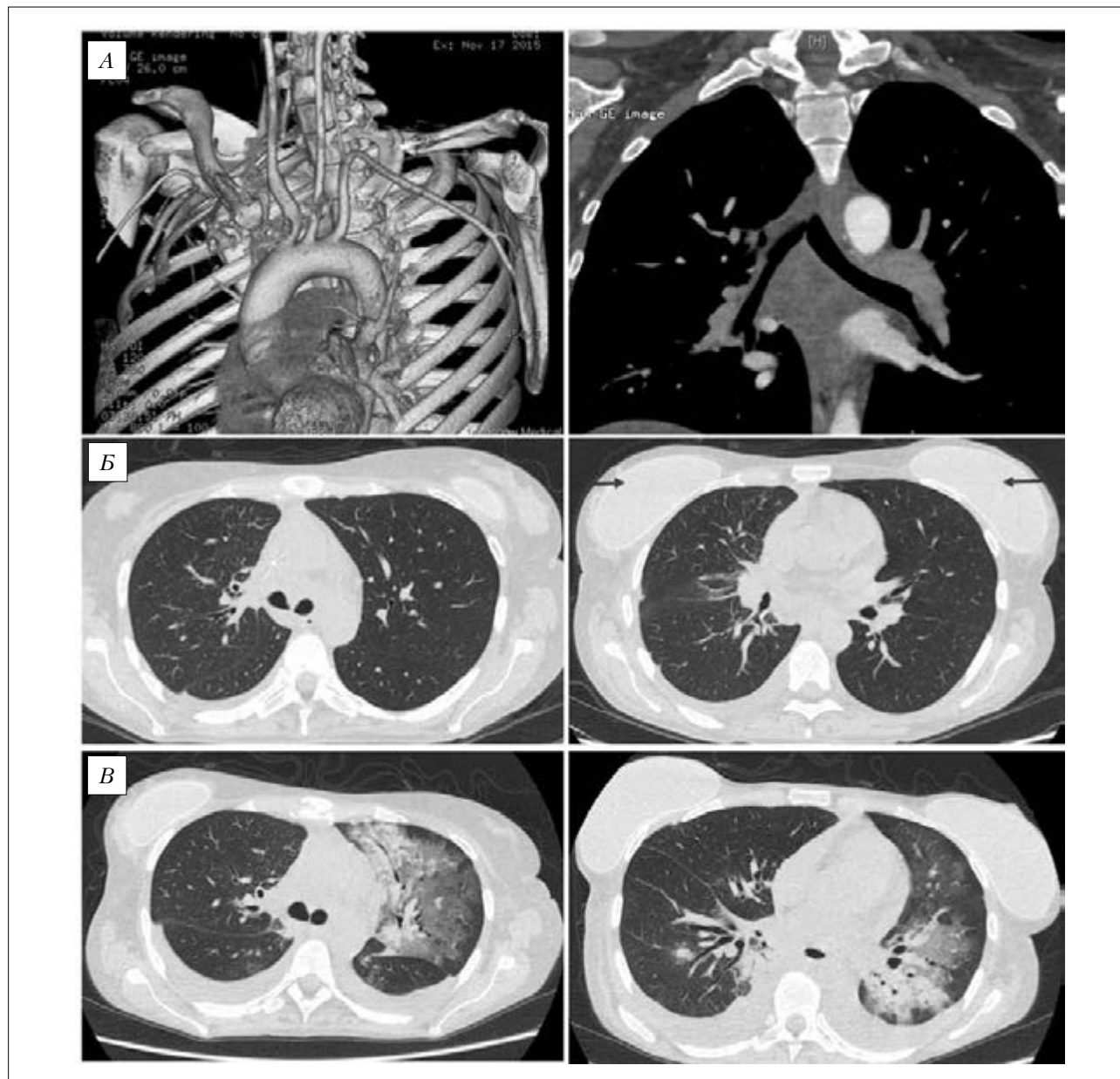


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки больной Ш. в динамике.

А — МСКТ сердца, аорты и ее ветвей при поступлении в клинику (отсутствие стенозов сосудов; внутригрудная лимфоаденопатия); Б — МСКТ легких от 21.12.2015 г. (стрелками обозначены силиконовые протезы молочных желез без признаков нарушения целостности); В — МСКТ легких от 27.01.2016 г. Пояснения в тексте

Fig. 1. Dynamic series of chest computer tomograms, patient Sh. A — MSCT of the heart, aorta and its major branches at presentation (absence of vascular stenosis; intrathoracic lymphadenopathy); B — MSCT of the lungs, December 12, 2015 (arrows indicate silicone implants of the breast glands showing no signs of integrity compromise); C — MSCT of the lungs, January 27, 2016 (see the text for explanations).

знаки жировой дистрофии печени; лимфоузлы и селезенка не увеличены). При эзофагогастро-дуоденоскопии выявлены последствия операции без изменений слизистых, формирующийся полип культи желудка.

За время пребывания в отделении у больной сохранялись периоды ежедневных подъемов температуры до 38,5–40 °С, которые сопровождались гипотонией, тахикардией и слабостью, чередовались с периодами «затишья» (на 5–7 дней). Антибактериальная терапия не назначалась. Наблюдалось распространение сыпи (геморрагической, с выраженным дистрофическим компонентом, образованием кровотокающих трещин) по всему телу с максимальной выраженностью на задней поверхности бедер и ягодицах. Снижение уровня альбумина (до 19 г/л) сопровождалось нарастанием отеков ног, лица, подкожной клетчатки.

Консультирована нутрициологом: к постоянной терапии аевитом, сорбифером, кальцием-Д3-никомед, вливаниям 100 мл 20% раствора альбумина рекомендовано добавить специализированные питательные смеси (нутриен), инфузии 5% глюкозы с комплексом водо- и жирорастворимых витаминов (церневит). Ситуационно назначался нимесулид, проводилась терапия пантопразолом 40 мг/сутки, ивабрадином 7,5 мг.

По рекомендации торакального хирурга проведена **бронхоскопия**: выявлено сужение на ¾ просвета среднедолевого бронха и устья в S5 справа за счет выбухания верхнемедиальной стенки, обусловленного давлением извне. При аспирационной биопсии из места выбухания лимфоидных элементов не обнаружено. На фоне некоторой стабилизации в состоянии больной 08.12 выполнена **тораковидеоскопическая биопсия**: из переднего средостения удалены два увеличенных лимфатических узла паракаваальной группы. При срочном и плановом морфологическом исследовании выявлена картина неспецифического некротического лимфаденита, данных за лимфому не получено.

Результаты консультации гематологов: в срезах фиброзно-жировой ткани наличие крупноочагового инфильтрата из мелких лимфоидных, плазматических клеток, гистиоцитов, единичных гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса. Перифокально выраженная фиброгистиоцитарная пролиферация. В центре инфильтрата участок некроза с нейтрофильным детритом. Данных за лимфому не обнаружено, картина гранулематозного воспаления (туберкулез? атипичные микобактерии?).

При повторной консультации на кафедре патологической анатомии отмечены (рис. 2) разрастания расположенной среди жировой клетчатки гранулематозной ткани полиморфно-клеточного строения (описаны те же виды клеток,

что и в заключении гематологов), с фиброзными септами и сосудами; имеются очаги «географического некроза» с ядерной пылью. В артериях и артериолах фибриноидные очаги некроза стенок, содержащие ядерную пыль, с периваскулярной лимфогистиоцитарной и плазмоклеточной инфильтрацией с примесью лейкоцитов. Сделано заключение о наличии гранулематозного деструктивно-продуктивного васкулита по типу гранулематоза Вегенера (поражение лимфоузлов для него не характерно).

Для исключения микобактериозов препараты направлены также в фтизиатрическое учреждение: дано сходное описание морфологической картины (в том числе преобладание эозинофилов среди лейкоцитов), не найдено признаков организации очагов некроза и гранул (окраска по Ван Гизону), кислотоустойчивых бактерий (по Цилю–Нильсену, результатам ПЦР на ДНК микобактерий), структур гриба (ШИК-реакция). Картина гранулематозно-некротического воспаления с явлениями продуктивного гранулематозного васкулита, может соответствовать системному васкулиту (гранулематоз Вегенера?).

Таким образом, заключения трех морфологов совпали и требовали, в первую очередь, рассмотрения диагноза гранулематоза Вегенера. Несмотря на наличие у больной длительной фебрильной лихорадки, системного характера поражения, тубулоинтерстициального нефрита в анамнезе, этому диагнозу явно противоречили дважды отрицательный тест на ANCA до начала иммуносупрессивной терапии, относительно благоприятное течение заболевания без лечения, отсутствие поражения ЛОР-органов (осмотрена ЛОР-врачом), поражение внутригрудных лимфоузлов при интактных легких, смешанный характер сыпи (следствие не только васкулита, но и гиповитаминоза).

Сочетание нетипичной для известных «больших» системных васкулитов клинической картины и ярких морфологических признаков некротизирующего гранулематозного васкулита (несомненного субстрата болезни) заставило нас искать уникальные особенности заболевания и предположить его связь с двумя перенесенными больной операциями — БПШ и двусторонней маммопластикой силиконовыми протезами. БПШ с отключением части тонкой кишки рассматривалось нами как основа для формирования извращенного иммунного ответа, тогда как имплантация протезов привела к явной эскалации заболевания с развитием устойчивой до полугода лихорадки.

На консилиуме в клинике им. Е. М. Тареева **основной диагноз** был сформулирован как системный гранулематозный некротический адьювант-ассоциированный васкулит по типу Вегенера с поражением кожи, лимфоузлов разных групп,

мышц, почек и иммунологическими изменениями (однократное выявление АНФ в титре 1:320).

С учетом повышенного риска лимфомы при сохранении адьювантов была выполнена **позитронно-эмиссионная томография**: отмечено диффузно повышенное накопление препарата в клетчатке средостения без четких контуров, воспалительного характера, физиологическое — в почках, мочевом пузыре, по ходу ЖКТ. Данных о наличии активной специфической ткани не получено. По результатам **УЗИ молочных желез** вокруг имплантов лоцируется тонкая полоска жидкости (до 7–8 мм по латеральным краям), в обеих молочных железах определяется неоднородность ткани по типу небольших участков липонекроза (липогранулем). Консультирована **пластическим хирургом**: очаги липонекроза могут быть обусловлены основным заболеванием, показаний к экстренному удалению протезов нет. С учетом связи прогрессирования болезни с маммопластикой было настоятельно предложено удаление имплантов, от которого пациентка отказалась.

В связи с тяжестью состояния с 26.12.2015 г. была начата терапия преднизолоном 90 мг внутривенно струйно с последующим переходом (с 30.12.2015) на прием 30 мг *per os*; предполагалась необходимость дальнейшего титрования дозы. Появление жидкости в плевральных полостях, перикарде, малом тазу рассматривалось как возможное следствие торакоскопии, гипоальбуминемии, не исключалось и прогрессирование основного заболевания. В течение 9 дней лихорадки не было, улучшилось общее самочувствие, однако 3 и 6 января 2016 г. дома отмечены типичные подъемы температуры тела до 38–39 °С, с 08.01 — появление свежих высыпаний на коже рук, а также учащение стула до 2–3 раз в сутки, интенсивная боль в области правого тазобедренного сустава; 12.01 повторно госпитализирована в ФТК.

При рентгенографии легких и тазобедренных суставов свежих изменений не выявлено, уменьшилась воспалительная активность крови (лейкоциты $10,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $320 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 4 мм/ч, γ -глобулин 24,3%, фибриноген 1,66 г/л); уровень альбумина составил 23,7 г/л, гемоглобина 116 г/л. Эффект стероидов расценен как недостаточный, доза увеличена до 40 мг/сутки, 18–20.01 проведена пульс-терапия преднизолоном 500 мг 3 раза и циклофосфаном 500 мг. В связи с учащением диареи и повышением уровня кальпротектина (271 мкг/г при норме до 50) заподозрено развитие энтерита отключенной кишки; при рентгенографии выявлены признаки раздражения, расширения петель тонкой кишки, к лечению добавлены месалазин 1000 мг/сутки, порошки с белой глиной. Продолжена терапия пантопрозолом; кре-

оном, аминостериллом, аевитом, 20% раствором альбумина, церневитом.

С 23.01.2016 г. отмечено возобновление лихорадки до 39 °С с минимальными катаральными явлениями, дополнительно назначен цефтазидим 2,0 г/сутки. При рентгенографии от 26.01 впервые обнаружены очаги в легких, при **МСКТ от 27.01.2016 г.** (см. рис. 1): выявлены небольшое уменьшение размеров лимфоузлов; ателектаз 4-го сегмента практически расправился. В верхних долях обоих легких, больше слева, определяются участки повышения плотности по типу «матового стекла» высокой плотности; в нижней доле левого легкого — зона консолидации и неоднородной инфильтрации легочной ткани; в плевральных полостях — жидкость с толщиной слоя до 45 мм. Эти изменения расценены рентгенологами как проявления основного заболевания, на этом фоне не исключались воспалительные изменения в нижней доле слева.

К вечеру того же дня появилась одышка, наблюдалось снижение SatO_2 до 85%, которое компенсировано оксигенотерапией. Под утро 28.01 у больной была зарегистрирована потеря сознания, сопровождавшаяся непроизвольными мочеиспусканием и дефекацией. Осмотрена неврологом: отмечена дезориентация, менингеальных и очаговых изменений нет. Не исключались генерализованный судорожный припадок, **острое нарушение мозгового кровообращения** (ОНМК); при КТ (28.01) данных за геморрагический инсульт не получено, больная переведена в отделение реанимации.

В связи с десатурацией (SatO_2 75%) начата неинвазивная вентиляция легких (SatO_2 97%); температура тела оставалась нормальной, показатели гемодинамики стабильны; сохранялась дезориентация с временными просветлениями. Выявлено повышение уровня пресепсина до 2516 пг/мл (в норме менее 200–300), что не позволяло исключить септический характер очагов в легких. Продолжена базисная терапия (преднизолон внутривенно 180 мг/сутки) в сочетании с массивной антибактериальной (ванкомицин, ципрофлоксацин, меронем), противогрибковой (флуконазол), противопневмоцистной (бисептол) и противовирусной (ганцикловир) терапией, назначены инфузии альбумина, никотиновой кислоты, комплекса витаминов, парентеральное питание.

Однако в динамике убедительных данных за сепсис получено не было: при посевах крови и мочи роста микрофлоры нет, при исследовании спинномозгового пунктата (от 30.01) отклонений от нормы не выявлено, уровень пресепсина не нарастал (2157 пг/мл); методом ПЦР РНК *Influenza virus A, B, A/H1N1* в мазке из зева не обнаружено. При осмотре неврологом 30.01.2016 выявлена правосторонняя очаговая симптоматика (асимметрия рефлексов, положительный реф-

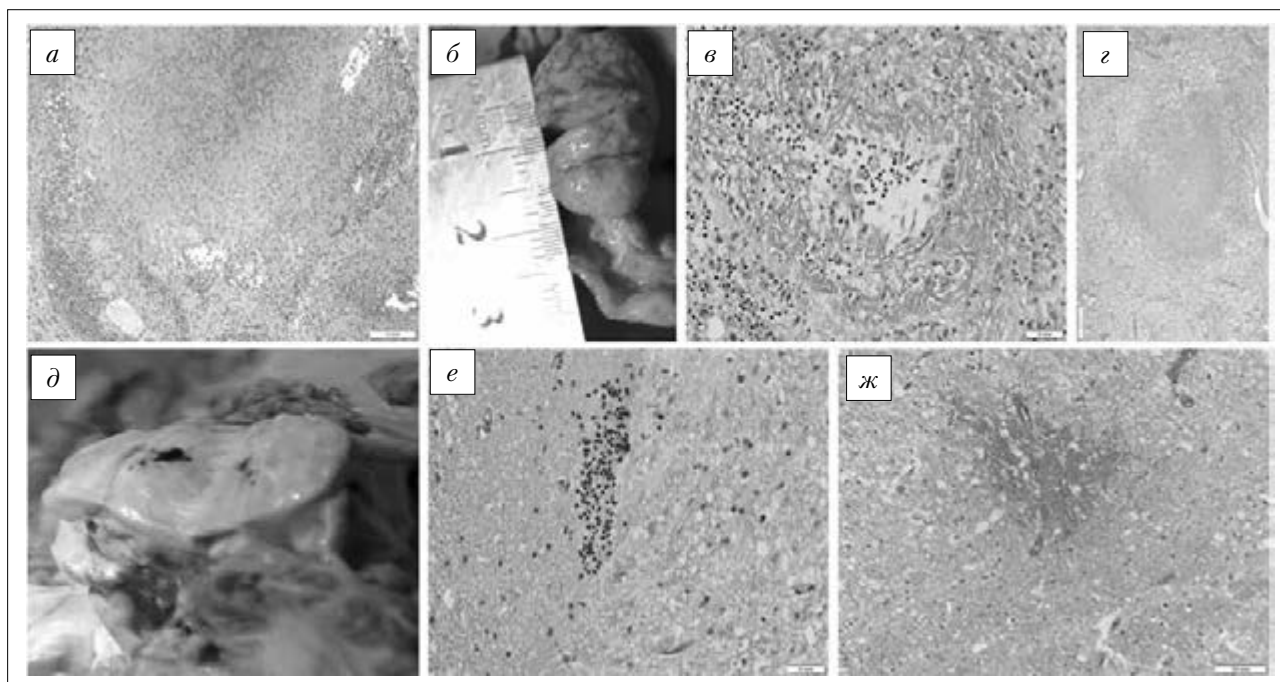


Рис. 2. Прижизненная биопсия лимфатических узлов средостения (а) и посмертное морфологическое исследование у больной Ш. (б–ж)

а — интраоперационная биопсия лимфатических узлов средостения с деструктивно-продуктивным васкулитом и гигантоклеточной реакцией в гранулематозной ткани; б — лимфатические узлы заднего средостения, увеличенные до 2,0 см в диаметре, плотной консистенции, желтовато-белого цвета; в — деструктивно-продуктивный васкулит сосудов средостения; г — участок некроза ткани селезенки; д — кровоизлияние в ствол головного мозга в область ромбовидной ямки; е — в ткани головного мозга признаки продуктивно-васкулита, перичеселлюлярный отек; ж — фрагмент кровоизлияния в ткань головного мозга

Fig. 2. Biopsy of mediastinal lymph nodes (a) and postmortem histology of the patient Sh. (b–g).

а — surgical biopsy of mediastinal lymph nodes demonstrating destructive and productive vasculitis with giant-cell response in granulomatous tissue; б — enlarged retromediastinal lymph nodes up to 2,0 cm in size, high density, yellow-white color; в — destructive and productive vasculitis of mediastinal blood vessels; д — focus of spleen necrosis; е — brain stem hemorrhage in the area of rhomboid fossa; ф — signs of productive vasculitis in the brain tissue with pericellular edema; г — brain tissue hemorrhage, fragment.

лекс Бабинского). КТ/МРТ не проводились из-за тяжести состояния больной, которое прогрессивно ухудшалось — с 31.01 зарегистрирована атоническая кома. В связи с развитием респираторного алкалоза больная переведена на искусственную вентиляцию легких. С этого же дня возобновилась лихорадка до 40–41 °С, которая ничем не купировалась и носила центральный характер. При рентгенографии от 02.02.2016 г. выявлена диффузная инфильтрация легочной ткани за исключением периферических отделов (респираторный дистресс-синдром).

Тем не менее, гипоксия и метаболические расстройства были компенсированы (SatO₂ 97–98%), причина глубокой комы оставалась не до конца ясной. При электроэнцефалографии (03.02.2016) выявлены грубые общемозговые изменения, которые могут наблюдаться при любом виде комы. Признаков смерти мозга, четких очаговых изменений не было. В анализах крови с 02.02 нарастали тромбоцитопения (50–80 тыс.), анемия (Hb 70–80 г/л), что требовало повторных переливаний эритроцитной массы и тромбоконцентрата,

а также повышался уровень креатинина (1,43 мг/дл) и печеночных ферментов (АсАТ 161 ЕД/л, АлАТ 65 ЕД/л). Проводилась инфузия кардиотоников в нарастающих дозах. Утром 05.02 отмечено быстрое развитие асистолии, проводившиеся реанимационные мероприятия эффекта не имели.

В качестве **конкурирующих заболеваний** нами рассматривались: 1) системный некротизирующий васкулит с гранулематозом (по типу Вегенера), адьювант-индуцированный, с поражением кожи (геморрагически-дистрофический дерматит, алопеция), мышц, суставов, лимфоузлов различных групп, преимущественно верхнего, переднего и заднего средостения, легких, головного мозга, почек (тубулоинтерстициальный нефрит с папиллярным некрозом справа), иммунологическими нарушениями (АНФ в титре 1:320 однократно), леченный кортикостероидами и цитостатиками. 2) синдром короткой тонкой кишки после продольной резекции желудка с билиопанкреатическим отведением и отключением части тонкой кишки по поводу морбидного ожирения от 04.08.2010 г. Основным фатальным

осложнением мы считали ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии от 28.01.2016 г., однако присоединение сепсиса до конца не исключалось. К хроническим осложнениям отнесены поливитаминовая недостаточность, мальабсорбция.

При **аутопсии** в молочных железах силиконовые импланты с фиброзом; скопления жидкости вокруг них, и нарушения их целостности не обнаружено. В препаратах молочных желез визуализируются поля склероза, признаки невыраженного хронического воспаления. Атрофия долек; в эпителии протоков также явления атрофии. Видны участки фрагментов капсулы импланта, отмечается эмболизация вещества последнего по лимфатическим сосудам. В головном мозге признаки выраженного отека, в области ромбовидной ямки — кровоизлияние (см. рис. 2 д).

В обеих плевральных полостях 6 л прозрачной желтоватой жидкости; гнойных очагов не найдено. Консистенция легких напоминает резиноподобную. На висцеральной плевре с обеих сторон множественные сливающиеся между собой кровоизлияния. В области корней легких желтоватые участки плотноватой консистенции, диаметром до 0,5 см, носящие единичный характер. На разрезе ткань легких красноватого цвета с множественными геморрагиями, с поверхности разреза стекает обильное количество красноватой пенистой жидкости. Лимфатические узлы заднего средостения диаметром до 2,0 см, желтовато-белого цвета, плотной консистенции (см. рис. 2 б, в). При микроскопическом исследовании обнаружены признаки системного некротизирующего васкулита в лимфоузлах, сосудах средостения, легких, ткани головного мозга (с участками кровоизлияния, см. рис. 2 е, ж), коже; выявлены некрозы в ткани селезенки (см. рис. 2 з). Кроме этого, отмечены признаки респираторного дистресс-синдрома взрослых — скопление большого количества гомогенной эозинофильной жидкости в просветах альвеол и наличие гиалиновых мембран.

При вскрытии брюшной полости обнаружены следующие изменения в связи с операцией БПШ: желудок ушит по большой кривизне с формированием культи и применением металлических скоб размерами 15,0×4,0×3,0 см. Тонкая кишка разделена на алиментарную, билиопанкреатическую (200 см) и общую (80 см) петли. Листки брюшины тонкие, полупрозрачные, влажные. Свободной жидкости в брюшной полости не отмечается. Присутствуют единичные спайки по ходу тонкой кишки. Слизистая оболочка желудка сероватого цвета с единичными мелкими кровоизлияниями. В просвете желудка незначительное количество содержимого желтовато-серого цвета. На слизистой оболочке отключенной из пассажа пищи билиопанкреатической петли множественные мелкие кровоизлияния и эрозии, дно кото-

рых окрашено в черный цвет. Просвет общей петли заполнен желчью. Слизистая оболочка толстой кишки без патологических изменений.

Патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом. Конкурирующие заболевания: 1. Системный некротизирующий васкулит с гранулематозом, адьювантиндуцированный, с поражением легких, кожи, головного мозга (очаги ишемии в продолговатом мозге и кровоизлияния в области ромбовидной ямки), суставов, лимфатических узлов средостения, леченный кортикостероидами и цитостатиками. **Фоновое заболевание:** двусторонняя маммопластика с имплантацией силиконовых протезов с эмболизацией по лимфатическим сосудам вещества импланта и развитием хронического продуктивного воспаления в ткани молочных желез (03.05.2015 г.).

2. Синдром короткой тонкой кишки после продольной резекции желудка с билиопанкреатическим отведением и отключением части тонкой кишки по поводу морбидного ожирения, холецистэктомии, аппендектомии (04.08.2010 г.). К **основным осложнениям** отнесены синдром мальабсорбции с белковой и поливитаминовой недостаточностью (клинически), выраженный стеатоз и септальный фиброз печени с тенденцией к формированию цирроза, респираторный дистресс-синдром взрослых, острая почечная недостаточность (некротический нефроз), ДВС-синдром, язвенно-некротический энтерит, отек головного мозга.

Таким образом, клинический и патологоанатомический диагнозы совпали, смерть пациентки наступила от кровоизлияния в ствол головного мозга.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении в качестве морфологической основы длительно существующей фебрильной лихорадки был верифицирован не связанный с инфекциями (включая микобактериозы) некротизирующий гранулематозный васкулит с поражением мелких артерий. Материалом для прижизненной биопсии стали увеличенные лимфатические узлы средостения, посмертно васкулит выявлен также в легких, головном мозге и коже. Морфология в наибольшей степени соответствовала полиангиту с гранулематозом (Вегенера), однако клинических оснований для постановки этого диагноза (включая дважды отрицательный тест на ANCA), как и критериев «классических» ANCA-негативных васкулитов мелких артерий (пурпуры Шенлейна—Геноха, болезни Бехчета и пр.) не было.

Классификация системных васкулитов 2012 г. Chapel Hill включает и такие формы, как васкулит единственного органа, васкулит, ассоцииро-

ванных с определенным этиологическим фактором (применением гидралазина, HBV-, HCV-инфекцией и пр.) [1]. В нашем случае необходимо было, в первую очередь, думать о возможной патогенетической связи васкулита с перенесенными БПШ и позднее — маммопластикой.

Операция БПШ была предложена в 1976 г. для лечения некурабельного иными способами ожирения с ИМТ более 50 кг/м², в частности при синдроме Прадера—Вилли (врожденная утрата пищевого контроля) [2]. Модификация Hess—Marceau [3, 4], выполненная нашей больной, включает продольную резекцию желудка (и грелин-секретирующей зоны) с наложением скреп, сохранением пилородуоденального сфинктера и малой кривизны, холецистэктомии, дуоденоилеоанастомоз с «отключением» части тонкой кишки, отведением желчи и панкреатического сока в ее конечную часть и созданием алиментарной петли (40% длины тонкой кишки, из них 10% — общая петля).

Операция высокоэффективна в снижении и удержании веса (его средняя потеря через 2 года после нее составила 80% избыточного веса, спустя 8 лет эффект сохранялся на уровне 70% [3]), вместе с тем в качестве неизбежного последствия («цены») БПШ рассматривается пожизненное проведение заместительной терапии поливитаминами с макро- и микроэлементами, аевитом, препаратами кальция (1500–2000 мг/сутки) и железа (сульфат 325 мг/сутки). По меньшей мере у 4% оперированных возникает потребность в реконструктивной операции в связи с неконтролируемой диареей, дефицитом белка и избыточным снижением массы тела; вследствие этого авторы БПШ выполняют ее лишь пациентам с морбидным ожирением (средний вес у 440 больных составил 183 кг, у 41% из них ИМТ превышал 50 кг/м²) [3].

Российские хирурги, широко практикующие БПШ и выполнившие его у нашей больной, приводят сведения о пациентах, ИМТ у которых на момент операции был менее 40 кг/м² и даже не превышал норму (28 кг/м², [5]). Цена операции по данным сайта Центра эндохирургии и литотрипсии составляет 250 000–300 000 рублей, однако эта наиболее агрессивная методика привлекает пациентов результатом и возможностью избежать больших ограничений в еде. Среди осложнений преобладают грыжи и анемия, но у наблюдавшейся больной через 5 месяцев после БПШ развилась тяжелая диарея, а через 9 месяцев встал вопрос о выполнении реконструктивной операции на кишечнике как единственном методе лечения.

Развитие синдрома короткой тонкой кишки после БПШ закономерно (отключается более 25% ее длины), это один из главных механизмов снижения массы тела, особенно неблагоприятный при длине оставшейся части кишки менее 100–

60 см [6, 7]. Несмотря на процессы структурной и функциональной адаптации, которые начинаются сразу после операции, и активное лечение большой, достичь нормализации нутритивного статуса не удавалось, его нарушения особенно усугубились после развития васкулита и служили крайне отрицательным фоном для системной иммуносупрессивной терапии. В рамках гиповитаминоза сформировалось своеобразное поражение печени — выраженный стеатоз с умеренным цитолитическим синдромом, начальными признаками печеночной недостаточности (снижение ПИ, уровня липидов, стойкая гипоальбуминемия), с формирующимися фиброзными септами. Пеллагра практически не встречается в практике московских врачей, но клиническая картина в рассматриваемом случае в последние месяцы во многом ей соответствовала — диарея, дерматит, деменция, смерть («болезнь четырех D»), алопеция, слабость. Не имея возможности определить уровень витамина РР в крови, мы проводили терапию никотиновой кислотой и содержащими триптофан смесями.

Усугубление диареи в последний месяц могло расцениваться и как побочное действие цитостатика, однако 5-кратное повышение уровня кальпротектина свидетельствовало в пользу воспалительного поражения отключенной кишки вследствие поступления желчи и панкреатического сока в отделы кишки, лишенные пищи (что и подтвердила аутопсия). Показано, что содержание кальпротектина (маркер активности нейтрофильных гранулоцитов и воспалительных заболеваний кишечника) повышается и после бариатрических операций, [8].

Менее ясно значение показателей пресепсина, которые соответствовали диагнозу «тяжелый сепсис», его высокий уровень был выявлен за неделю до смерти (ранее не определялся) и не нарастал. Отрицательные результаты посевов крови и отсутствие признаков сепсиса при аутопсии заставляют искать иное объяснение данному лабораторному феномену, специфичность которого в ранней диагностике сепсиса оценивается лишь в 81,4% [9]. Уровень пресепсина после бариатрических операций, при колитах и энтеритах не изучался, но как маркер фагоцитоза он может реагировать и на активное (язвенно-некротическое) кишечное воспаление. Тем более в тех случаях, когда меняется бактериальный состав в просвете кишки.

Развитие синдрома избыточного бактериального роста является важнейшим следствием БПШ [6]: тонкая кишка заселяется микроорганизмами, преимущественно грамотрицательными, которые в норме обитают только в толстой кишке, что способствует их попаданию в печень и системный кровоток. Возможно, именно таков был пусковой фактор в развитии лихорадки на

фоне общего иммунодефицита (маркером которого явилась герпетическая инфекция), и именно с этим связана относительная эффективность антибиотиков в начале лихорадки. Но длительная терапия антибиотиками усиливает избыточный рост D-лактатпродуцирующих анаэробов и формирует порочный круг [10]. Нельзя исключить и роль металлических скоб в желудке в индукции иммунных реакций.

Аутоиммунные заболевания после бариатрических операций описаны в литературе. Прежде всего это касается своеобразного синдрома BADAS (bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome), который рассматривается как иммунный ответ на бактериальные пептидогликаны, проявляется кожным васкулитом с отложением иммунных депозитов в биоптатах, полиартритом, синдромом Рейно, слабостью, лихорадкой, криоглобулинемией, возникает, по некоторым данным, у 20% больных после илеоцекального шунтирования и лечится малыми дозами стероидов или метронидазолом [11–13]. Аналогичный синдром описан у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что подтверждает его иммунный патогенез и связь с воздействием кишечных антигенов [14].

Имеются также описания: пурпуры Шенлейна–Геноха, возникшей через 5 лет после БПШ, с лечебным эффектом от антибиотиков и стероидов [15]; бессимптомного на момент операции шунтирования желудка АНФ-позитивного некротизирующего васкулита кишечника по типу узелкового полиартрита, выявленного при исследовании червеобразного отростка и подтвержденного ангиографией [16]; системной красной волчанки и ревматоидного артрита, возникших у 4 больных через год после бариатрических операций [17].

Однако картина заболевания у нашей пациентки имеет серьезные отличия от каждого из этих описаний. Очевидное прогрессирование болезни (после полугодового периода без лихорадки) отмечено у нее через месяц после имплантации силиконовых протезов. Документы на протезы отсутствуют, визуально последние можно отнести к современному классу пористых протезов, которые считаются менее иммуногенными. Пластическими хирургами сообщается о низкой в целом частоте иммунных осложнений маммопластики, но это совершенно не исключает развития тяжелых осложнений у отдельных предрасположенных больных.

Еще в 1964 г. был предложен термин «human adjuvant disease» (Miyoshi) [18]. С этого времени в литературе неоднократно появлялись описания гранулематозных и системных аутоиммунных заболеваний, индуцированных силиконом, другими биоматериалами, вакцинами. В 2011 г. Y. Shoenfeld с соавт. предложили аббревиату-

ру ASIA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants [19]), которая объединила SIIS (silicone implant incompatibility syndrome [20]), синдром Персидского залива (GWS, Gulf war syndrome, комплекс иммунных реакций после воздействия ядовитых газов, специальных прививок и пр.), макрофагальный миофасцит и поствакцинальные феномены. К индукторам ASIA, помимо силикона, относят гидроксид алюминия, минеральные масла, гваякол [21]. Клиническая картина ASIA весьма характерна.

К большим диагностическим критериям относятся, помимо контакта с адьювантами, выраженную слабость, артралгии, миалгии, миозит или мышечную слабость, расстройства сна, нарушения мышления и памяти, лихорадку, сухость во рту, а также улучшение состояния после удаления адьюванта и типичную морфологическую картину в биоптатах пораженного органа (в частности, обнаружение силикона в капсуле молочной железы, в лимфоузлах, гистиоцитарная реакция), к малым критериям — выявление аутоантител или антител к адьюванту, другие клинические проявления (синдром раздраженного кишечника, потерю массы тела), развитие аутоиммунного заболевания (рассеянного склероза) и наличие аллелей HLA DRBi, DQBi [19]. При этом АНФ обнаруживался лишь у (??) больных; средний срок после имплантации протезов составил 14 с половиной лет; у 75% имелась аллергия в анамнезе [22].

Кроме симптомокомплекса ASIA, описаны «классические» аутоиммунные заболевания после имплантации силиконовых протезов (системная красная волчанка, склеродермия, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, дерматомиозит, а также васкулиты, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, узелковый полиартериит и пр.) [20, 22–24]. Типичным осложнением маммопластики признаются также так называемая силиконовая лимфоаденопатия (с поражением внутригрудных, надключичных лимфоузлов, в том числе гранулематозная [25–27]) и внутригрудная анапластическая лимфома [28–30]. Наиболее яркая симптоматика развивается при разрыве импланта и попадании силикона в легкие и лимфоузлы [31], однако последний диффундирует в ткань железы и при сохранном протезе. Иммунная реакция может возникать также на платину, которая используется как катализатор полимеризации силикона и в минимальных количествах входит в имплантаты [32]. Показано как образование антител к силикону [33], так и нарастание титра АНФ после имплантации, особенно при наличии иммунных симптомов [34].

В представленном наблюдении можно говорить об элементах нескольких из перечисленных иммунных осложнений маммопластики: 3 больших и 2 малых критерия синдрома ASIA (вклю-

чая АНФ и несомненные признаки проникновения силикона в ткань молочной железы с развитием реактивного воспаления), внутригрудная лимфоаденопатия с гранулематозом. И вместе с тем ее клиническая картина остается уникальной (некротизирующий характер васкулита, поражение почек, легких и головного мозга, фатальный исход заболевания), что мы в значительной степени склонны объяснять развитием симптомов заболевания задолго до имплантации протезов и их бесспорной связью с таким не менее (а скорее, более) агрессивным вмешательством в общий и иммунный статус организма, как БПШ.

Следует отметить еще один возможный аспект патогенеза заболевания — участие в развитии реактивного воспаления механизмов врожденного иммунитета, которые не предполагают синтез специфических антител или узко направленных Т-лимфоцитарных реакций на патогены. Врожденный иммунитет базируется исключительно на клеточных реакциях фагоцитов, сопровождающихся выраженной сосудисто-экссудативной реакцией и значительным альтеративным потенциалом. В случае реакций специфического иммунитета роль врожденного иммунитета сужается в основном к представлению антигенов, однако эти механизмы могут сохранять значение пусковых в развитии любого воспаления.

В настоящее время эти механизмы получили дальнейшее развитие в связи с становлением понятия «аутовоспаление». К кругу аутовоспалительных заболеваний относят не только редкие архетипические для этого воспаления семейные периодические лихорадки, но и такие распространенные проявления, как подагра, синдром Стилла, псориаз, синдром Бехчета, саркоидоз детей, пневмокониозы и другие интерстициальные болезни легких. Несомненна роль аутовоспалительных механизмов также в патогенезе болезни Крона, Бехтерева и других.

Основными участниками аутовоспаления являются нейтрофилы и моноциты-макрофаги. Известно, что распознавание антигена этими клетками осуществляется также фагоцитозом. При этом в последние годы установлено, что попадая внутрь клетки антигены (бактерии, кристаллы неорганических веществ и полимеров и др.) взаимодействуют с различными внутрицитоплазматическими рецепторами, в том числе криопирином, что запускает сборку в цитоплазме фагоцита макромолекулярного комплекса — криопириновой инфламмосомы, приспособленной для активации *интерлейкина-1* (ИЛ-1) с последующей секрецией в интерстиций. Эффекты ИЛ-1, как ключевого медиатора, приводят к выраженному воспалению. При неспособности фагоцитов к элиминации патогена нередко развивается гранулематозная реакция. Среди патогенов, которые могут активировать аутовоспали-

тельные криопириновые реакции, показана роль асбеста и других кремнийсодержащих кристаллов, к таким материалам относится и силикон. Силикон был обнаружен у пациентки в системе лимфатического дренажа и, следовательно, контакты силикона с фагоцитами были неизбежны, в зоне его депозиции были обнаружены также гранулемы, что позволяет утверждать безусловную вовлеченность реакций врожденного иммунитета в патогенез заболевания у обсуждаемой пациентки.

Важным источником стимуляции патогенами считают и зону кишечного барьера. В частности, выявлено, что структурным и функциональным аналогом криопирина в энтероцитах является белок NOD-2. С аномалиями этого белка связывают неспособность энтероцитов блокировать воспалительную реакцию на бактериальный липополисахарид из просвета кишечника и развитие, вследствие этого, хронических воспалительных заболеваний — болезни Крона и хронического язвенного колита. У нашей больной имелись все предпосылки для активации этих механизмов.

Выявление аутовоспалительного звена патогенеза в настоящее время приобрело особое значение в связи с появлением современных антицитокиновых препаратов. На примере семейных периодических лихорадок показана высокая эффективность ингибиторов ИЛ-1 и ФНО- α в подавлении аутовоспалительных механизмов врожденного иммунитета. Применение таких таргетных препаратов после элиминации антигена (удаление протезов молочных желез) могло бы быть альтернативным методом лечения, в особенности учитывая неэффективность стандартных иммунодепрессантов. Без ответа останется и вопрос о том, как протекало бы заболевание в случае удаления имплантатов. Хотя до 70% женщин с синдромом ASIA и другими аутоиммунными симптомами отмечают заметное улучшение после удаления силиконовых имплантов [22], в нашем наблюдении этого могло и не случиться.

Непосредственным механизмом смерти явился инсульт, который клинически лишь предполагался, главным образом на основании необъяснимого иначе эпизода полной утраты сознания. Очаговая симптоматика была заподозрена неврологом только однажды, четких очаговых изменений при ЭЭГ не было. Не выявлено признаков кровоизлияния в мозг ни при МСКТ в день потери сознания, ни при исследовании спинномозгового пункта через 2 дня, в течение которых симптоматика носила мерцающий характер и лишь затем развилась необратимая кома. Отсутствовали обычные факторы риска инсульта за исключением спонтанной гипокоагуляции. С учетом данных аутопсии следует думать о первично небольшом очаге кровоизлияния в ствол, обусловленном cerebro-

васкулитом мелких артерий, и его последующем нарастании в рамках ДВС-синдрома.

Заключение

Представлено описание пациентки 32 лет с морфологически верифицированным (при жизни, а также при аутопсии) ANCA-негативным некротизирующим гранулематозным васкулитом мелких артерий по типу Вегенера, который проявлялся длительной (2 года) упорной фебрильной лихорадкой неправильного типа, поражением почек (тубулоинтерстициальный нефрит с некрозом сосочков), кожи по типу геморрагического васкулита, лимфоузлов средостения, сопровождался очаговым поражением легких и васкулитом головного мозга с развитием фатального инсульта. Аналогичные описания в доступной литературе отсутствуют.

С высокой вероятностью можно говорить о прямой патогенетической связи васкулита с выполненным за 5 лет до развития лихорадки с целью снижения массы тела билиопанкре-

тическим шунтированием с отключением тонкой кишки, которое привело к тяжелому синдрому мальабсорбции (с попаданием в организм бактериальных антигенов, извращением иммунного ответа?) и создало крайне неблагоприятный фон для дальнейшего течения болезни.

Дополнительным фактором, вызвавшим вовлечение в процесс медиастинальных лимфоузлов, эскалацию симптомов и, возможно, способствовавшим устойчивости к лечению, явилась двусторонняя имплантация силиконовых маммарных протезов.

Можно предполагать как аутоиммунный, так и аутовоспалительный характер заболевания, что делает оправданным использование антицитокиновых препаратов.

Несмотря на отсутствие выверенной статистики по иммунным осложнениям бариатрических операций и маммопластики, подход к отбору пациентов на эти процедуры должен осуществляться очень дифференцированно при строгом соблюдении показаний и с учетом состояния организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Jennette J., Falk R., Bacon P., et al. Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; (65):1-11.
- Scopinaro N., Roda E., Gianetta E. Pathogenetic aspects of biliary lithiasis as a complication of jejuno-ileal shunt. Article in Italian *Minerva Chir* 1976;31(10):567-72.
- Hess D.S., Hess D.W. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8(3):267-82.
- Marceau P., Biron S., St. Georges R., Duclos M., Potvin M., Bourque R.A. Biliopancreatic diversion with gastrectomy as surgical treatment of morbid obesity. *Obes Surg* 1991;1(4):381-7.
- Яшков Ю.И., Бекузаров Д.К., Никольский А.В. Эффективность операции билиопанкреатического шунтирования при нервной булимии. Ожирение и метаболизм 2008; 2:27-31. [Yashkov Yu.I., Bekuzarov D.K., Nikolsky A.V. Efficacy of operation of biliopancreatic shunting at anorexia nervosa. *Ozhireniye i metabolismism* 2008; 2:27-31].
- Нецаев В.М., Ивашкин В.Т., Мягкова Л.П. Синдром короткой кишки. URL: <http://www.gastro.ru/articles>. [Nechayev V. M., Ivashkin V.T., Myagkova L.P. Short bowel syndrome. URL: <http://www.gastro.ru/articles>].
- Шептулина А.Ф., Охлобыстина О.З., Шифрин О.С. Синдром короткой кишки: особенности патогенеза, клиники, лечения. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(2):73-8. [Sheptulina A.F., Okhlobystina O.Z., Shifrin O.S. Short bowel syndrome: pathogenesis, clinical presentation, treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):73-8].
- Carswell K.A., Vincent R.P., Belgaumkar A.P., et al. The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time. *Obes Surg* 2014;24(5):796-805. [Sheptulina A.F., Okhlobystina O.Z., Shifrin O.S. Short bowel syndrome: features of pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):73-8].
- Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012;18(6):891-7.
- Hojo K., Bando Y., Itoh Y., Taketomo N., Ishii M. Abnormal fecal Lactobacillus flora and vitamin B₁₂ deficiency in a patient with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):342-5.
- Ely P.H. The bowel bypass syndrome: a response to bacterial peptidoglycans. *Am Acad Dermatol.* 1980;2(6):473-87.
- Stein H.B., Schlappner O.L., Boyko W., et al. The intestinal bypass: arthritis-dermatitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 1981;24(5):684-90.
- Carubbi F., Ruscitti P., Pantano I., et al. Jejunoileal bypass as the main procedure in the onset of immune-related conditions: the model of BADAS. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(5):441-52.
- Aounallah A., Zerriaa S., Ksiao M., et al. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome during ulcerative colitis: A rare extra-intestinal sign of inflammatory bowel disease. [Article in French] *Ann Dermatol Venereol* 2016; S0151-9638(16)00095-8.
- Danese C., Iuorio A., Iuorio R., et al. Henoch-Schönlein purpura in a patient with bowel bypass syndrome. *Clin Ter.* 2011;162(3): e89-92.
- Bounas A., Melachrinou M., Giannopoulos G., et al. Incidentally discovered asymptomatic necrotising intra-abdominal vasculitis after peripheral gastric bypass surgery for morbid obesity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):211-2.
- Cañas C.A., Andrés F., et al. Is bariatric surgery a trigger factor for systemic autoimmune diseases? *J Clin Rheumatol.* 2016;22(2):89-91.
- Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus* 2015;24(10):1012-8.

19. *Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.* ASIA — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4-8.
20. *Cohen Tervaert J. W., Kappel R. M.* Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* 2013;56(2-3):293-8.
21. *Vera-Lastra O., Medina G., Cruz-Dominguez Mdel P., et al.* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(4):361-73.
22. *Maijers M. C., de Blok C. J., Niessen F. B., et al.* Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med* 2013;71(10):534-40.
23. *Homsy Y., Carlson J. A., Homsy S.* Polyarteritis nodosa presenting as digital gangrene and breast lesion following exposure to silicone breast implants. *Case Rep Rheumatol* 2015;2015:765170.
24. *Haga H. J., Haaland P., Haga T.* Silicone breast implants and collagen diseases. [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992;112(6):763-4.
25. *Omakobia E., Porter G., Armstrong S., Denton K.* Silicone lymphadenopathy: an unexpected cause of neck lumps. *J Laryngol Otol* 2012;126(9):970-3.
26. *Mistry R., Caplash Y., Giri P., et al.* Thoracic outlet syndrome following breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(3): e331.
27. *Caldeira M., Ferreira A. C.* Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J* 2012;14(2):137-8.
28. *Zimmerman A., Locke F. L., Emole J., et al.* Recurrent systemic anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma presenting as a breast implant-associated lesion. *Cancer Control* 2015;22(3):369-73.
29. *Gidengil C. A., Predmore Z., Mattke S., et al.* Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(3):713-20.
30. *Zambacos G. J., Molnar C., Mandrekas A. D.* Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37(2):278-89.
31. *Nesher G., Soriano A., Shlomai G., et al.* Severe ASIA syndrome associated with lymph node, thoracic, and pulmonary silicone infiltration following breast implant rupture: experience with four cases. *Lupus* 2015;24(4-5):463-8.
32. *Lidar M., Agmon-Levin N., Langevitz P., Shoenfeld Y.* Silicone and scleroderma revisited. *Lupus* 2012;21(2):121-7.
33. *Goldblum R. M., Pelley R. P., O'Donnell A. A., et al.* Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts. *Lancet* 1992;340: 510-3.
34. *Claman H. N., Robertson A. D.* Antinuclear antibodies and breast implants. *West J Med* 1994;160(3):225-8.

Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов

Ю. А. Шельгин^{1,2}, М. А. Тарасов¹, М. А. Сухина¹, И. В. Зароднюк¹, Е. Г. Рыбаков¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Procalcitonin and C-reactive protein — early predictors of low colorectal anastomotic leakage

Yu.A. Shelygin^{1,2}, M.A. Tarasov¹, M.A. Sukhina¹, I.V. Zarodnyuk¹, Ye.G. Rybakov¹

¹ Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Academy of Postgraduate Medical Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Определить диагностическую ценность прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) при несостоятельности анастомоза (НА) после низких передних резекций (НПР) прямой кишки.

Материал и методы. В период 2013–2016 гг. 100 пациентов были оперированы по поводу эпителиальных опухолей прямой кишки в объеме НПР с формированием анастомоза и превентивной стомы. Пациентам без клинических симптомов НА выполняли рентгеноконтрастное исследование на 7-е сутки после операции для выявления бессимптомной формы болезни. Определяли частоту НА, разницу в уровнях ПКТ и СРБ среди больных с НА и целостным анастомозом, оценивали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую значимость данных маркеров.

Aim of investigation. To determine diagnostic value of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) at anastomotic leakage (AL) following lower anterior resection (LAR) of the rectum.

Material and methods. Overall 100 patients underwent surgery for epithelial tumors of rectum in the period 2013–2016 yy in the volume of LAR with the formation of anastomosis and preventive stoma. In patients without clinical symptoms radiopaque study was performed in order to identify asymptomatic AL on day 7 after the surgery. AL rate, difference in PCT and CRP levels in patients with AL and consistent anastomosis were assessed along with sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of these markers.

Results. AL was diagnosed in 20% (20 of 100) of patients: in 11% (11 of 100) — with clinical manifestations, in 9% (9 of 100) — without clinical symptoms

Шельгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Тарасов Михаил Александрович — младший научный сотрудник отдела онкопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Контактная информация: mikhail_tarasov_88@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2

Тарасов Mikhail A. — junior researcher, oncoproctology department, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: mikhail_tarasov_88@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2

Сухина Марина Алексеевна — кандидат биологических наук, руководитель отдела изучения микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Зароднюк Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Рыбаков Евгений Геннадиевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Поступила: 09.08.2016 / Received: 09.08.2016

Результаты. В 20% (20/100) диагностирована НА: в 11% (11/100) — с развитием клинической картины, в 9% (9/100) — без клинических проявлений (выход контраста по данным рентгенологического исследования). В группе пациентов с несостоятельностью анастомоза медиана уровня СРБ отличалась от аналогичного показателя у больных без нарушения целостности анастомоза как на 3-и сутки (156 мг/л против 81 мг/л соответственно — *t*-test, $p=0,0004$), так и на 6-е сутки послеоперационного периода (136 мг/л против 52 мг/л — *t*-test, $p<0,0001$). У больных с НА медиана уровня прокальцитонина была значимо выше по сравнению с группой неосложненного течения: на 3-и сутки составила 0,50 нг/мл против 0,10 нг/мл, соответственно — тест Манна–Уитни, $p<0,0001$; на 6-е сутки 1,16 против 0,10 нг/мл — тест Манна–Уитни, $p<0,0001$.

Заключение. Несостоятельность анастомоза составила 20%, однако только у 11% пациентов она имела клинические проявления. Изменение уровня ПКТ и СРБ в послеоперационном периоде коррелирует с фактом НА.

Ключевые слова: низкая передняя резекция, колоректальный анастомоз, несостоятельность, прокальцитонин, С-реактивный белок.

(contrast leakage according to X-ray study). In the group of patients with anastomotic leak, the median of C-reactive protein level differed from that in patients with uncompromised integrity of anastomosis at 3rd day after surgery (156 mg/L vs 81 mg/L, respectively — *t*-test, $p=0.0004$) and postoperative day 6 (136 mg/L vs. 52 mg/L, respectively — *t*-test, $p<0.0001$). In patients with AL the median procalcitonin level was significantly higher compared to the group of uncomplicated course: at the day 3 it was 0.50 ng/mL versus 0.10 ng/mL, respectively — Mann-Whitney test, $p<0.0001$, at the day 6: 1.16 vs. 0.10 ng/mL, respectively — Mann-Whitney test, $p<0.0001$.

Conclusion. Anastomotic leakage rate was 20%, but only 11% of the patients had AL-related clinical manifestations. Changes in PCT and CRP levels in postoperative period correlated to the presence of AL.

Key words: lower anterior resection, colorectal anastomosis, leakage, procalcitonin, C-reactive protein.

Для цитирования: Шелыгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А., Зароднюк И.В., Рыбаков Е.Г. Прокальцитонин и С-реактивный белок – ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):93-100 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100

For citation: Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A., Zарodnyuk I.V., Rybakov Ye.G. Procalcitonin and C-reactive protein - early predictors of low colorectal anastomotic leakage. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):93-100 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-93-100

Несостоятельность анастомоза (НА) после оперативных вмешательств, сопряженных с *тотальной мезоректумэктомией* (ТМЭ) и формированием межкишечного соустья, является наиболее частым и опасным осложнением такого рода вмешательств, а также основной причиной послеоперационной летальности [4]. Частота развития НА колеблется от 3 до 19% и зависит как от уровня и типа формируемого соустья, так и от исходного состояния больного [15, 16]. Наиболее высокого уровня (8–17%) этот показатель достигает при формировании наданальных анастомозов после ТМЭ, в том числе на отключенной кишке [2, 3, 18, 22, 27].

Развитие НА в течение 48 часов после операции — свидетельство технической погрешности хирургического вмешательства [20]. В контексте внедрения программы ускоренного послеоперационного ведения больных актуальным является сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре. С другой стороны, данный подход связан с риском возможной НА после выписки больного [4, 13]. В связи с этим поиск потенциальных лабораторных предикторов, которые указывали

бы на высокий риск возникновения НА, представляется весьма важным.

В существующих публикациях доказана ценность *прокальцитонина* (ПКТ) и *С-реактивного белка* (СРБ) как маркеров ранней диагностики НА, однако, остается неосвещенным вопрос эффективного использования последних в условиях отключающей стомы [9, 10, 17, 25]. В настоящей статье приводятся результаты оценки эффективности ПКТ и СРБ как предикторов НА у пациентов, перенесших *низкие передние резекции* (НПР) прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза и превентивной кишечной стомы.

Материал и методы исследования

В период 2013–2016 гг. в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное одноцентровое одностороннее исследование с целью оценки предикторной ценности ПКТ и СРБ для диагностики НА при выполнении ТМЭ. В исследование включено 100 пациентов (табл. 1), подавляющее большинство из них

Таблица 1

Характеристика пациентов, особенностей лечения и выполненных оперативных вмешательств

Наименование	Показатель
Пол, <i>n</i> (%):	
мужчины	46 (46)
женщины	54 (54)
Средний возраст, лет	62,4 (44–82)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	26,0 (18,4–39,4)
Проведение предоперационной химиолучевой терапии, <i>n</i> (%)*	27 (30,7)
Гистологическое строение опухоли, <i>n</i> (%):	
аденокарцинома	88 (88)
аденома	12 (12)
Средняя продолжительность операции, мин	153 (90–420)
Тип оперативного доступа, <i>n</i> (%):	
лапаротомный	89 (89)
лапароскопический	12 (12)
Мобилизация левого изгиба ободочной кишки, <i>n</i> (%):	
выполнялась	43 (43)
не выполнялась	57 (57)
Тип превентивной стомы, <i>n</i> (%):	
трансверзостома	65 (65)
илеостома	35 (35)
Тип анастомоза, <i>n</i> (%):	
бок в конец	19 (19)
конец в конец	81 (81)
Комбинированный характер операций, <i>n</i> (%)	7 (7)
Стадия TNM*:	
0 pT 0N0M0	2 (2,3)
I pT 1–2N0M0	22 (25,0)
II pT 3–4N0M0	33 (37,5)
III pT 1–4N1–2M0	24 (27,3)
IVT 1–4N0–2M1	7 (7,9)

*Проценты вычислены от числа аденокарцином (*n*=88)

оперированы по поводу аденокарцином прямой кишки различной степени дифференцировки. Критерием включения была операция в объеме ННР с формированием аппаратного колоректального анастомоза и наличием превентивной илео/трансверзостомы.

Предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ) назначали пациентам (*n*=27) с потенциально компрометированной латеральной границей резекции по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Показанием для проведения ХЛТ служило также подозрение на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов мезоректума по результатам МРТ или ультразвукового исследования ректальным датчиком. Полученная средняя суммарная очаговая доза составила 37,8 Гр

(от 27,6 до 48 Гр). Срок выполнения хирургического вмешательства после окончания ХЛТ колебался от 6 до 8 недель. Следует отметить, что у 7 (7,9%) больных во время дооперационного обследования была диагностирована IV стадия заболевания — наличие единичных (<3) метастазов в печень.

В рамках протокола исследования всем пациентам определяли уровень ПКТ и СРБ в венозной крови на 3-и и 6-е сутки после оперативного вмешательства. Для измерения ПКТ использовали мультипараметрический иммунофлуоресцентный автоматический анализатор miniVIDAS, позволяющий определять значение данного маркера с точностью не ниже 0,05 нг/мл. Для измерения СРБ применяли аппарат Synchron CX5PRO Beckman Coulter, имеющий точность не ниже 0,1 мг/л.

Таблица 2

Классификация степени тяжести НА согласно классификации International Study Group of Rectal Cancer

Степень тяжести	Клиническая картина
Рентгенологическая (А)	Отсутствие симптоматики и необходимости лечения, возможность выявления только при помощи лучевых методов диагностики
Клинически симптомная (В)	Необходимость активной терапии, назначение антибактериальных препаратов, дренирование абсцессов, трансанальный лаваж, но без релапаротомии
Клинически выраженная (С)	Наличие явлений перитонита, необходимость релапаротомии

Всем пациентам, не имеющим клинических проявлений НА (признаки перитонита, кишечное содержимое в дренаже, ректовагинальный свищ, дефект зоны анастомоза, определяемый при пальцевом исследовании или эндоскопии) на 7-е сутки послеоперационного периода рутинно проводили рентгеноконтрастное исследование низведенной кишки на аппарате Clinodigit Omega (Италия). В положении больного на левом боку в задний проход вводили водорастворимое рентгеноконтрастное вещество – натрия амидотризоат 76% с содержанием йода 370 мг/мл (урографин 76%, Германия) в объеме 100 мл через оливу пластикового наконечника, тем самым контрастируя низведенную кишку и зону анастомоза до момента тугого заполнения. Выполняли 4 рентгенограммы в прямой и боковой проекциях до и после опорожнения. Выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки в области скрепочного шва трактовали как рентгенологическую НА.

В случае выявления НА последнюю классифицировали в зависимости от выраженности клинических проявлений (степень А, В или С) в соответствии с классификацией International Study Group of Rectal Cancer [23] (табл. 2).

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Excel. Статистическая обработка и графическое представление материала выполнялись с помощью программ SPSS Statistics 22.0 и GraphPad Prism 6.00 (USA) для Windows. Для сравнения средних величин применен непарный *t*-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической ценности потенциальных предикторов (прокальцитонина, С-реактивного белка) относительно выбранных пороговых уровней (ПКТ 0,3 нг/мл,

Таблица 3

Степень тяжести несостоятельности анастомоза

Степень тяжести	n (%)
Рентгенологическая (А)	9 (9)
Клинически симптомная (В)	7 (7)
Клинически выраженная (С)	4 (4)

СРБ 100 мг/л) вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную диагностическую значимость [1].

Результаты исследования

У 20 (20%) пациентов из 100, включенных в исследование, была выявлена несостоятельность колоректального анастомоза (табл. 3).

У 11 больных НА имела клинические проявления и была диагностирована на основании клинических данных (симптомы перитонита, кишечное содержимое в дренаже, пальпируемый дефект в анастомозе при пальцевом исследовании). В остальных наблюдениях дефект в зоне степлерного шва был выявлен по результатам рентгенологического исследования с использованием водорастворимого контраста.

В качестве методов лечения НА степени тяжести В использовали антибактериальные препараты широкого спектра, промывание патологической полости при помощи установленного дренажа растворами антисептиков. Четырем пациентам потребовалось повторное хирургическое вмешательство: выполнена релапаротомия с разобщением колоректального анастомоза и формированием концевой колостомы. В одном из этих случаев НА явилась причиной развития забрюшинной флегмоны и, как следствие, генерализованного сепсиса, который стал причиной летального исхода.

Прокальцитонин

При анализе показателей ПКТ зарегистрированы значимые отличия ($p < 0,0001$) у больных с НА и без таковой. Необходимо отметить ценность маркера именно в отношении предсказательности НА: уровень медианы ПКТ при наличии последней повышался с 0,50 нг/мл на 3-и сутки до 1,16 нг/мл на 6-е и соответственно снижался у лиц с неосложненным течением послеоперационного периода с 0,20 до 0,10 нг/мл (рис. 1).

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях ПКТ у пациентов с клинической и рентгенологической НА на 3-и сутки ($p = 0,4$) указывает на способность данного предиктора реагировать на микродефекты сформированного соустья, даже при отсутствии клинических про-

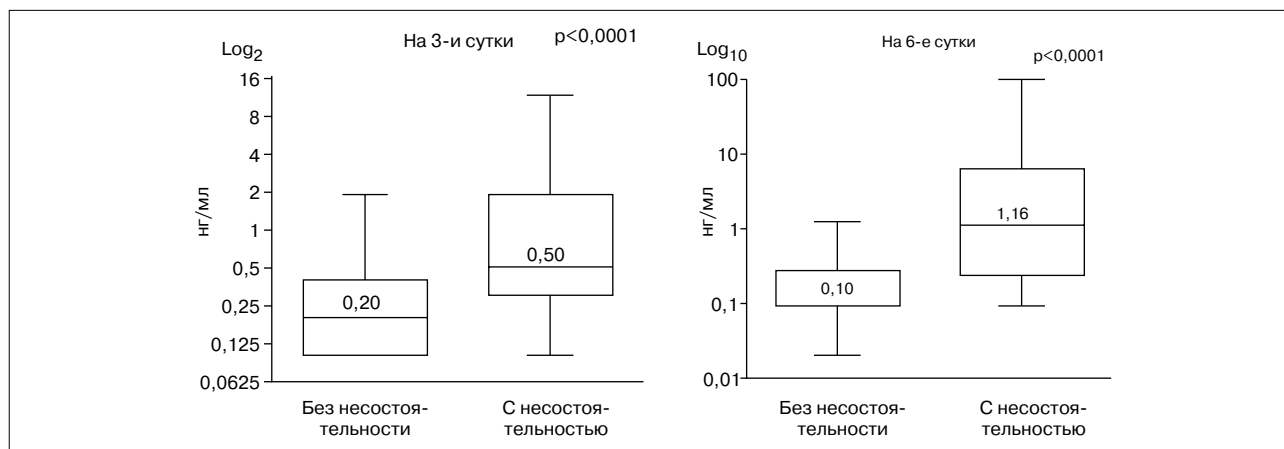


Рис. 1. Сравнение уровней ПКТ в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с НА и без НА
 Fig. 1. Comparison of PCT levels in the early postoperative period in patients with AL and without AL

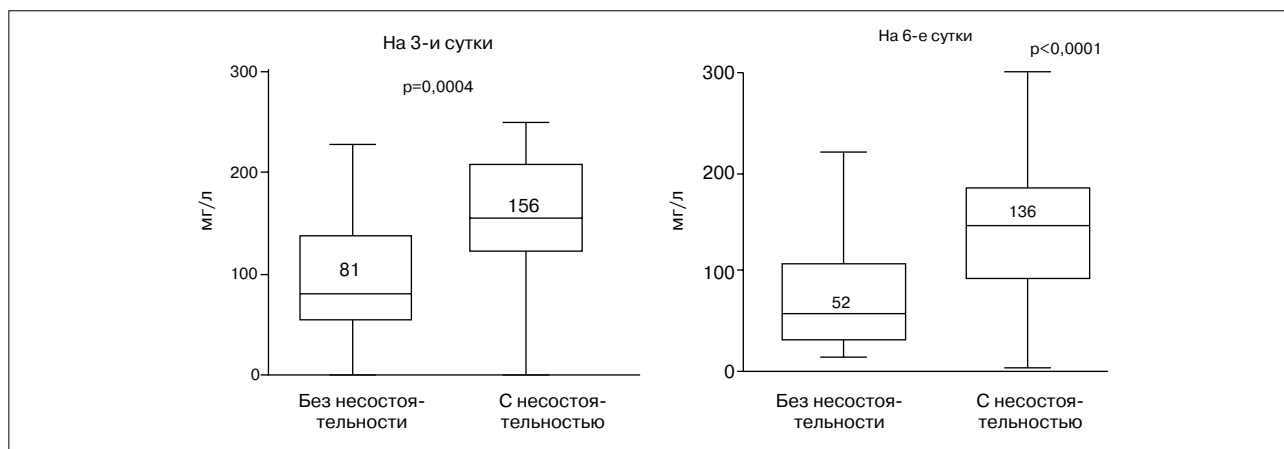


Рис. 2. Сравнение уровней СРБ у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с НА и без НА

Fig. 2. Comparison of C-RP levels in the early postoperative period in patients with AL and without AL

явлений. Высокая чувствительность ПКТ на 3-и сутки послеоперационного периода для НА степени А (82%) по сравнению с клинической (67%) подчеркивает предсказательную ценность указанного маркера до развития симптомов воспаления. К 6-м суткам ПКТ демонстрирует высокую чувствительность (89%) только в отношении клинической НА (табл. 4). Таким образом, в сочетании с имеющимися значимыми отличиями ($p=0,01$) в показателях ПКТ у больных с рентгенологической (0,4 нг/мл) и клинической НА (0,7 нг/мл) в указанный срок важна не предсказательная ценность маркера, а возможность с его помощью оценить тяжесть состояния больного в динамике.

С-реактивный белок

Имеющиеся статистически значимые различия ($p=0,0001$) в уровнях СРБ у больных с НА и без таковой и на 3-и, и на 6-е сутки, несомненно, демонстрируют корреляцию с воспалением (рис. 2).

Относительно 3-го дня после операции для СРБ в динамике имеется другая в сравнении с ПКТ тенденция: со временем отмечается снижение его уровня как при неосложненном, так и осложненном течении послеоперационного периода. Отсутствие статистически значимых различий ($p=0,9$) в уровне СРБ при НА степени тяжести А и В/С свидетельствует о способности маркера реагировать на минимальное воспаление, не отражая истинной тяжести состояния пациента. Более того, высокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА для 3-го дня в сравнении с клинической (67%) подчеркивает способность сверхбыстрой реакции указанного маркера увеличиваться до появления симптомов. К 6-м суткам уровень СРБ не имеет значимых различий при сравнении групп больных с клинической и рентгенологической НА ($p=0,96$). Невысокая чувствительность СРБ в отношении рентгенологической НА – 43% компенсируется лишь высокой специфичностью этого показателя для клинической

Таблица 4

Диагностическая ценность прокальцитонина как предиктора несостоятельности анастомоза на 3-и и 6-е сутки после операции

Показатель	Клиническая НА		Рентгенологическая НА	
	3-и сутки	6-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
Чувствительность	0,67	0,89	0,82	0,64
Специфичность	0,65	0,70	0,65	0,64
Положительная прогностическая значимость	0,18	0,25	0,24	0,20
Отрицательная прогностическая значимость	0,95	0,99	0,96	0,93

Таблица 5

Диагностическая ценность С-реактивного белка как предиктора несостоятельности анастомоза на 3-и и 6-е сутки после операции

Показатель	Клиническая НА		Рентгенологическая НА	
	3-и сутки	6-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
Чувствительность	0,67	0,67	0,91	0,43
Специфичность	0,62	0,95	0,62	0,62
Положительная прогностическая значимость	0,12	0,67	0,25	0,21
Отрицательная прогностическая значимость	0,94	0,94	0,98	0,93

НА – 95% (табл. 5). Данное значение параметра может быть использовано только в качестве условия для исключения НА у пациентов с уровнем СРБ ниже порогового значения 100 мг/л.

Таким образом, нормальный уровень ПКТ и СРБ может быть критерием оценки возможности «безопасной» выписки больного из стационара. Высокая *отрицательная прогностическая значимость* (ОПЗ) рассматриваемых маркеров во всех случаях (не менее 90%) для выбранных точек отсечения позволяет с большой долей вероятности исключать НА у пациентов с показателями ниже выбранных пороговых значений.

Обсуждение результатов исследования

В представленном исследовании частота НА после ННР, включая рентгенологическую, составила 20%. В сравнении с результатами других исследований эта цифра несколько выше по причине не включения в анализ большинством авторов «бессимптомной» рентгенологической НА [5, 22, 24].

Основой системного воспалительного ответа на фоне НА служит массивный выброс белков острой фазы воспаления, повышенный уровень которых может быть зарегистрирован до развития клинической картины [7]. В то же время многие используемые в практике клинические и лабораторные критерии оценки воспалительного процесса (лейкоцитоз, тахикардия, лихорадка) являются следствием ответа иммунной системы и, тем самым, по причине запоздалой реакции непригодны для ранней диагностики местного очага инфек-

ции [7, 26]. На сегодняшний день среди большого числа белков острой фазы воспаления в контексте колоректальной хирургии доказана диагностическая ценность ПКТ и СРБ [8].

В исследовании М. Meisner и соавт. [19] выявлена тенденция к повышению уровня ПКТ при выполнении разного рода оперативных вмешательств, не превышающего у здорового человека 0,05 нг/мл. В отличие от «чистой» хирургии, сопряженной с незначительным повышением ПКТ (в среднем до 0,6 нг/мл), медиана данного показателя при операциях на кишечнике достигала 1,5 нг/мл даже в условиях благоприятного течения послеоперационного периода. При наличии осложнений уровень ПКТ превышал 5 нг/мл.

М. Zawadzki и соавт. [29] в проспективном исследовании 55 пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, связанную с формированием анастомоза, показали значимое отличие ($p=0,017$) в уровне ПКТ у больных с НА и с неосложненным течением послеоперационного периода: у 5 человек с НА медиана ПКТ была 10,4 нг/мл в сравнении с пациентами, не имевшими таких осложнений, у них она составила 0,56 нг/мл. Авторами установлена также диагностическая ценность ПКТ: чувствительность 75%, специфичность 100% для порогового значения 3,83 нг/мл.

Применительно к клинической практике заслуживает внимания исследование А. Garcia-Granego и соавт. [9], проанализировавших результаты лечения 205 пациентов. Величина ПКТ 0,31 нг/мл (чувствительность 100%, специфичность 72%) определяет показания к повторной операции по поводу НА, что связано с повышением данного

маркёра выше указанного уровня у 11 из 17 больных с НА.

Вероятно, меньшие медианы ПКТ у пациентов с НА в нашем исследовании (0,5 и 1,16 нг/мл для 3-х и 6-х суток после операции соответственно) обусловлены, в первую очередь, наличием у всех больных отключающей стомы, которая препятствовала развитию генерализованного сепсиса при развитии НА.

Разнородность хирургических вмешательств в ранее проведенных исследованиях диктует необходимость поиска порогового уровня ПКТ для каждого конкретного вида операции, при котором с большой долей вероятности можно было бы говорить о подозрении на НА. В то же время высокие значения ОПЗ (91 и 92% соответственно для 3-х и 6-х суток) при величине ПКТ ниже 0,3 нг/мл позволяют весьма надежно исключить наличие НА. Доказавшая свою ценность высокая чувствительность ПКТ – 0,82 (95% ДИ 0,48–0,98) для рентгенологической НА по сравнению с клинической – 0,67 (95% ДИ 0,30–0,93), дает возможность использовать последнюю с целью отбора категории пациентов с бессимптомным течением ближайшего послеоперационного периода до развития клинической картины болезни.

На наш взгляд, в отличие от ПКТ использование СРБ в качестве предиктора НА сопряжено с некоторыми сложностями. Уровень СРБ повышается у больных с опухолями любой локализации даже до выполнения хирургического вмешательства [21]. Это обстоятельство, в свою очередь, требует адекватной интерпретации значений маркёра в соответствии с исходной патологией у пациента. Таким образом, важным является определение порогового значения данного показателя, при котором можно было бы с высокой степенью вероятности заподозрить формирование НА до развития клинических проявлений.

Н. Когнер и соавт. [14], проанализировав результаты лечения 321 пациента с кишечными анастомозами, показали, что уровень СРБ выше 190 мг/л является основанием к назначению диагностической программы для исключения НА (чувствительность 82%, специфичность 73%, площадь под кривой 0,82). По мнению других уче-

ных, это значение является завышенным, в связи с чем существует риск ложноотрицательной интерпретации уровня СРБ при НА. Согласно данным проспективного исследования Т. Welsch и соавт. [28], проанализировавших результаты лечения 383 больных с колоректальными анастомозами, при отсутствии НА максимальный уровень СРБ, взятого на 2-е сутки после операции, должен быть не более 140 мг/л и иметь стойкую тенденцию к снижению. Именно факт нормального значения СРБ к 4-м суткам послеоперационного периода может быть аргументом «безопасной» выписки больных из стационара.

Описанная тенденция подтверждается и результатами нашего исследования, в котором снижение со временем уровня СРБ отмечено как при благоприятном течении послеоперационного периода (с 81 до 52 мг/л), так и у пациентов с НА (с 156 до 136 мг/л). Аналогично с ПКТ для 3-х суток послеоперационного периода чувствительность СРБ выше у больных с рентгенологической НА – 0,91 (95% ДИ 0,59–1,00) по сравнению с клинической – 0,67 (95% ДИ 0,30–0,93), что подчеркивает ценность данного предиктора в отношении ранней диагностики НА. Высокая ОПЗ – 0,92 на 3-и сутки и 0,91 на 6-е позволяет с высокой вероятностью исключать больных с НА при уровне СРБ менее 100 мг/л даже при наличии отключающей стомы и, таким образом, потенциально может служить критерием «безопасной» выписки из стационара.

Заключение

Прокальцитонин и С-реактивный белок являются маркёрами несостоятельности нефункционирующего анастомоза при наличии отключающей стомы и могут быть использованы в качестве ранних предикторов данного осложнения. Значения ПКТ <0,3 нг/мл и СРБ <100 мг/л являются индикаторами благоприятного заживления анастомоза на отключенной кишке, что подтверждается высоким уровнем отрицательной прогностической значимости для выбранных пороговых значений маркёров (>0,9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999:167 с. [*Glants S. Medicobiological statistics. M.: Practice, 1999:167 p.*]
2. Половинкин В. В., Порханов В. А., Хмелик С. В. и др. Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? Колопроктология 2016; 1:16-21.
3. [Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Khmelik S.V. et al. Preventive stoma after lower anterior resection: do we improve results or we are overcautious? *Koloproktologiya* 2016; 1:16-21].
4. Тарасов М. А., Рыбаков Е. Г., Пикунов Д. Ю. Факторы риска развития несостоятельности аппаратных колоректальных анастомозов при низких передних резекциях прямой кишки. Лечение и профилактика 2014; 3:66-73.

- [Tarasov M. A., Rybakov Ye.G., Pikunov D.Yu. Risk factors for apparatus colorectal anastomoses leakage at low anterior resection. Lecheniye i profilaktika 2014; 1:66-73].
4. Bakker I. S., Grossmann I., Henneman D., et al. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg* 2014; 101: 424-32.
 5. Bertelsen C.A., Andreassen A.H., Jørgensen T., et al. Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010; 12(1):37-43.
 6. Blumetti J., Chaudhry V., Cintron J.R., et al. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014; 38:985-91.
 7. Clark I.A. The advent of the cytokine storm. *Immunol Cell Biol* 2007; 85(4):271-3.
 8. Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F., et al. Discrimination of invasive bacterial infection and activation of systemic autoimmune disease by procalcitonin. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1384.
 9. Garcia-Granero A., Frasson M., Flor-Lorente B., et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(4):475-83.
 10. Giaccaglia V., Salvi P.F., Cunsolo G.V., et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care* 2014; 29:528-32.
 11. Greco M., Capretti G., Beretta L., et al. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2014; 38:1531-41.
 12. Haverkamp M.P., de Roos M.A.J., Ong K.H. The ERAS protocol reduces the length of stay after laparoscopic colectomies. *Surg Endosc* 2012; 26:361-7.
 13. Kisilewski M., Pedziwiatr M., Matlok M., et al. Enhanced recovery after colorectal surgery in elderly patients. *Videosurgery Miniinv* 2015; 10: 30-6.
 14. Korner H., Nielsen H.J., Soreide J.A., et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1599-606.
 15. Krarup P.M., Jørgensen L.N., Andreassen A.H., Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14:661-7.
 16. Kube R., Mroczkowski P., Granowski D., et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumourfree survival. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:120-4.
 17. Lagoutte N., Facy O., Ravoire A., et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg* 2012; 149:345-9.
 18. Law W.I., Chu K.W., Ho J.W., et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179:92-6.
 19. Meisner M., Tschaiakowsky K., Hutzler A., et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-4.
 20. Merkel S., Wang W.Y., Schmidt J., et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2001; 3:154-60.
 21. Montagnana M., Minicozzi A.M., Salvagno G.L., et al. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Lab* 2009; 55:187-92.
 22. Platell C., Barwood N., Dorfmann G., et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9:71.
 23. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W., et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147(3):339-51.
 24. Rose J., Schneider C., Yildirim C., et al. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial. *Tech Coloproctol* 2004; 8:25-8.
 25. Singh P.P., Zeng I.S.L., Srinivasa S., et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014; 101:339-46.
 26. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008; 214(2):211-23.
 27. Takayuki A., Masashi T., Seiichiro Y., et al. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; (14):104-11.
 28. Welsch T., Müller S.A., Ulrich A., et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1499-507.
 29. Zawadzki M., Czarnecki R., Rzaca M., et al. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections-a prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2016; 10(4):567-73.

Эффективность комбинированного лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста

П. В. Царьков, Д. Р. Маркарьян, В. М. Нековаль

Кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of combined colorectal cancer treatment in senile patients

P.V. Tsarkov, D.R. Markaryan, V.M. Nekoval

Chair of coloproctology and endoscopic surgery, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Оценить эффективность комбинированного лечения колоректального рака (КРР) у больных старческого возраста, определить факторы риска развития периоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

Материал и методы. Проведен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения пациентов, оперированных в ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» и ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» по поводу первичного КРР в период с апреля 2006 по май 2014 г. Отобраны 122 пациента с КРР II–IV стадии старческого возраста, средний возраст которых составил 79 (75–95) лет. Для оценки степени коморбидности пациента на дооперационном этапе и риска развития периоперационных осложнений использовали индекс коморбидности *Charlson* и шкалу оценки физиологического статуса *ASA*. С целью прогнозирования послеоперационной (30-дневной) летальности при-

Aim of investigation. To estimate efficacy of combined treatment of colorectal cancer (CRC) in senile patients, to determine risk factors for postsurgical complications and evaluate postoperative mortality.

Material and methods. The retrospective and prospective analysis of primary CRC patients, who were operated in The First Sechenov Moscow State Medical University and Petrovsky National Research Center of Surgery in April, 2006 to May, 2014 was carried out. Overall 122 patients with CRC of the II–IV stage of senile age were selected, whose mean age was 79 (75–95) years. Preoperative comorbidity assessment and perioperative complications risk were assessed by *Charlson* comorbidity index and *ASA* physical status classification system. *Cr-POSSUM* scoring system was applied to predict postoperative (30-day) mortality. Overall and cancer-specific survival rate were assessed taking into account comorbidity of patients and prescribed adjuvant therapy.

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, Университетская клиническая больница № 2 Клинического центра ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Tsarkov Peter V. — MD, PhD, director of the clinic of coloproctology and noninvasive surgery, University clinical hospital No 2, Clinical center, The First Sechenov Moscow State Medical University

Маркарьян Даниил Рафаэлевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Markaryan Daniil R. — MD, lecturer, Chair of Coloproctology and endoscopic surgery, The First Sechenov Moscow State Medical University. Contact information: dmarkaryan@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

Нековаль Валерий Михайлович — врач высшей квалификационной категории, хирург-колопроктолог Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Nekoval Valery M. — high level certificate physician, surgeon-coloproctologist, clinic of coloproctology and noninvasive surgery, University clinical hospital #2, Clinical center, The First Sechenov Moscow State Medical University.

Поступила: 16.05.2016 /Received: 16.05.2016

меняли шкалу Cr-POSSUM. Анализ общей и канцерспецифической выживаемости осуществляли с учетом коморбидности больных и проведенной адьювантной терапии.

Результаты. Средний показатель индекса Charlson с учетом возраста пациента составил $7,6 \pm 2,4$. Сорок семь (39%) больных были классифицированы по шкале $ASA \geq 3$. Прогнозируемая послеоперационная летальность (Cr-POSSUM) составила 13,2%. У 106 (87%) пациентов выполнена резекция ободочной или прямой кишки с формированием первичного межкишечного анастомоза и D3-лимфодиссекцией, у 11 (9%) — брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у 5 больных — обструктивная резекция по типу операции Hartmann. Пациентам с KPP IV стадии выполнены операции в стандартном объеме с полноценной лимфодиссекцией из-за риска развития непроходимости или кровотечения из опухоли. Фактическая 30-дневная послеоперационная летальность составила 4,9%, общая 5-летняя выживаемость — $67,3 \pm 5,6\%$, канцерспецифическая — $70,1 \pm 4,4\%$. В группе пациентов с KPP III и IV стадии, которым в послеоперационном периоде была проведена адьювантная терапия, отмечена тенденция к более высокой общей выживаемости, однако только показатели канцерспецифической выживаемости имели статистически значимые различия в этой подгруппе.

Выводы. Мультидисциплинарный подход к лечению KPP у больных старческого возраста позволяет добиться удовлетворительного уровня послеоперационной летальности (4,9% при прогнозируемом 13,2%) и удовлетворительных показателей общей и канцерспецифической 5-летней выживаемости. Адьювантная терапия в послеоперационном периоде значительно улучшает результаты лечения гериатрических больных KPP III стадии, однако проблема выбора объективных методов для выявления пациентов, которым она показана, не решена. В связи со сложностью лекарственных взаимодействий, с особенностями метаболизма и биологических свойств опухоли, взаимосвязью сопутствующих заболеваний организм больных старческого возраста необходимо участие мультидисциплинарного консилиума в принятии решения о каждом шаге комбинированного лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, старческий возраст, мультидисциплинарный подход, комбинированное лечение.

Results. The average Charlson score taking into account age of the patient was 7.6 ± 2.4 . Forty seven patients (39%) were classified as $ASA \geq 3$. The predicted postoperative motility (Cr-POSSUM) was 13.2%. In 106 (87%) patients colon or rectum resection with formation of primary interintestinal anastomosis and D3 lymph node dissection, at 11 (9%) — abdominal and perineal rectum extirpation is executed, 5 patients had obstructive Hartmann operation. Patients with the IV stage of CRC underwent standard volume surgery with high-grade lymph node dissection due to the high risk of obstruction or tumor bleeding. Achieved 30-day postoperative mortality was 4.9%, overall 5-year survival rate — $67.3 \pm 5.6\%$, cancer-specific survival — $70.1 \pm 4.4\%$. In group of patients with III and IV stages of CRC who received postoperative adjuvant therapy, the tendency to higher total survival was noted, however only cancer-specific survival scores had statistically significant differences in this subgroup.

Conclusions. Multidisciplinary approach to CRC treatment provides achievement of satisfactory postoperative mortality in senile patients (4.9% versus predicted 13.2%) along with satisfactory total and cancer-specific 5-year survival rate. Postoperative adjuvant therapy significantly improves treatment results for third stage CRC, however the objective indications for adjuvant therapy are yet to be established. Due to complex drug-to-drug interactions specificity of metabolism and biological tumor properties, cross-reactions of concomitant diseases in senile patients each step of combined treatment should be discussed at multidisciplinary consultation.

Key words: colorectal cancer, senile age, multidisciplinary approach, combined treatment.

Для цитирования: Царьков П. В., Маркарян Д. Р., Нековал В. М. Эффективность комбинированного лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):101-12
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-101-112

For citation: Tsarkov P.V., Markaryan D.R., Nekoval V.M. Efficacy of combined colorectal cancer treatment in senile patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):101-12 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-101-112

Введение

Колоректальный рак (KPP) в России занимает третье место в структуре заболеваемости и второе — в структуре смертности при онко-

логических заболеваниях (по данным на конец 2014 г.), при этом за последнее десятилетие отмечено увеличение заболеваемости KPP: раком ободочной кишки на 23%, раком прямой кишки на 18% [1, 2]. В течение последних 20 лет повсемест-

но более 40% заболевших КРР составляют люди старческого возраста (75 лет и более), а максимальный риск развития КРР приходится на возраст 80–89 лет [3]. Несмотря на это, больные этой категории парадоксально мало представлены в научных исследованиях, посвященных КРР, при том что они составляют большинство среди больных с запущенными формами заболевания, пациентов, нуждающихся в экстренной хирургической помощи, больных, лечение которых дает неудовлетворительные результаты [4–6]. Средний возраст участников большинства исследований, посвященных КРР, 62 года, в то время как средний возраст пациентов с КРР 71–72 года. Таким образом, выборки в этих исследованиях не являются репрезентативными и не отражают в полной мере действительную ситуацию [7]. За последние 40 лет численность лиц старческого возраста в мировой популяции удвоилась и, согласно прогнозам, в течение ближайших 25 лет увеличится еще в 2 раза. Подобная тенденция наблюдается во всех развитых странах [11].

Высокий уровень коморбидности, ограниченные функциональные резервы и физиологические особенности организма лиц старческого возраста, а также сниженная комплаентность значительно усложняют комбинированное лечение опухолевых заболеваний у таких пациентов. Если вопрос о необходимости планового хирургического лечения больных этой возрастной группы практически решен в пользу более агрессивного подхода у компенсированных и неастензированных пациентов, то решение о проведении периоперационной адъювантной терапии имеет скорее интуитивный характер, когда врачи принимают решение о назначении адъювантной терапии на основании субъективной оценки потенциальных рисков и пользы [12]. В результате рекомендованное стандартами адъювантное лечение получают не более 10–15% пациентов с КРР II–IV стадии старческого возраста [13, 14].

Как правило, имеются два основных пути ограничения полноценного планового лечения возрастных пациентов. В первом случае пациенту отказывают в радикальном *хирургическом* лечении на основании интуитивных опасений высоких периоперационных рисков при наличии объективных данных, свидетельствующих о возможности проведения такого лечения. Эти опасения связаны с недооценкой продолжительности жизни гериатрического больного, отсутствием уверенности врачей в достаточности функциональных резервов его организма и возможности компенсации хронических заболеваний. Второй вариант ограничения полноценного лечения гериатрических пациентов — отказ от адъювантного лечения [14]. По данным мировой статистики, только 11% пациентов с КРР III–IV стадии старшей возрастной группы получают необходимое адъювантное лече-

ние, причем без учета коморбидности больного [15,16]. В то же время сами пациенты, которым назначена адъювантная терапия, часто преждевременно прекращают лечение или отказываются от него [17, 18].

Еще один фактор, ограничивающий стандартное лечение КРР у престарелого пациента, — огромное разнообразие схем проведения и сроков назначения адъювантной терапии, часто не имеющее достаточного клинического обоснования. По нашему мнению, это является следствием отсутствия руководств и доказательных данных по комбинированному лечению КРР у коморбидных и возрастных пациентов. Так, в настоящее время имеются крайне противоречивые данные об эффективности и безопасности добавления оксалиплатина к стандартной адъювантной терапии на основе фторперимидинов. Результаты исследования MOSAIC (2246 пациентов в возрасте 18–75 лет) свидетельствуют о повышении общей и канцерспецифической выживаемости при добавлении оксалиплатина к 5-ФУ с лейковорином, однако при групповом анализе результатов лечения 315 пациентов в возрасте 70–75 лет не установлено преимуществ оксалиплатинсодержащей терапии перед стандартной схемой. При анализе базы данных ACCENT, включающей 7 рандомизированных исследований, касающихся адъювантной терапии (MOSAIC, NSABP, NO16968 и др.), не выявлено повышения общей и канцерспецифической выживаемости при комбинации стандартной фторперимидиновой схемы с оксалиплатином при лечении больных старческого возраста [3].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности планового комбинированного лечения гериатрических больных КРР при использовании мультидисциплинарного подхода, выявление факторов риска неблагоприятных исходов лечения больных данной возрастной группы и оценка влияния адъювантного лечения на прогноз выживаемости.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов, пролеченных по поводу первичного КРР в период с апреля 2006 по май 2014 г. в ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». В исследование были включены данные пациентов, удовлетворяющих следующим критериям включения:

- возраст 75 лет и более;
- гистологически подтвержденный первичный рак ободочной и/или прямой кишки I–IV стадий;
- проведение планового оперативного вмешательства под общей анестезией.

Критерии исключения из исследования:

- возраст 74 года и менее;

• экстренное оперативное вмешательство в качестве окончательного метода хирургического лечения;

• паллиативное оперативное вмешательство в связи с невозможностью радикального удаления первичной опухоли

Периоперационные риски радикального оперативного вмешательства и/или комбинированного лечения у всех пациентов старческого возраста оценивал мультидисциплинарный консилиум врачей: хирург, онколог, реаниматолог, анестезиолог, кардиолог, невролог, радиолог.

Влияние коморбидности на прогноз оценивали с использованием возрастзависимого индекса Charlson [19, 20], риск анестезиологического пособия — по общепринятым критериям шкалы физического статуса ASA. Из непосредственных результатов хирургического лечения оценивали: частоту развития послеоперационных осложнений (хирургических и нехирургических), послеоперационный койко-день, послеоперационную летальность. Риск развития ранних послеоперационных осложнений и прогноз послеоперационной леталь-

ности рассчитывали с помощью модифицированной британской шкалы для колоректальных операций (Cr-POSSUM) [21].

Послеоперационный мониторинг пациентов проводили в течение 5 лет после оперативного вмешательства или до момента смерти пациента. Аджьювантную терапию рекомендовали всем пациентам с КРР III стадии и пациентам с КРР II стадии, у которых, согласно результатам окончательного патоморфологического исследования, были установлены прогностические факторы риска возникновения рецидива заболевания (васкулярная и перинеуральная инвазия опухоли, ее низкая дифференцировка, расстояние от циркулярного края резекции до опухоли меньше 1 мм, распространенность опухоли T4).

Для оценки отдаленных результатов лечения были рассчитаны следующие показатели: общая выживаемость, канцерспецифическая выживаемость, индексы самостоятельной повседневной активности (ADL) и «сложной» повседневной активности (IADL).

Проведен анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений, летальности и выживаемости в подгруппах больных с разной

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Пол:		
мужчины	69	57
женщины	53	43
Основной диагноз:		
рак прямой кишки	64	52
рак ободочной кишки	48	39
первично-множественный рак	10	9
Стадия опухолевого процесса по данным окончательного гистологического исследования:		
I	14	11
II	50	41
III	36	30
IV	22	18
Распространенность первичной опухоли:		
T1	3	2
T2	12	10
T3	65	53
T4	42	35
Поражение регионарных лимфатических узлов:		
N0(0)	75	62
N1(1–3)	26	21
N2(≥4)	21	17
Осложнения опухоли:		
кишечная непроходимость	8	7
перфорация опухоли	1	0,8
Число сопутствующих заболеваний:		
0	6	5
1	12	10
2	13	11
3	31	25
4 и более	60	49

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств

Выполненные операции	Количество операций	Из них сочетанных	Количество операций
Основные операции		Дополнительные операции	
Правосторонняя гемиколэктомия	14	+ установка ЭКС ¹	2
Резекция правых отделов ободочной кишки	2	—	—
Левосторонняя гемиколэктомия	6	+ передняя резекция прямой кишки	2
		+ установка ЭКС	3
Резекция левых отделов ободочной кишки	9	+ мастэктомия	1
		+ установка ЭКС	1
Резекция поперечной ободочной кишки	3	+ сакрокольпопексия	2
Субтотальная колопроктэктомия	2	—	—
Операция по типу операции Гартмана	5	+ резекция желудка	1
		+ установка ЭКС	1
Передняя резекция прямой кишки	33	+ нефрэктомия	1
		+ установка ЭКС	4
Низкая передняя резекция прямой кишки	32	+ установка ЭКС	1
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	5	—	—
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	11	+ резекция поперечной ободочной кишки	1
Всего ...	122		16

¹ЭКС — электрокардиостимулятор.

локализацией опухоли, а также в зависимости от применения адьювантной химиотерапии.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0. Для выявления факторов риска использовали двумерный анализ. С целью установления независимых факторов риска проводили многомерный анализ тех факторов, которые оказались значимыми при двумерном анализе. Оценку общей и канцерспецифической выживаемости осуществляли по методу Каплана–Майера. Достоверными считали данные при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Согласно критериям включения и исключения, были отобраны 122 пациента старческого возраста (75 лет и более). Средний возраст пациентов составил 79 (75–95) лет. Из больных исследованной группы 64 (52%) обратились в наше отделение после отказа в хирургическом лечении в других лечебных учреждениях. Всем участникам исследования были выполнены радикальные оперативные вмешательства по поводу КРР. Основные клинично-демографические параметры пациентов исследуемой группы представлены в табл. 1.

Диагноз рака прямой кишки был установлен более чем у половины (52%) больных. Местная распространенность первичной опухоли (T4), согласно результатам послеоперационного морфологического исследования, выявлена у 42 (35%)

пациентов: у 25 пациентов с опухолью ободочной кишки и 17 больных раком прямой кишки. Заболевание III стадии, характеризующейся наличием метастатического поражения регионарных лимфатических коллекторов, диагностировано у 36 (30%) больных, IV стадии — у 22 (18%).

У подавляющего большинства (94%) пациентов на момент установки диагноза КРР были сопутствующие заболевания, причем у 91 (74%) больного — 3 и более. У 78 (64%) больных отмечалась декомпенсация одного или более сопутствующих заболеваний. Коррекция медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний потребовалась 77 (63%) больным.

Средний возрастзависимый индекс коморбидности Charlson составил $7,6 \pm 2,4$. Физикальный статус пациента ASA на дооперационном этапе у 73 (60%) больных соответствовал классу 3, а у 27 (22%) — классу 4 (выраженная декомпенсация сопутствующих заболеваний). Решение о возможности проведения радикального хирургического лечения во всех случаях принимали на мультидисциплинарном консилиуме.

Основные оперативные вмешательства представлены в табл. 2. У 9 (7,3%) пациентов наблюдалось осложненное течение опухолевого процесса, в связи с чем потребовалось выполнение двухэтапных вмешательств: у 8 больных на первом этапе была выполнена разгрузочная колостомия, у 1 пациента — установка интракишечного стента, на втором этапе произведено плановое радикаль-

Таблица 3

Основные интраоперационные данные

Показатель	Число больных		p
	абс.	%	
Длительность вмешательства, мин:			
<100	12	10	
100–180	49	40	
180–240	52	43	
>240	9	7	
Локализация опухоли: прямая кишка (сред.) ободочная кишка (сред.)	163±27,5 197±34,3		0,31
Стадия			
Интраоперационная кровопотеря, мл:			
<150	48	39	
150–300	46	38	
300–450	16	13	
>450	12	10	
Прямая кишка (сред.) Ободочная кишка (сред.)	125±44,3 113±37,2		0,09
Необходимость в гемотрансфузии Необходимость в вазопрессорах	26 50	21 41	
Длительность вмешательства, мин	Интервал 80–430	M±CO 191±69	
Стадия			
I	80–123	106±14	
II	129–230	183±21	0,26
III	122–340	204±36	0,13
IV	220–430	301±44	0,018
Интраоперационная кровопотеря, мл	70–1000	213±107	
Распространенность опухоли			
T1	70–100	80±13	
T2	100–315	250±70	0,17
T3	155–410	295±93	0,33
T4	270–1000	400±157	0,24

ное удаление опухоли. При всех вмешательствах осуществляли полноценную регионарную и парааортальную D3-лимфодиссекцию с удалением регионарных и апикальных лимфатических узлов.

Основные параметры интраоперационного периода представлены в табл. 3. В раннем послеоперационном периоде у 103 (84%) больных возникла необходимость в пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У большинства (69%) больных необходима длительность ИВЛ составила 6–8 ч, однако 11 (9%) пациентам вентиляцию проводили более 12 ч. В связи с возникновением ранних послеоперационных осложнений (нестабильность гемодинамики, сердечно-сосудистая недостаточность, развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых и др.) 3 (2,4%) больным ИВЛ выполняли более 24 ч. Длительность вмешательства была значимо больше при местно-распространенных опухолях.

Данные о характере и частоте возникновения послеоперационных осложнений представлены в табл. 4. Различные послеоперационные осложнения (как хирургические, так и нехирургические) наблюдались у 66 (54%) пациентов, их них 29 (24%) больных раком ободочной кишки и 37 (30%) – прямой. Клинически значимые угрожающие жизни хирургические осложнения возникли у 10 (8%) пациентов, из них 7 пациентов с опухолями прямой кишки, 3 – ободочной кишки. У 2 пациентов развился мезентериальный тромбоз, что привело к смерти в ближайшем послеоперационном периоде.

Кровотечения в послеоперационном периоде возникли у 2 больных: у одного – из области степлерного шва аппаратного колоректального анастомоза, у другого – из острой язвы двенадцатиперстной кишки. У 2 пациентов развилось нагноение послеоперационных ран, однако

Таблица 4

Послеоперационные осложнения

Осложнения	Число больных	
	абс.	%
Хирургические:	13	10
несостоятельность анастомоза	4	3,2
острая задержка мочи	3	2,4
мезентериальный тромбоз	2	1,6
кровотечение	2	1,6
нагноение послеоперационной раны	2	1,6
эвентерация	2	1,6
Нехирургические*:	57	47
острый инфаркт/критическая ишемия миокарда	4	3,2
сердечно-сосудистая недостаточность	29	24
пароксизмальные аритмии	12	10
почечная недостаточность	4	3,2
послеоперационный делирий	3	2,4
тромбоэмболия легочной артерии	2	1,6
полиорганная недостаточность/сепсис	1	0,8
нарушения углеводного баланса (гипо-/гипергликемия)	13	11

*Сумма отдельных послеоперационных осложнений больше общего числа больных с терапевтическими нарушениями, так как у некоторых пациентов наблюдалось несколько осложнений.

оперативного вмешательства для их ликвидации не потребовалось, но длительность койко-дня в послеоперационном периоде увеличилась: при средней продолжительности послеоперационной госпитализации $9,3 \pm 3,7$ (7–31) койко-дня длительность госпитализации пациентов с инфицированными послеоперационными ранами составила 26 дней и 31 день. Средняя продолжительность нахождения пациента в отделении реанимации была равна $2,2 \pm 1,3$ (1–9) дня.

В течение 30 дней после операции умерли 6 (4,9%) больных. Причиной смерти 2 (2,8%) больных стал тромбоз мезентериальных сосудов, 2 больных скончались от сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся на фоне острого инфаркта миокарда, и 2 больных — от полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса, причиной которого послужила несостоятельность колоректального анастомоза и илеотрансверзоанастомоза. Расчетный показатель 30-дневной послеоперационной летальности с учетом объема оперативного вмешательства по шкале St-POSSUM составил 13,2%, что значительно выше показателя фактически зарегистрированной летальности — 4,9% ($p \leq 0,05$).

При многовариантном анализе факторов риска возникновения послеоперационных осложнений установлено, что статистически значимое влияние на него оказали только два фактора: индекс коморбидности Charlson ≥ 5 ($p=0,021$) и класс ASA ≥ 3 ($p=0,047$) (табл. 5). В исследовании не

выявлено достоверных различий в частоте возникновения осложнений и послеоперационной летальности между больными раком прямой и ободочной кишки.

Прослеженность больных в течение 5 лет после вмешательства составила 94,2% (115 пациентов). Из 58 пациентов, нуждавшихся в адьювантной химиотерапии согласно современным стандартам (III–IV стадия), только 26 получили ее. К сожалению, ограничения ретроспективного исследования не позволяют детально изучить схемы проведения адьювантного лечения, но обращает на себя внимание тот факт, что химиотерапевтическое лечение получили менее половины больных, которым оно требовалось.

Общая 5-летняя выживаемость всех гериатрических пациентов составила 67,4% (рис. 1, а). При анализе подгрупп пациентов не выявлено значимых различий выживаемости пациентов с новообразованиями прямой и ободочной кишки, включая ректосигмоидный отдел, однако отмечена тенденция к более низкой выживаемости пациентов с опухолью прямой кишки (рис. 1, б). Выживаемость пациентов с КРР IV стадии составила в среднем 10,7 мес, при этом отмечена тенденция к повышению выживаемости пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение в послеоперационном периоде (рис. 3, в). Общая выживаемость пациентов с КРР III стадии (N+), которым было проведено адьювантное химиотерапевтическое лечение, оказалась выше аналогично-

Таблица 5

Факторы риска развития послеоперационных осложнений и смерти

Фактор	Достоверность влияния (p)	
	унивариантный анализ	многовариантный анализ
Ишемическая болезнь сердца	0,03	0,27
Артериальная гипертензия	0,24	—
Хронические заболевания легких	0,09	—
Сахарный диабет	<0,01	0,054
Заболевания центральной нервной системы	0,54	—
Заболевания сосудов нижних конечностей	0,33	—
Индекс Charlson ≥ 5	<0,01	0,021
ASA ≥ 3	<0,01	0,047
Опухолевый процесс III–IV стадии	0,74	—
Местно-распространенная опухоль (T4)	0,04	0,17
Осложненная опухоль	<0,01	0,04
Длительность ИВЛ 10 ч и более	0,85	—
Кровопотеря 500 мл и более	0,39	—

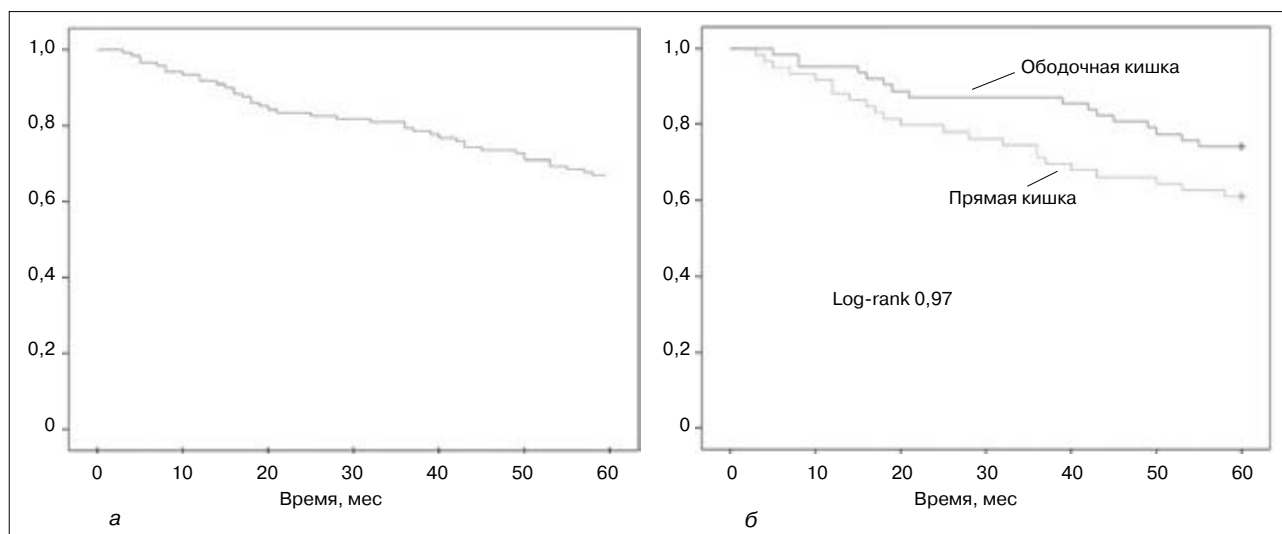


Рис. 1. Показатели общей выживаемости пациентов старческого возраста с колоректальным раком. *a* — общая 5-летняя выживаемость пациентов старческого возраста; *б* — общая 5-летняя выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли (log-rank 0,97).

Fig. 1. Total survival rate of senile colorectal cancer patients. *a* — total 5-year survival rate of senile patients; *b* — total 5-year survival rate in relation to primary tumor location (log-rank 0.97).

го показателя у пациентов, не получивших адъювантную терапию, однако, как и в случае оценки выживаемости больных в зависимости от локализации опухоли, различия не достигли уровня статистической значимости (рис. 2, а). Среди пациентов с выраженной коморбидностью, согласно предоперационному физикальному статусу ASA, отмечалась тенденция к повышению выживаемости пациентов с меньшим значением ASA, однако

и в этом случае статистической значимости различий не достигнуто (рис. 2, б).

Общая канцерспецифическая 5-летняя выживаемость гериатрических пациентов составила 70,1%. При сравнении подгрупп больных выявлено статистически значимое повышение канцерспецифической выживаемости пациентов, получивших в послеоперационном периоде химиотерапевтическое лечение (рис. 3).

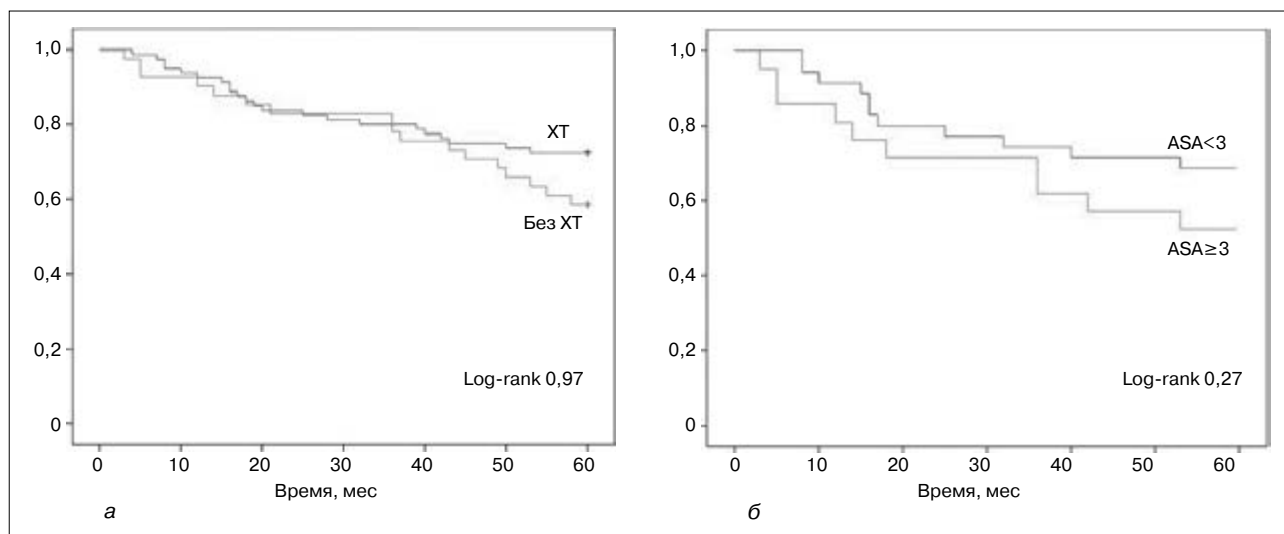


Рис. 2. Показатели общей выживаемости пациентов старческого возраста с колоректальным раком в зависимости от уровня коморбидности.

a — общая выживаемость в зависимости от адъювантной химиотерапии (ХТ) (log-rank 0.97); *б* — выживаемость всех пациентов, получивших адъювантную ХТ, в зависимости от степени коморбидности (log-rank 0.27).

Fig. 2. Total survival rate of senile patients with colorectal cancer in relation to comorbidity grade. *a* — overall survival rate according to the adjuvant chemotherapy (CT) (log-rank 0.97); *b* — total survival of all patients who received adjuvant CT according to the comorbidity grade (log-rank 0.27).

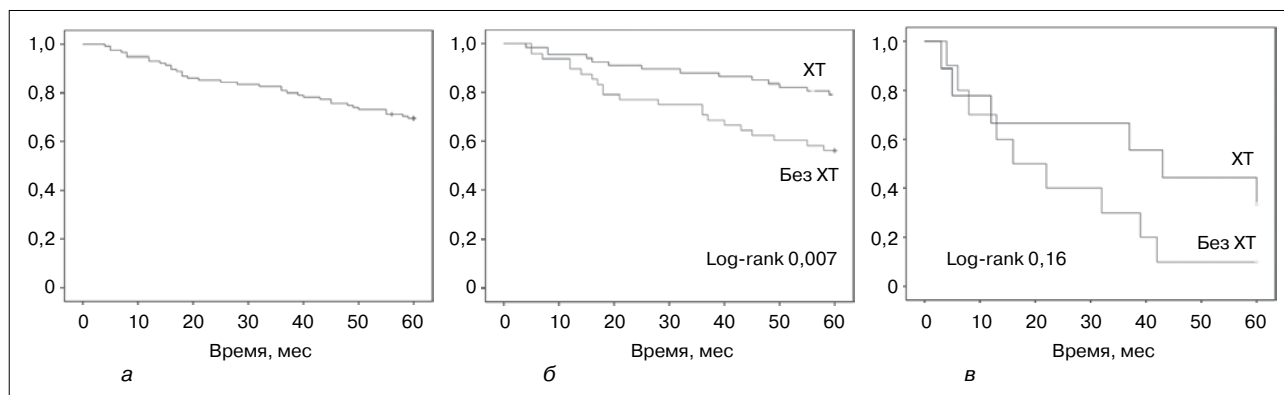


Рис. 3. Показатели общей и канцерспецифической выживаемости пациентов старческого возраста с колоректальным раком в зависимости от проведения адъювантной ХТ

a — общая канцерспецифическая 5-летняя выживаемость; *б* — канцерспецифическая 5-летняя выживаемость больных КРР II–III стадии, получивших ХТ в адъювантном режиме (log-rank 0.007); *в* — общая выживаемость пациентов с КРР IV стадии, в зависимости от получения адъювантной терапии.

Fig. 3. Total and cancer-specific survival rate senile colorectal cancer patients according to adjuvant chemotherapy. *a* — total cancer-specific 5-year survival rate; *b* — cancer-specific 5-year survival of CRC patients of the II–III stage who received adjuvant CT (log-rank 0.007); *c* — overall survival rate of the 4th stage CRC patients, according to adjuvant chemotherapy.

Обсуждение результатов исследования

Увеличение средней продолжительности жизни населения и общее старение популяции в сочетании с ростом заболеваемости КРР неизбежно ведет к увеличению числа больных пожилого и старческого возраста. По данным А. Д. Каприна и соавт. [2], в России удельный вес больных КРР среди лиц в возрасте от 55 до 59 лет составляет около 10%, а в возрасте более 75–79 лет — 14,7%.

Средний возраст заболевшего КРР в России — 71 год [22, 23].

В связи с такой медико-демографической ситуацией требуется пристальное внимание к герiatricким больным как наиболее важной в эпидемиологическом и социальном плане субпопуляции онкологических больных. Проведенное нами исследование характеризуется определенными ограничениями вследствие его ретроспективности и моноцентрового характера, разрозненности режимов адъювантного лечения, а также

из-за сложности объективной оценки токсичности химиотерапевтического лечения и отсутствия объективных данных о качестве жизни большинства пациентов. Согласно результатам анализа баз данных Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, пациенты старческого возраста составляют более 17% всех больных КРР. Относительно высокая частота выявления местно-распространенного КРР у возрастных больных в исследовании, вероятно, связана не только с низкой комплаентностью гериатрических пациентов и частыми отказами в плановом хирургическом лечении в лечебных учреждениях, но и значительной длительностью периода от первичного установления диагноза до обращения в специализированные учреждения

Показатели летальности и частоты возникновения хирургических послеоперационных осложнений в проведенном нами исследовании сравнимы с аналогичными показателями, полученными в подобных исследованиях, проведенных в России и за рубежом, а по некоторым ключевым позициям превосходят их [24, 25].

Необходимые условия для успешного хирургического лечения этой категории пациентов — всестороннее обследование мультидисциплинарным консилиумом врачей на амбулаторном этапе, использование валидированных шкал, с помощью которых на основании важных прогностических факторов, включая возраст, тяжесть заболевания и коморбидность, с высокой достоверностью можно прогнозировать вероятность развития послеоперационных осложнений.

Относительно низкий показатель послеоперационной летальности среди пациентов, включенных в исследование (4,9% по сравнению с расчетным показателем — 13,2%), свидетельствует о том, что большинство пациентов старческого возраста, вопреки распространенному мнению, «устойчивы» к обширным оперативным вмешательствам независимо от стадии опухолевого процесса. При оптимальном периоперационном контроле большая часть пациентов, у которых возникли осложнения, благополучно достигают выписки.

Стоит отметить, что при лечении пациентов старческого возраста, нуждающихся в радикальной резекции толстой или прямой кишки, у которых периоперационный риск расценивают как умеренный (ASA < 3, индекс Charlson < 5), приоритетной задачей должно быть максимальное сокращение сроков предоперационного обследования и подготовки к вмешательству во избежание развития острых хирургических осложнений опухолевого процесса (кишечная непроходимость, кровотечение и др.). Удовлетворительный уровень общей выживаемости и низкий показатель послеоперационной летальности в проведенном нами исследовании демонстрируют целесообраз-

ность выполнения радикальных вмешательств пациентам старческого возраста [12]. Основной задачей хирурга, по нашему мнению, является не решение вопроса «оперировать или нет», а поиск путей снижения частоты возникновения периоперационных осложнений.

Результаты анализа работ, опубликованных в последнее десятилетие, свидетельствуют о все большем единодушии авторов относительно возможности выполнения плановых онкологических вмешательств пациентам старческого возраста. Однако так ли все «хорошо» обстоит с комбинированной терапией злокачественных опухолей ободочной и прямой кишки?

Известно, что одним из факторов, ограничивающих применение полноценной комбинированной терапии при лечении пациентов с КРР старческого возраста, является широко распространенная точка зрения о низких показателях не столько безрецидивной, сколько общей выживаемости в этой популяции [26]. Прежде всего это связано с высоким риском смерти от интеркуррентных кардиореспираторных заболеваний, астенизацией старческого организма и высокой токсичностью адъювантной терапии. Основной и наиболее сложной задачей мультидисциплинарного консилиума врачей является выбор «золотой середины» среди возрастных больных — между астенизированными больными, неспособными перенести необходимую лечебную агрессию, со стремительно уменьшающимися функциональными резервами, выраженной коморбидностью и больными без тяжелых сопутствующих заболеваний, не зависящих от окружающих, ведущих активный образ жизни, при лечении которых не возникает сомнений в возможности проведения полноценной комбинированной терапии КРР. Именно у таких пациентов можно с успехом улучшить прогноз, применив весь спектр комбинированной терапии КРР II–IV стадии.

Несмотря на увеличение числа сообщений об удовлетворительной переносимости адъювантной терапии и улучшении показателей безрецидивной выживаемости, ее назначают не более чем 20–45% больным КРР II–III стадии [3], что связано с субъективной оценкой состояния пациентов и отсутствием доказательств целесообразности применения адъювантной терапии при лечении пациентов старческого возраста. При сравнении пациентов с КРР III стадии, получивших полноценное комбинированное лечение, с больными, которым было выполнено только оперативное вмешательство, у первых отмечены значимо более высокие показатели безрецидивной выживаемости.

Возможным способом решения проблемы более высокой токсичности химиотерапевтических агентов у пациентов преклонного возраста является снижение дозы препаратов и/или уменьше-

ние длительности адьювантной терапии, а также исследование новых химиотерапевтических агентов, в связи с чем требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

Также остается открытым вопрос о необходимости проведения адьювантной терапии при лечении пациентов КРР II стадии, у которых имеются биологические факторы риска: периневральная и периваскулярная инвазия опухоли, низкая дифференцировка ее, ее местная распространенность и т.д.

Заключение

Хирургическое лечение колоректального рака у пациентов старческого возраста может быть выполнено в радикальном объеме, что позволяет достичь удовлетворительных показателей частоты возникновения периоперационных осложнений, летальности и общей выживаемости. Пациентам данной возрастной группы не должно быть отказано в радикальном хирургическом лечении на основании стереотипной переоценки степени хирургического риска. Основываясь на результатах анализа полученных данных, мы пришли к заключению, что выполнение радикальных операций по поводу колоректального рака у гериатрических больных с удовлетворительными результатами возможно при строгом соблюдении мультидисциплинарного этапного протокола периоперационного ведения. Крайне важен скрупулезный отбор пациентов старшей возрастной группы, которые способны

перенести комбинированное лечение в необходимом объеме, включая адьювантную терапию.

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют тенденцию к увеличению выживаемости менее коморбидных больных при проведении послеоперационной адьювантной терапии. Разработка индивидуализированных объективных инструментов оценки переносимости адьювантной терапии и прогноза относительно ее результатов является первостепенной задачей гериатрической онкологии, однако отсутствие достоверных и надежных шкал для проведения такой оценки не является основанием для отказа от стандартного лечения в связи с преклонным возрастом. Необходимо учитывать не только «обезличенную» общую выживаемость, но и качество жизни гериатрического пациента, оценка которого часто крайне затруднена по ряду объективных причин.

Внимание команды врачей не должно фокусироваться только на констатации факта избавления пациента от болезни. По нашему мнению, в первую очередь необходимо ответить на вопрос, сможем ли мы после комбинированного лечения обеспечить пациенту достойное качество жизни, которое удовлетворяло бы его самого, и обеспечить независимость от окружающих. Для оценки возможности применения адьювантной терапии при лечении пациентов старческого возраста требуется проведение исследований, направленных на разработку новых схем химиотерапевтического лечения и режимов дозирования препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России. Редакционно-издательский совет МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015. 236 с. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* The state of oncological aid to the Russian population. Publishing council of Gertsen Moscow oncological research institute, Ministry of healthcare of the Russian Federation; 2015. 236 p.]
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Редакционно-издательский совет МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015. 250 с. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2013: morbidity and mortality. Publishing council of Gertsen Moscow oncological research institute; 2015. 250 p.]
3. *McCleary N.J., Dotan E., Browner I.* Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(24):2570-80.
4. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006; 17(3):226 с. [*Davydov M.I., Aksel E.M.* Malignant neoplasms: statistical data for Russia and the CIS countries in 2004. Russian Academy of Medical Sciences Blokhin Cancer Research Center bulletin 2006; 17(3): 226 p.]
5. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3):230 с. [*Davydov M.I., Aksel E.M.* Malignant neoplasms: statistical data for Russia and the CIS countries in 2007. Russian Academy of Medical Sciences Blokhin Cancer Research Center bulletin 2009; 20(3):230 p.]
6. *Scher K.S., Hurria A.* Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012; 30(17):2036-8.
7. *Sorbye H., Cvancarova M., Qvortrup C., Pfeiffer P.* et al. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2354-60.
8. *Sanoff H.K., Goldberg R.M.* Colorectal cancer treatment in older patients. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1(6):248-53.
9. *Van den Broek C.B.* et al. The survival gap between middle-aged and elderly colon cancer patients. Time trends in treatment and survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(10):904-12.

10. Dekker J. W., van den Broek C. B., Bastiaannet E., van den Geest L. G. et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6):1533-9.
11. Thiels C. A., Bergquist J. R., Meyers A. J., Johnson C. L. et al. Outcomes with multimodal therapy for elderly patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2016; 103(2):106-14.
12. Tsarkov P. V., Nikoda V. V., Stamov V. I., Markar'ian D. R. et al. The efficacy of the multidisciplinary approach in colorectal cancer surgery in elderly patients. *Khirurgia* 2012; 2:4-13.
13. Van Steenberghe L. N., Elferink M. A., Krijnen P., Lemmens V. E. et al. Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006. *Ann Oncol* 2010; 21(11):2206-12.
14. Braendegaard Winther S., Baatrup G., Pfeiffer P., Qvortrup C. et al. Trends in colorectal cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012. *Acta Oncol* 2016; 55(1):29-39.
15. Quipourt V. et al. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(4):694-8.
16. Kahn K. L., Adams J. L., Weeks J. C., Chrischilles E. A. et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1037-45.
17. Abrams T. A., Brightly R., Mao J., Kirkner G. et al. Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(24):3255-62.
18. Dobie S. A., Laura-Mae Baldwin, Jason A. Dominitz. Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):610-9.
19. Дзюмпиев М. О. Хирургическое лечение осложненного колоректального рака у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 2007 [Dmitriyev M. O. Surgical treatment of the complicated colorectal cancer in elderly and senile patients: MD degree thesis, author's abstract. Vladivostok; 2007].
20. Карпенко В. В. Возможности хирургического метода в медицинской реабилитации пожилых больных при осложненном раке толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2007. [Karpenko V. V. Surgical options in medical rehabilitation of elderly patients with complicated colorectal cancer: MD degree thesis, author's abstract. Rostov-on-Don; 2007].
21. Engstrom P. F. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(8):778-831.
22. Audisio R. A., Ramesh H. S., Gennari R., van Leeuwen B. L. et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 156-63.
23. Papamichael D., Audisio R., Horiot J. C., Glimelius B. et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20(1):5-16.
24. Bromage S. J., Cunliffe W. J. Validation of the CR-POSSUM risk-adjusted scoring system for major colorectal cancer surgery in a single center. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(2):192-6.
25. Horzic M., Kopljar M., Cupurdija K., Bielen D. V. et al. Comparison of P-POSSUM and Cr-POSSUM scores in patients undergoing colorectal cancer resection. *Arch Surg* 2007; 142(11):1043-8.
26. Audisio R. A. Tailoring surgery to elderly patients with cancer. *Br J Surg* 2016; 103(2):10-1.