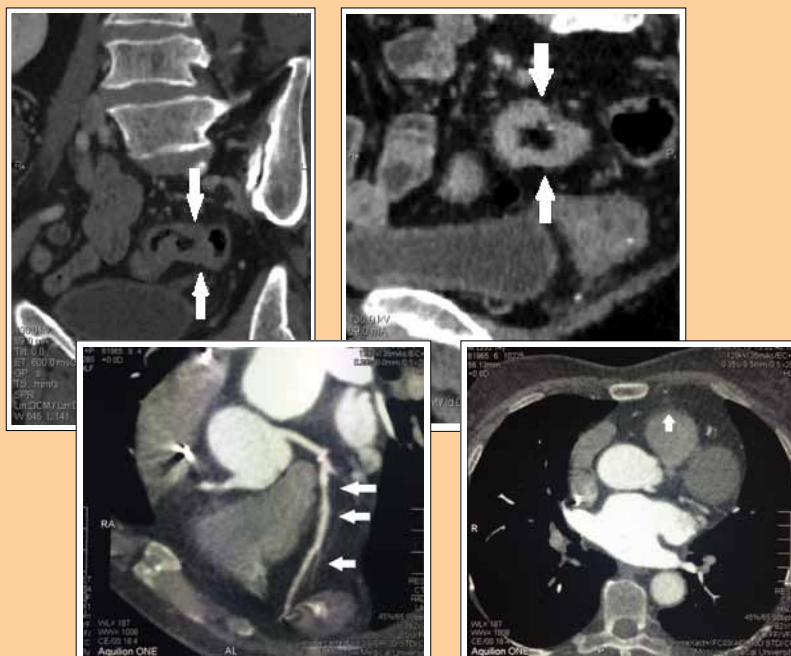




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Томограммы пациентки с инфарктом миокарда и опухолью
сигмовидной ободочной кишки. Пояснения на С. 81–90

Computer tomography scans of the patient with myocardial infarction
and sigmoid colon neoplasm. See pp.81-90

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

Блюм 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

Логин 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

Полужтова 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. Vladimirovsky

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. Yevdokimov

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

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

Mamayev 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

Лекции и обзоры

<i>И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, М.П. Щегланова</i> Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга	4
<i>А.А. Шептулин, В.О. Кайбышева</i> Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра)	13

Оригинальные исследования

<i>С.Ю. Ермак, С.А. Ляликов, М.Г. Зубрицкий</i> Морфологические особенности хронических вирусассоциированных гастритов и дуоденитов	19
---	----

Гепатология

<i>А.О. Буеверов</i> Серонегативный аутоиммунный гепатит	27
<i>В.Т. Ивашкин, И.Г. Бакулин, П.О. Богомолов, М.В. Мацевич, Н.И. Гейвандова, П.В. Корой, С.В. Недогода, О.А. Саблин, Л.Г. Ленская, Е.В. Белобородова, А.А. Багрецова, Р.А. Абдулхаков, М.Ф. Осипенко, И.В. Осипова, Д.А. Почепцов, Е.В. Чумачек, О.М. Хромцова, Е.В. Кузьмичева</i> Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при неалкогольной жировой болезни печени	34
<i>А.А. Дрига, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> Влияние инфекции <i>Clostridium difficile</i> на клиническое течение цирроза печени	44

Клинические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин, С.А. Алексеенко, Е.В. Белобородова, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, А.С. Трухманов, И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин</i> Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы	54
--	----

Клинический разбор

<i>О.Ю. Киселева, Д.С. Гацולהва, Н.П. Балахонова, А.А. Крутова, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин</i> Между Сциллой и Харибдой	81
---	----

Новости колопроктологии

<i>С.В. Чернышов, О.А. Майновская, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков</i> Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки	91
<i>П.В. Царьков, И.А. Тулина, П.Б. Цугуля, В.С. Кочетков, С.В. Хмелик</i> Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования	102

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин</i> Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности	111
--	-----

Lectures and reviews

- I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy, M.P. Scheglanova*
 Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy 4
- A.A. Sheptulin, V.O. Kaybysheva*
 Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome
 (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria) 13

Original investigation

- S.Yu. Yermak, S.A. Lyalikov, M.G. Zubritsky*
 Morphological features of chronic virus-associated gastritis and duodenitis 19

Hepatology

- A.O. Buyeverov*
 Seronegative autoimmune hepatitis 27
- V.T. Ivashkin, I.G. Bakulin, P.O. Bogomolov, M.V. Matsiyevich, N.I. Geyvandova, P.V. Koroy, S.V. Nedogoda, O.A. Sablin, L.G. Lenskaya, Ye.V. Beloborodova, A.A. Bagretsova, R.A. Abdulkhakov, M.F. Osipenko, I.V. Osipova, D. A. Pocheptsov, Ye.V. Chumachek, O.M. Khromtsova, Ye.V. Kuzmicheva*
 Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12) 34
- A.A. Driga, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin*
 The effect of *Clostridium difficile* infection on the course of liver cirrhosis 44

Clinical guidelines

- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.V. Okhlobystin, S.A. Alekseyenko, Ye.V. Beloborodova, Yu.A. Kucheryavy, T.L. Lapina, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov, M. V. Chikunova, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin*
 Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association 54

Clinical analysis

- O.Yu. Kiseleva, D.S. Gatsolayeva, N.P. Balakhonova, A.A. Krutova, M.R. Skhirtladze, V.T. Ivashkin*
 On the horns of dilemma 81

News of coloproctology

- S.V. Chernyshov, O.A. Maynovskaya, Yu.A. Shelygin, Ye.G. Rybakov*
 Organ-preserving treatment of early rectal cancer 91
- P.V. Tsarkov, I.A. Tulina, P.B. Tsugulya, V.S. Kochetkov, S.V. Khmelik*
 Post-resection choice of preventive intestinal stoma formation method: prospective multicenter randomized clinical trial protocol 102

National college of gastroenterologists, hepatologists

- Yu.B. Uspenskaya, A.A. Sheptulin*
 Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of gallstone disease at pregnancy 111

Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, М.П. Щегланова

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

Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy, M.P. Scheglanova

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, Russian Federation

Цель обзора. Отразить современные представления об эпидемиологической структуре и факторах риска аденокарциномы пищевода (АКП), проанализировать современные стратегии скрининга.

Основные положения. АКП характеризуется стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, а также высоким уровнем смертности. Как правило, АКП диагностируется достаточно поздно, на 3–4-й стадиях, что в значительной мере объясняет высокую смертность, так как возможности лечения на данных стадиях весьма ограничены. Основным доказанным фактором риска АКП является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). АКП развивается обычно только как осложнение при пищеводе Баррета (ПБ), который служит следствием хронической ГЭРБ. Значимыми факторами риска АКП считаются мужской пол, европеоидная раса, ожирение и метаболический синдром, табакокурение, а также ряд генетических маркеров. Главной целью скрининговых программ АКП является ранняя диагностика заболевания, позволяющая обеспечить улучшение показателей выживаемости пациентов.

Aim of review. To present the modern concepts on epidemiological pattern and risk factors of esophageal adenocarcinoma (EAC) and analyze the modern screening approach.

Summary. In developed countries EAC is characterized by rapid increase of morbidity, as well as by high mortality level. As a rule, EAC is diagnosed at the late stage: diagnosis is often made at the 3rd or 4th stage of the tumor that is a major contributing factor for high mortality as treatment options at these stages are significantly limited. The basic established risk factor for EAC is the gastroesophageal reflux disease (GERD). EAC develops usually as a complication of the Barret's esophagus (BE) being a consequence of the long-standing GERD. Male gender, Caucasian race, obesity and metabolic syndrome, tobacco smoking, and series of genetic markers are considered to be significant EAC risk factors. A main goal of EAC screening programs is the early diagnosis that allows to improve patient survival.

Conclusion. Only GERD patients develop EAC, with the highest risk in males, Caucasians, smokers, overweight patients and those with uncontrolled symptoms. Timely

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик 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, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Andreyev Dmitry N. — assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: dna-mit8@mail.ru.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Щегланова Мария Петровна — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Поступила: 10.11.2016/Received: 10.11.2016

Закключение. АКП развивается только у пациентов, страдающих ГЭРБ, с наибольшим риском у мужчин-европеоидов, курильщиков, лиц с избыточной массой тела и неконтролируемой симптоматикой. Своевременная диагностика ГЭРБ, ее эффективная терапия и динамическое наблюдение за больными с ПБ может предупредить развитие АКП.

Ключевые слова: аденокарцинома пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, скрининг.

diagnosis of GERD, its effective treatment and follow-up of BE cases can prevent EAC development.

Key words: esophagus adenocarcinoma, gastroesophageal reflux disease, Barret's esophagus, screening diagnostics.

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):4-12. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12

For citation: Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):4-12.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12

Аденокарцинома пищевода (АКП) представляет собой злокачественное новообразование, которое развивается из метапластически измененных желез или эпителиоцитов пищевода, с преимущественной локализацией в дистальном отделе органа [1]. На первых стадиях неопластического прогрессирования заболевание часто носит асимптоматичный характер, что во многом затрудняет раннюю диагностику [2]. Лишь у 25% пациентов удается выявить АКП на ранних этапах проявления заболевания [3]. Как правило, АКП диагностируется достаточно поздно, на 3–4 стадиях, что в значительной степени объясняет высокий уровень смертности, так как возможности современного лечения на данных стадиях весьма ограничены [2, 4]. Пятилетняя выживаемость при АКП составляет лишь 18%, а средняя продолжительность жизни — менее года [5].

Эпидемиология

Заболеваемость АКП существенно выросла за последние 40 лет, приблизительно на 600% с 1970-го года [2]. Причины такой стремительной динамики не вполне понятны. Многие исследователи предполагают, что, по крайней мере, частично указанная тенденция может быть объяснена эпидемией ожирения, а также ростом распространенности *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) в популяции [2, 4, 6].

До 1960-х годов АКП в США считалась чрезвычайно редким гистологическим типом рака пищевода, однако уже к 1990-м годам она стала преобладающим видом онкологии данной локализации в этой стране, опережая плоскоклеточную карциному [7–9]. Согласно статистике, в 2014 г. в США насчитывалось приблизительно 18 170 случаев рака пищевода, среди которых 59,9% составляла АКП [2]. Похожее положение наблюдается также в странах Западной и Северной Европы, в Австралии [10–12]. АКП наиболее рас-

пространена в промышленно развитых государствах с преобладанием европейской расы среди населения; почти 50% всех случаев приходится на Северо-Западную Европу и Северную Америку (рис. 1) [13]. Самые высокие показатели регистрируются в Соединенном Королевстве, Ирландии, Франции и Нидерландах, что свидетельствует о наличии предрасположенности у жителей северных регионов Европы [10]. При этом рост частоты АКП в развитых странах идет параллельно росту летальности (рис. 2) [3]. Тем не менее, стоит отметить, что плоскоклеточная карцинома остается преобладающей формой неоплазии пищевода во всем мире, особенно в странах Африки, Азии и Восточной Европы [6].

Факторы риска

ГЭРБ и пищевод Баррета (ПБ). Основным доказанным фактором риска АКП является ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, отличающееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [14]. Распространенность ГЭРБ в западной популяции варьирует от 10 до 20% с перманентной тенденцией к росту [15].

Впервые связь АКП и ГЭРБ была обнаружена в 1995 г., когда W. Y. Chow и соавт. установили связь АКП и аденокарциномы кардии с документально подтвержденной ранее ГЭРБ (скорректированное отношение шансов [ОШ] = 2,1; 95%, *доверительный интервал* [ДИ] = 1,2–3,6) [16]. Эти данные впоследствии были верифицированы в крупном популяционном исследовании типа случай—контроль, продемонстрировавшем, что риск возникновения АКП был приблизительно в 8 раз выше у пациентов с ГЭРБ по сравнению с больными без признаков гастроэзофа-



Рис. 1. Заболеваемость АКП в мире [13]

Fig. 1. Worldwide EAC morbidity [13]

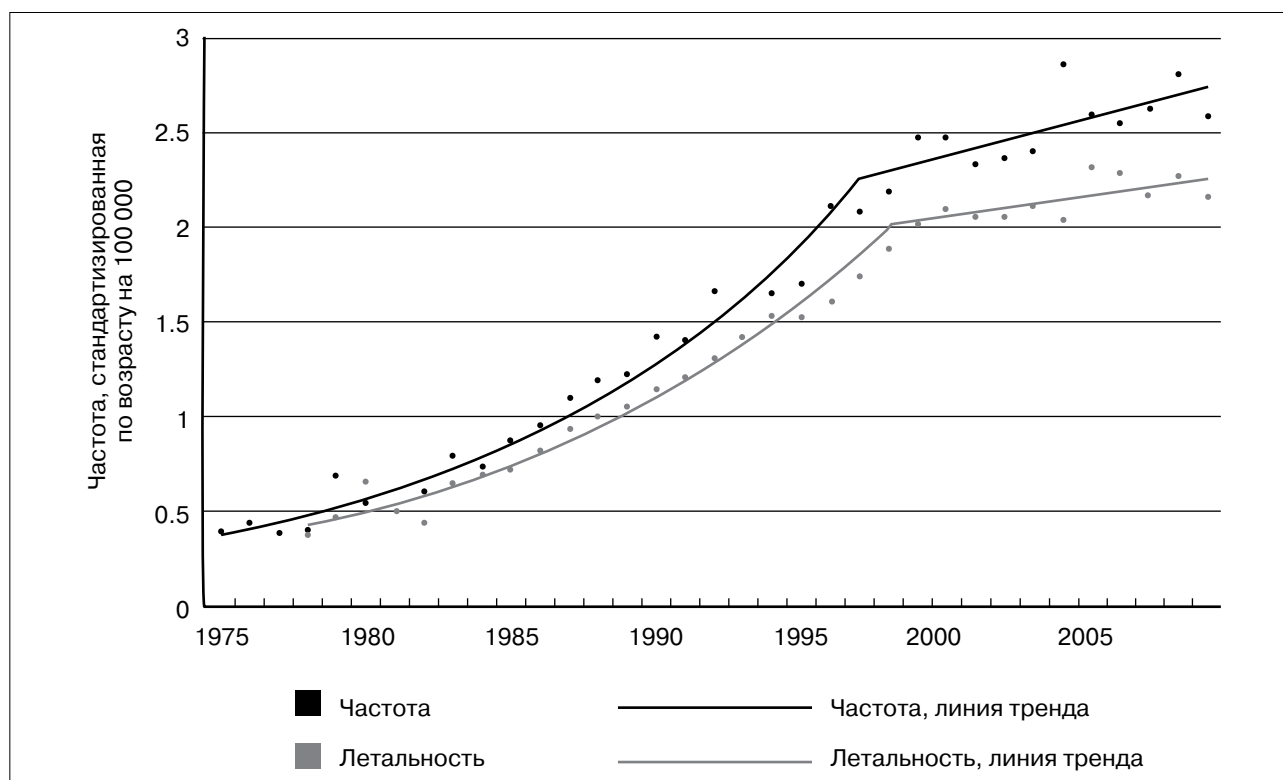


Рис. 2. Динамика частоты возникновения АКП и показатели летальности среди больных [3]

Fig. 2. Dynamics of EAC incidence rate and mortality rate in patients [3]

геального рефлюкса. При этом наивысшим он был у лиц с тяжелой и рецидивирующей ГЭРБ (ОШ 43,5) [17]. Мета-анализ популяционных исследований, проведенных к 2010 г., показал, что при еженедельном наличии симптомов ГЭРБ опасность развития АКП увеличивается примерно в 5 раз [18]. Больные с длительным анамнезом, ночными эпизодами рефлюкса или частыми

симптомами заболевания имеют наибольший риск. Однако тяжесть симптомов не всегда коррелирует со степенью опасности возникновения АКП [19].

Считается, что у предрасположенных лиц ГЭРБ может привести к эрозивному эзофагиту, а затем к формированию кишечной метаплазии (пищевод Баррета) в результате нарушения процессов физиологической регенерации слизистой оболочки

пищевода [1, 20]. АКП развивается обычно только как осложнение при ПБ, который является следствием хронической ГЭРБ [1, 4]. У пациентов с ПБ риск развития АКП в 30–125 раз выше, чем в общей популяции [21]. Тем не менее, динамика прогрессирования ПБ в АКП невысока и составляет от 0,12 до 0,60% в год [22–24].

Хотя ГЭРБ, несомненно, играет важную роль в развитии АКП, в большинстве случаев у таких пациентов никогда не развивается этой неоплазии [25]. Систематический обзор популяционных исследований показал, что многие пациенты с АКП отрицают какие-либо предшествующие симптомы ГЭРБ [26]. Вполне возможно, что хронический рефлюкс желудочного содержимого в пищевод может способствовать развитию АКП, не сопровождаясь выраженной симптоматикой до момента диагностирования этого злокачественного состояния.

Мужской пол — один из наиболее значительных факторов риска возникновения АКП. У мужчин этот риск приблизительно в 6 раз выше, чем у женщин [3]. Циркулирующие уровни свободного тестостерона и свободного дигидротестостерона у них тесно ассоциированы с риском развития ПБ (скорректированное ОШ 5,36; 95% ДИ 2,21–13,0 и ОШ 4,25; 95% ДИ 1,87–9,66 соответственно) [27]. У женщин, кормящих новорожденных детей грудью, установлена обратная связь с риском возникновения АКП, что свидетельствует о потенциальном гормональном влиянии [28].

Европеоидная раса. Региональные различия в заболеваемости АКП демонстрируют, что раса является существенным фактором риска развития АКП. В Великобритании заболеваемость АКП среди азиатов и африканцев значительно ниже, чем среди лиц европеоидной расы [29]. В США лица азиатского происхождения и афроамериканцы намного реже страдают АКП [30]. Причины данных расовых различий не совсем ясны. Отчасти это может быть опосредовано генетическими особенностями [2]. Помимо этого, было показано, что, хотя симптомы ГЭРБ одинаково распространены среди различных рас, эрозивный эзофагит — необходимый компонент повреждения для начала развития ПБ и АКП — чаще встречается у европеоидной расы [31].

Табакокурение и алкоголь. Табакокурение относится к факторам риска развития как плоскоклеточной карциномы пищевода, так и АКП [32]. Курение увеличивает риск АКП в 2,18 раза (95% ДИ 1,84–2,58) [29]. Употребление алкоголя также считается одним из факторов риска развития плоскоклеточного рака пищевода, но влияние этого фактора для АКП не доказано [33]. Более того, сегодня выявлена умеренная обратная связь между потреблением алкоголя и риском АКП [30].

Ожирение и метаболический синдром. Ожирение достоверно является фактором риска

формирования АКП. У пациентов с ИМТ 30–34,9 кг/м² он в 2,39 раза выше, чем у людей с ИМТ менее 25 кг/м² и соответственно еще выше для лиц с более высоким показателем ИМТ [34]. Абдоминальное ожирение, вне зависимости от ИМТ, ассоциировано с повышенным риском возникновения ПБ и АКП (общее ОШ 2,51; 95% ДИ 1,54–4,06) [35].

Ожирение повышает внутрибрюшное давление, способствуя образованию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что определяет повышенный риск ГЭРБ [36, 37]. Важно отметить, что абдоминальное ожирение часто ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые представляют общеизвестные факторы риска различных неоплазий человека [6]. Помимо этого, абдоминальное ожирение тесно связано с изменениями уровня циркулирующих цитокинов и пептидов (IL-1 β , IL-8, IL-10, лептин, адипонектин), которые ассоциированы с риском формирования ПБ и АКП [38].

Метаболический синдром также ассоциирован с риском развития ПБ и АКП, хотя подобная тенденция не наблюдается у лиц с сахарным диабетом [39–41]. В частности, согласно мета-анализу 2016 г., метаболический синдром повышает риск развития ПБ (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,03–1,47; $p=0,024$) [41]. Одним из важнейших компонентов метаболического синдрома являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. К настоящему времени было показано, что *инсулиноподобный фактор роста* (ИФР) и сигнальные пути, ассоциированные с ним, в большей мере влияют на развитие АКП, чем фактор гиперинсулинемии. Уровень циркулирующего ИФР-связывающего белка 3 имеет обратную ассоциацию с наличием ПБ [42]. Полиморфизмы гена, кодирующего ИФР-1, связаны с ПБ [43], а гена, кодирующего рецептор к ИФР-1, влияют на риск развития ПБ и АКП у пациентов с ожирением [44].

В нескольких исследованиях у лиц с ожирением была продемонстрирована связь между уровнями лептина в крови и ПБ, а также прогрессированием этого предракового состояния в АКП [45–47]. ПБ и его переход в АКП также ассоциирован со сниженными уровнями адипонектина, что было показано в ряде работ [38, 46, 47]. По всей видимости, эти метаболические нарушения, связанные с ожирением, в синергизме с ГЭРБ оказывают влияние на риск развития ПБ и АКП.

Генетические факторы. Три полногеномных ассоциативных исследования выявили ассоциацию риска ПБ и АКП с локусами генов: *CRTC1*, *BARX1*, *FOXF1*, *FOXP1* и *TBX5* [48–50]. Ген *CRTC1* кодирует коактиватор транскрипции, который регулирует инвазивную активность клеток АКП. Ген *BARX1* кодирует транскрипционный фактор, задействованный в дифференцировке клеток пищевода. Локусы *TBX5*, *FOXF1*

и *FOXP1* кодируют факторы, регулирующие развитие пищевода. Мета-анализ полногеномных ассоциативных исследований, выполненный в 2016 г., впервые продемонстрировал повторяющиеся изменения в локусах *HTR3C* и *ABCC5*, характерных индивидуально для АКП, но не для ПБ, функциональное значение которых еще предстоит уточнить. Различия в этих или других аллелях у представителей разных рас может объяснить повышенный риск АКП среди населения североамериканских стран, а также представителей европеоидной расы [51].

Факторы протекции

Принимая во внимание связь ожирения с АКП, можно предположить, что физическая активность и пищевое поведение также влияют на риск развития АКП, редуцируя его. Физическая активность оказывает слабовыраженное обратное действие на такой риск с особенно выраженным эффектом у лиц с более интенсивным циклом нагрузки (суммарное ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94) [52]. Употребление пищевых волокон снижает риск развития АКП (суммарное ОШ 0,66; 95% ДИ 0,44–0,98), хотя отмечается гетерогенность результатов в различных исследованиях [53]. Прием антиоксидантов (витамины А, С и Е) также потенциально уменьшает опасность формирования АКП [54].

Имеются сведения, что инфекция *Helicobacter pylori* оказывает протективное влияние на риск АКП. Действительно, ассоциация между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ является поводом для дискуссий уже в течение многих лет. В соответствии с существующей догмой эрадикация *H. pylori* приводит к увеличению продукции соляной кислоты в желудке, что, в свою очередь, может вызывать обострение ГЭРБ и повышенный риск развития ПБ и АКП [55, 56]. Согласно эпидемиологическим данным, снижение распространенности инфекции *H. pylori* идет параллельно увеличению частоты аденокарциномы пищевода [56]. В целом на популяционном уровне между *H. pylori* и ГЭРБ имеется отрицательная связь, наиболее выраженная для CagA-положительных штаммов *H. pylori* [57]. Так, обзор 26 исследований показал, что инфекция *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ выявляется в 39% случаев по сравнению с 50% в группе контроля [58]. Аналогично частота осложнений ГЭРБ (ПБ и АКП) ниже в группе инфицированных лиц [59]. Мета-анализ F.J. Хие и соавт. подтвердил обратную корреляцию между *H. pylori* и АКП в восточной и западной популяциях (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,51–0,68) [60].

Применение ряда медикаментозных средств ассоциировано со снижением риска развития АКП. В крупном мета-анализе было выявлено, что использование ингибиторов протонной помпы

у пациентов с ПБ снижает риск озлокачествления на 71%, однако результаты включенных исследований носят гетерогенный характер [61]. Применение аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) также способствует уменьшению риска возникновения АКП, в частности при их ежедневном использовании в течение длительного срока [62]. Тем не менее, регулярный прием НПВП не оказывает достоверного влияния на риск развития ПБ у пациентов с ГЭРБ [63]. В качестве хемопревенции также была показана эффективность ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы или статинов. Мета-анализ 2013 г. продемонстрировал, что прием статинов связан со снижением риска АКП (скорректированное ОШ 0,72; 95% ДИ 0,60–0,86) [64]. Более того, недавний обзор исследований типа случай–контроль выявил, что регулярное применение статинов ассоциировано с регрессией риска ПБ (скорректированное ОШ 0,62; 95% ДИ 0,37–0,93) [65].

Стратегия скрининга

Главной целью скрининговых программ АКП является ранняя диагностика заболевания, позволяющая обеспечить улучшение показателей выживаемости больных. Достижение этой цели возможно только при своевременной диагностике ГЭРБ, дискриминации групп высокого риска ПБ, при регулярном эндоскопическом и морфологическом мониторинге уровня дисплазии ткани у пациентов с ПБ [2, 6, 66].

Согласно современным рекомендациям, «золотым стандартом» эндоскопической диагностики ПБ является эзофагогастродуоденоскопия с множественной 4-квадрантной биопсией измененной слизистой оболочки пищевода с интервалом в 2 см [67]. Для оптимизации процесса эндоскопического скрининга целесообразно применение эндоскопических методик с высоким разрешением (до 1 млн пикселей) в комбинации с узкоспектральной эндоскопией NBI [6]. В программы скрининга должны включаться пациенты с множественными факторами риска АКП, включая хроническое течение ГЭРБ, возраст старше 50 лет, мужской пол, европеоидную расу, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышенный ИМТ, абдоминальное ожирение, табакокурение [68–70, 73].

Если при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки дисплазии низкой степени, то необходимо повторное (в течение первых 6 месяцев) комплексное эндоскопическое исследование с прицельной или 4-квадрантной биопсией с промежутком по длине сегмента ПБ в 1 см и подтверждением независимым экспертом-патологом, последующее динамическое наблюдение с ежегодными эндоскопическими и морфологи-

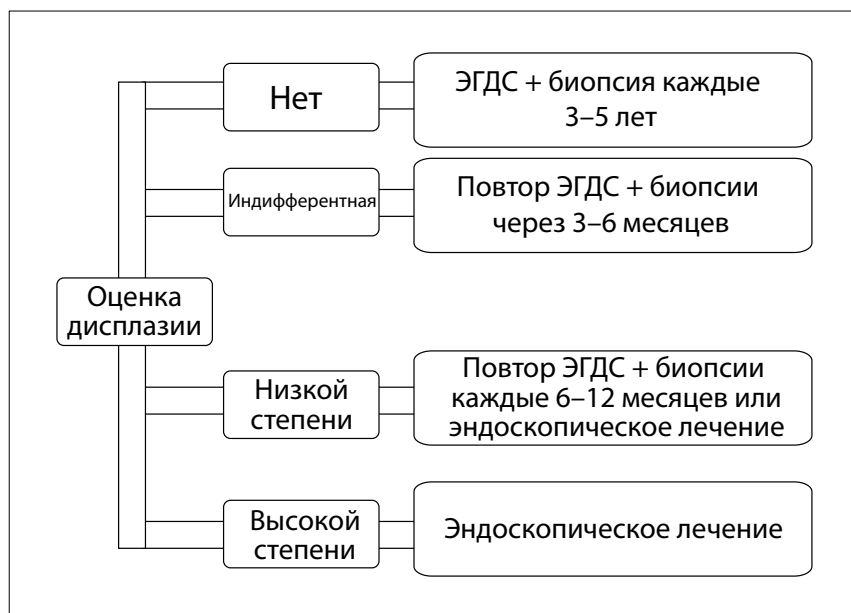


Рис. 3. Тактика скрининга ПБ

Fig. 3. Approach to screening diagnostics for BE

ческими исследованиями (с интервалом 1–2 раза в год) [71, 72]. В случае выявления дисплазии высокой степени обязательно повторное (в течение первых 3 месяцев) комплексное эндоскопиче-

ское исследование с прицельной биопсией. Полученные биоптаты должны быть исследованы двумя опытными морфологами. При подтверждении диагноза дисплазии высокой степени или рака *in situ* следует направить больного в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего уточнения тактики лечения (рис. 3) [71, 72].

Заключение

АКП характеризуется стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, а также высоким уровнем смертности. Данная злокачественная опухоль формируется только у пациентов, страдающих ГЭРБ, с наибольшим риском возникновения у мужчин-европеоидов, курильщиков, лиц с избыточной массой тела и неконтролируемой симптоматикой. Своевременная диагностика ГЭРБ, ее эффективная терапия и динамическое наблюдение за больными с ПБ может предупредить развитие АКП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Работа выполнена в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ госрегистрации АААА-А16-116042810060-3)

Список литературы / References

1. Saraggi D., Fassan M., Bornschein J., Farinati F., Realdon S., Valeri N., Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background. *Histol Histopathol* 2016;31(1):25-32.
2. Rubenstein J.H., Shaheen N.J. Epidemiology diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(2):302-17.e1.
3. Hur C., Miller M., Kong C.Y., Dowling E.C., Nattenger K.J., Dunn M., Feuer E.J. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013;119:1149-58.
4. Mansour N.M., Groth S.S., Anandasabapathy S. Esophageal adenocarcinoma: Screening, surveillance, and management. *Annu Rev Med*. 2017; 68:8.1-8.15.
5. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al., eds. 2016. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: Natl. Cancer Inst.
6. Patel N.C., Ramirez F.C. Esophageal Tumors. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. - 10th ed. 2015.
7. Abrams J.A., Sharaiha R.Z., Gonsalves L., Lightdale C.J., Neugut A.I. Dating the rise of esophageal adenocarcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1940-2007. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2011;20:183-6.
8. Trivers K.F., Sabatino S.A., Stewart S.L. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. *Int J Cancer* 2008;123:1422-8.
9. Devesa S.S., Blot W.J., Fraumeni J.F., Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049-53.
10. Bosetti C., Levi F., Ferlay J., Garavello W., Lucchini F., Bertuccio P., Negri E., La Vecchia C. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 2008; 122(5):1118-29.
11. Lepage C., Drouillard A., Jouve J.L., Faivre J. Epidemiology and risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45(8):625-29.
12. Lord R.V., Law M.G., Ward R.L., Giles G.G., Thomas R.J., Thursfield V. Rising incidence of esophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(4):356-62.
13. Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of esophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-7.
14. Richter J.E., Friedenberg F.K. Gastroesophageal reflux disease. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and

- liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. - 10th ed. 2015.
15. El-Serag H.B., Sw. et S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63(6):871-80.
 16. Chow W.H., Finkle W.D., McLaughlin J.K., Frankl H., Ziel H.K., Fraumeni J.F. Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995;274:474-7.
 17. Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New Eng J Med* 1999;340:825-31.
 18. Rubenstein J.H., Taylor J.B. Meta-analysis: the association of esophageal adenocarcinoma with symptoms of gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1222-7.
 19. Nason K.S., Wichienkuer P.P., Awais O., Schuchert M.J., Luketich J.D., O'Rourke R.W., Hunter J.G., Morris C.D., Jobe B.A. Gastroesophageal reflux disease symptom severity, proton pump inhibitor use, and esophageal carcinogenesis. *Arch Surg* 2011;146:851-8.
 20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трuxманов А.С. Пищевод Бэппера. М.: ШИКО, 2011. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Barrett's esophagus. M.: ShIKO, 2011].
 21. Runge T.M., Abrams J.A., Shaheen N.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44(2):203-31.
 22. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M., Sørensen H.T., Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *New Engl J Med* 2011;365:1375-83.
 23. Desai T.K., Krishnan K., Samala N., Singh J., Cluley J., Perla S., Howden C.W. The incidence of esophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
 24. Wani S., Puli S.R., Shaheen N.J., Westhoff B., Sleghria S., Bansal A., Rastogi A., Sayana H., Sharma P. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:502-13.
 25. Rubenstein J.H., Scheiman J.M., Sadeghi S., Whiteman D., Inadomi J.M. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:254-60.
 26. Rubenstein J.H. Risk factors for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:408-14.
 27. Cook M.B., Wood S.N., Cash B.D., Young P., Acosta R.D., Falk R.T., Pfeiffer R.M., Hu N., Su H., Wang L., Wang C., Gherman B., Giffen C., Dykes C., Turcotte V., Caron P., Guillemette C., Dawsey S.M., Abnet C.C., Hyland P.L., Taylor P.R. Association between circulating levels of sex steroid hormones and Barrett's esophagus in men: A case-control analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):673-82.
 28. Cronin-Fenton D.P., Murray L.J., Whiteman D.C., Cardwell C., Webb P.M., Jordan S.J., Corley D.A., Sharp L., Lagergren J. Barrett's esophagus, adenocarcinoma consortium (BEACON) investigators. Reproductive and sex hormonal factors and esophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2067-76.
 29. Ali R., Barnes I., Cairns B.J., Finlayson A.E., Bhala N., Mallath M., Beral V. Incidence of gastrointestinal cancers by ethnic group in England, 2001-2007. *Gut* 2013;62(12):1692-703.
 30. Kubo A., Corley D.A. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99:582-8.
 31. El-Serag H.B., Petersen N.J., Carter J., Graham D.Y., Richardson P., Genta R.M., Rabeneck L. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126:1692-9.
 32. Cook M.B., Kamangar F., Whiteman D.C., Freedman N.D., Gammon M.D., Bernstein L., Brown L.M., Risch H.A., Ye W., Sharp L., Pandeya N., Webb P.M., Wu A.H., Ward M.H., Giffen C., Casson A.G., Abnet C.C., Murray L.J., Corley D.A., Nyrén O., Vaughan T.L., Chow W.H. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J National Cancer Institute* 2010;102:1344-53.
 33. Freedman N.D., Murray L.J., Kamangar F., Abnet C.C., Cook M.B., Nyrén O., Ye W., Wu A.H., Bernstein L., Brown L.M., Ward M.H., Pandeya N., Green A.C., Casson A.G., Giffen C., Risch H.A., Gammon M.D., Chow W.H., Vaughan T.L., Corley D.A., Whiteman D.C. Alcohol intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON consortium. *Gut* 2011;60:1029-37.
 34. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., Freedman N.D., Whiteman D.C., Bernstein L., Brown L.M., Risch H.A., Ye W., Sharp L., Wu A.H., Ward M.H., Casson A.G., Murray L.J., Corley D.A., Nyrén O., Pandeya N., Vaughan T.L., Chow W.H., Gammon M.D. Body mass index in relation to esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON consortium. *Int J Epidemiol* 2012;41:1706-18.
 35. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H., Buttar N.S., El-Serag H.B., Katzka D.A., Iyer P.G. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399-12.
 36. Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J., Jones G.R., Lee Y.Y., Wirz A.A., McColl K.E. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastroesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* 2012;61:337-43.
 37. Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q., Shah N., Ghosh S.K., Kahrilas P.J. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-49.
 38. Garcia J.M., Splenser A.E., Kramer J., Alsarraj A., Fitzgerald S., Ramsey D., El-Serag H.B. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: A case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:229-38.
 39. Drahoš J., Ricker W., Parsons R., Pfeiffer R.M., Warren J.L., Cook M.B. Metabolic syndrome increases risk of Barrett's esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: An analysis of SEER-medicare data. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(4):282-8.
 40. Lindkvist B., Johansen D., Stocks T., Concin H., Bjørge T., Almquist M., Häggström C., Engeland A., Hallmans G., Nagel G., Jonsson H., Selmer R., Ulmer H., Tretli S., Stattin P., Manjer J. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer* 2014;14:103.
 41. He Q., Li J.D., Huang W., Zhu W.C., Yang J.Q. Metabolic syndrome is associated with increased risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31): e4338.
 42. Greer K.B., Thompson C.L., Brenner L., Bednarchik B., Dawson D., Willis J., Grady W.M., Falk G.W., Cooper G.S., Li L., Chak A. Association of insulin and insulin-like growth factors with Barrett's esophagus. *Gut* 2012;61:665-72.
 43. McElholm A.R., McKnight A.-J., Patterson C.C., Johnston B.T., Hardie L.J., Murray L.J., Finbar Group. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. *Gastroenterology* 2010;139:204-12.e3.

44. MacDonald K., Porter G.A., Guernsey D.L., Zhao R., Casson A.G. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology* 2009;33:37-40.
45. Duggan C., Onstad L., Hardikar S., Blount P.L., Reid B.J., Vaughan T.L. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:934-43.
46. Thompson O.M., Beresford S.A.A., Kirk E.A., Bronner M.P., Vaughan T.L. Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction. *Obesity* 2010;18:2204-11.
47. Kendall B.J., Macdonald G.A., Hayward N.K., Prins J.B., Brown I., Walker N., Pandeya N., Green A.C., Webb P.M., Whiteman D.C.; Study of digestive health leptin and the risk of Barrett's esophagus. *Gut* 2008;57:448-54.
48. Levine D.M., Ek W.E., Zhang R., Liu X., Onstad L., Sather C., Lao-Sirieix P., Gammon M.D., Corley D.A., Shaheen N.J., Bird N.C., Hardie L.J., Murray L.J., Reid B.J., Chow W.H., Risch H.A., Nyrén O., Ye W., Liu G., Romero Y., Bernstein L., Wu A.H., Casson A.G., Chanock S.J., Harrington P., Caldas I., DeBiram-Beecham I., Caldas C., Hayward N.K., Pharoah P.D., Fitzgerald R.C., Macgregor S., Whiteman D.C., Vaughan T.L. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2013;45:1487-93.
49. Palles C., Chegwidden L., Li X., Findlay J.M., Farnham G., Castro Giner F., Peppelenbosch M.P., Kovac M., Adams C.L., Prenen H., Briggs S., Harrison R., Sanders S., MacDonald D., Haigh C., Tucker A., Love S., Nanji M., de Caestecker J., Ferry D., Rathbone B., Hapeshi J., Barr H., Moayyedi P., Watson P., Zietek B., Maroo N., Gay L., Underwood T., Boulter L., McMurtry H., Monk D., Patel P., Ragunath K., Al Dulaimi D., Murray I., Koss K., Veitch A., Trudgill N., Nwokolo C., Rembacken B., Atherfold P., Green E., Ang Y., Kuipers E.J., Chow W., Paterson S., Kadri S., Beales I., Grimley C., Mullins P., Beckett C., Farrant M., Dixon A., Kelly S., Johnson M., Wajed S., Dhar A., Sawyer E., Roylance R., Onstad L., Gammon M.D., Corley D.A., Shaheen N.J., Bird N.C., Hardie L.J., Reid B.J., Ye W., Liu G., Romero Y., Bernstein L., Wu A.H., Casson A.G., Fitzgerald R., Whiteman D.C., Risch H.A., Levine D.M., Vaughan T.L., Verhaar A.P., van den Brande J., Toxopeus E.L., Spaander M.C., Wijnhoven B.P., van der Laan L.J., Krishnadath K., Wijnga C., Trynka G., McManus R., Reynolds J.V., O'Sullivan J., MacMathuna P., McGarrigle S.A., Kelleher D., Vermeire S., Cleynen I., Bisschops R., Tomlinson I., Jankowski J. Polymorphisms Near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015;148:367-78.
50. Su Z., Gay L., Strange A., Palles C., Band G., Whiteman D.C., Lescai F., Langford C., Nanji M., Edkins S., van der Winkel A., Levine D., Sasieni P., Bellenguez C., Howarth K., Freeman C., Trudgill N., Tucker A.T., Pirinen M., Peppelenbosch M.P., van der Laan L.J., Kuipers E.J., Drenth J.P., Peters W.H., Reynolds J.V., Kelleher D.P., McManus R., Grabsch H., Prenen H., Bisschops R., Krishnadath K., Siersema P.D., van Baal J.W., Middleton M., Petty R., Gillies R., Burch N., Bhandari P., Paterson S., Edwards C., Penman I., Vaidya K., Ang Y., Murray I., Patel P., Ye W., Mullins P., Wu A.H., Bird N.C., Dallal H., Shaheen N.J., Murray L.J., Koss K., Bernstein L., Romero Y., Hardie L.J., Zhang R., Winter H., Corley D.A., Panter S., Risch H.A., Reid B.J., Sargeant I., Gammon M.D., Smart H., Dhar A., McMurtry H., Ali H., Liu G., Casson A.G., Chow W.H., Rutter M., Tawil A., Morris D., Nwokolo C., Isaacs P., Rodgers C., Ragunath K., MacDonald C., Haigh C., Monk D., Davies G., Wajed S., Johnston D., Gibbons M., Cullen S., Church N., Langley R., Griffin M., Alderson D., Deloukas P., Hunt S.E., Gray E., Dronov S., Potter S.C., Tashakkori-Ghanbaria A., Anderson M., Brooks C., Blackwell J.M., Bramon E., Brown M.A., Casas J.P., Corvin A., Duncanson A., Markus H.S., Mathew C.G., Palmer C.N., Plomin R., Rautanen A., Sawcer S.J., Trembath R.C., Viswanathan A.C., Wood N., Trynka G., Wijnga C., Cazier J.B., Atherfold P., Nicholson A.M., Gellatly N.L., Glancy D., Cooper S.C., Cunningham D., Lind T., Hapeshi J., Ferry D., Rathbone B., Brown J., Love S., Attwood S., MacGregor S., Watson P., Sanders S., Ek W., Harrison R.F., Moayyedi P., de Caestecker J., Barr H., Stupka E., Vaughan T.L., Peltonen L., Spencer C.C., Tomlinson I., Donnelly P., Jankowski J.A. Esophageal adenocarcinoma genetics consortium; Wellcome trust case control consortium 2. Common variants at the MHC locus and at chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2012;44:1131-6. doi: 10.1038/ng.2408. Epub 2012 Sep 9.
51. Gharahkhani P., Fitzgerald R.C., Vaughan T.L., Palles C., Gockel I., Tomlinson I., Buas M.F., May A., Gerges C., Anders M., Becker J., Kreuser N., Noder T., Venerito M., Veits L., Schmidt T., Manner H., Schmidt C., Hess T., Böhrer A.C., Izibicki J.R., Hölcher A.H., Lang H., Lorenz D., Schumacher B., Hackelsberger A., Mayershofer R., Pech O., Vashist Y., Ott K., Vieth M., Weismüller J., Nöthen M.M. Barrett's and esophageal adenocarcinoma consortium (BEACON); esophageal adenocarcinoma genetics consortium (EAGLE); Wellcome trust case control consortium 2 (WTCCC2). Attwood S., Barr H., Chegwidden L., de Caestecker J., Harrison R., Love S.B., MacDonald D., Moayyedi P., Prenen H., Watson R.G., Iyer P.G., Anderson L.A., Bernstein L., Chow W.H., Hardie L.J., Lagergren J., Liu G., Risch H.A., Wu A.H., Ye W., Bird N.C., Shaheen N.J., Gammon M.D., Corley D.A., Caldas C., Moebus S., Knapp M., Peters W.H., Neuhaus H., Risch T., Ell C., MacGregor S., Pharoah P., Whiteman D.C., Jankowski J., Schumacher J. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a large-scale meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1363-73.
52. Behrens G., Jochem C., Keimling M., Ricci C., Schmid D., Leitzmann M.F. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:151-70.
53. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B., Bhat S.K., Kubo A., Corley D.A., Cardwell C.R., Cantwell M.M. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Reviews* 2013;71:474-82.
54. Kubo A., Corley D.A. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2323-30; quiz 2331.
55. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12781-808.
56. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроуденальные заболевания. *Тер арх* 2015; 8:103-10. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases. *Ter arkh* 2015; 8:103-10.]
57. Cullen D., Hawkey G., Greenwood D.H. *pylori* and gastroesophageal reflux disease: a community-based study. *Helicobacter* 2008;13:352e60.
58. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117e27.

59. Rokkas T., Pistoras D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1413e17, 1417.
60. Xie F.J., Zhang Y.P., Zheng Q.Q., Jin H.C., Wang F.L., Chen M., Shao L., Zou D.H., Yu X.M., Mao W.M. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol 2013;19:6098-107.
61. Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Gut 2014;63:1229-37.
62. Liao L.M., Vaughan T.L., Corley D.A., Cook M.B., Casson A.G., Kamangar F., Abnet C.C., Risch H.A., Giffen C., Freedman N.D., Chow W.H., Sadeghi S., Pandeya N., Whiteman D.C., Murray L.J., Bernstein L., Gammon M.D., Wu A.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. Gastroenterology 2012;142:442-52.
63. Thrift A.P., Anderson L.A., Murray L.J., Cook M.B., Shaheen N.J., Rubenstein J.H., El-Serag H.B., Vaughan T.L., Schneider J.L., Whiteman D.C., Corley D.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is not associated with reduced risk of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016;111(11):1528-35.
64. Singh S., Singh A.G., Singh P.P., Murad M.H., Iyer P.G. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:620-9.
65. Beales I.L., Dearman L., Vardi I., Loke Y. Reduced risk of Barrett's esophagus in statin users: case-control study and meta-analysis. Dig Dis Sci 2016;61(1):238-46.
66. Wang K.K., Sampliner R.E. Diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2008; 103: 788-97.
67. Domper Arnal M.J., Ferrández Arenas Á., Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol 2015;21(26):7933-43.
68. Wang K.K., Sampliner R.E. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2008; 103:788-97.
69. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endoscopi 2012; 76:1087-94.
70. Shaheen N.J., Weinberg D.S., Denberg T.D., Chou R., Qaseem A., Shekelle P. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: Best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012; 157:808-16.
71. American Gastroenterological Association, Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., Inadomi J.M., Shaheen N.J. American Gastroenterological Association medical positionstatement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140(3):1084-91.
72. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Соколов В.В., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Зайратьянц Г.О., Кайбышева В.О. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации. М.: Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2014. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Sokolov V. V., Pirogov S.S., Zayratyants O.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Zayratyants G.O., Kaybysheva V.O. Barret's esophagus. Clinical guidelines. M.: Russian Gastroenterological Association. 2014].
73. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2014; 2:15-24. [Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Prospects of acid-related diseases treatment. Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol. 2014; 2:15-24].

Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу

(По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра)

А.А. Шептулин¹, В.О. Кайбышева²

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

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

Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria)

A.A. Sheptulin, V.O. Kaybysheva

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, 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

Chair of surgery, hospital course #2, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»; City hospital #31, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ изменений, внесенных в Римские критерии функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу IV пересмотра по сравнению с Римскими критериями III пересмотра.

Основные положения. В новых Римских критериях IV пересмотра в определение функциональной изжоги внесено дополнение, согласно которому обязательным условием постановки данного диагноза служит рефрактерность изжоги к терапии ингибиторами протонной помпы. Гиперчувствительность

Aim of review. To analyze the update to in the Rome-IV criteria for the functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome in comparison to the Rome-III criteria.

Summary. The definition of functional heartburn in the Rome-IV criteria is updated by the statement according to which absence of response to the proton pump inhibitor therapy is indispensable feature to establishing the functional heartburn diagnosis. Reflux hypersensitivity of the esophagus that was initially considered as one of the forms of the non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) in the new criteria system is included

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, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor of Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

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

Kaybysheva Valeria O. — MD, gastroenterologist, senior research associate, Chair of surgery, hospital course #2, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»; City hospital #31. Contact information: valeriakai@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevsky St., 42

Поступила: 26.10.2016 / Received: 26.10.2016

пищевода к рефлюксу прежде рассматривалась в рамках *неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (НЭРБ) как одна из ее форм, тогда как в новых критериях она включена в перечень функциональных расстройств пищевода. Приводится алгоритм диагностического поиска при обращении больного с жалобами на изжогу и обнаружении у него нормальной эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода. В лечении указанных функциональных расстройств пищевода главное место отводится трициклическим антидепрессантам и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Заключение. Основные изменения в Римских критериях функциональных расстройств пищевода IV пересмотра касаются включения в эту группу гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, прежде считавшейся формой НЭРБ.

Ключевые слова: Римские критерии IV пересмотра, функциональная изжога, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу.

in the spectrum of functional esophageal diseases. The diagnostic algorithm for the patient presenting with heartburn, having normally looking esophageal mucosa at upper endoscopy, is given. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors play the major role in the treatment of above-mentioned functional esophageal diseases.

Conclusion. The basic change in the Rome-IV criteria of the functional esophageal diseases is addition of esophageal hypersensitivity syndrome to the reflux disease entity, that was initially considered as a form of NERD.

Key words: the Rome-IV diagnostic criteria, functional heartburn, reflux hypersensitivity syndrome.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):13-8. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-13-8

For citation: Sheptulin A.A., Kaybysheva V.O. Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):13-8. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-13-8

В анализируемых материалах рассматриваются функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к физиологическим гастроэзофагеальным рефлюксам. Физиологические рефлюксы — гастроэзофагеальные рефлюксы с $\text{pH} < 4,0$, возникающие у здоровых лиц преимущественно после приема пищи, не чаще 50 раз в сутки, общей продолжительностью не более 1 часа за сутки — относятся к заболеваниям, которые характеризуются недостаточной изученностью патогенеза, трудностью диагностики и невысокой эффективностью лечения. В отечественной литературе для обозначения гиперчувствительности пищевода к рефлюксу применяются термины «гиперчувствительный пищевод» или «гиперсенситивный пищевод», но мы в своей статье предпочли использовать термин «гиперчувствительность пищевода к рефлюксу», соблюдая точность перевода (reflux hypersensitivity) и считая его синонимом вышеупомянутых русскоязычных терминов.

Поэтому представление на последней Американской гастроэнтерологической неделе (Сан-Диего, май 2016 г.) новых Римских критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта вызвало очень большой интерес, в том числе с позиций современного понимания механизмов возникновения функциональных нарушений пищевода, а также разработки новых подходов к их диагностике и лечению.

Сравнение между собой Римских критериев функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу III и IV пересмотров показывает, что в определение этих заболеваний, а также в алгоритм их диагностики внесены существенные изменения и уточнения.

Функциональная изжога

Определение

Как известно, в Римских критериях III пересмотра (2006) функциональная изжога определялась как «ощущение жжения за грудиной при отсутствии у больного *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и наличии других основных признаков функциональных расстройств пищевода» [1].

В Римских критериях IV пересмотра дано значительно более развернутое определение функциональной изжоги как «ощущения жжения или боли за грудиной, рефрактерного к оптимальной терапии антисекреторными препаратами (удвоенная по сравнению со стандартной дозой, принимаемая ежедневно, до первого приема пищи) при отсутствии у пациента патоморфологических изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для ГЭРБ, а также структурных и двигательных нарушений пищевода, способных объяснить эти жалобы» [2]. Кроме того, под-

черкивается, что при функциональной изжоге отсутствует связь имеющихся жалоб с эпизодами *гастроэзофагеальных рефлюксов* (ГЭР) — как кислых, так и неких, что доказывается при использовании соответствующих функциональных методов исследования (суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия) [3, 4]. Таким образом, в определение функциональной изжоги внесено существенное дополнение, согласно которому обязательным условием при постановке данного диагноза является не только отсутствие связи жалоб с ГЭР, но и рефрактерность к применению *ингибиторов протонной помпы* (ИПП).

Точные сведения, касающиеся *эпидемиологии* функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, отсутствуют. В Римских критериях III указывалось, что функциональная природа изжоги встречается менее чем у 10% пациентов, имеющих данный клинический симптом. Римские критерии IV пересмотра оценивают распространенность функциональной изжоги значительно выше. Из приведенных в них материалов следует, что она обнаруживается у 50% пациентов с *неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (НЭРБ), не отвечающих на терапию ИПП.

Этиология и патогенез

В Римских критериях IV пересмотра отмечается, что механизмы возникновения функциональной изжоги остаются до сих пор недостаточно ясными. Основная роль в ее патогенезе отводится повышенной висцеральной чувствительности пищевода и нарушениям восприятия и обработки (processing) поступающих от него сигналов в центральной нервной системе. При этом — в отличие от гиперчувствительности пищевода к рефлюксу — подчеркивается отсутствие триггерного значения ГЭР.

Немаловажное значение в возникновении жалоб у больных с функциональной изжогой имеет наблюдающийся у них высокий уровень тревоги и соматизации. Кроме того, у лиц с функциональной изжогой отмечена более низкая социальная поддержка по сравнению с пациентами, у которых имеется положительная связь возникновения симптомов с эпизодами рефлюкса [5].

Критерии постановки диагноза

Согласно Римским критериям III, при постановке диагноза функциональной изжоги необходимо ориентироваться на обязательное наличие следующих признаков:

1. Характерные жалобы: ощущение жжения, дискомфорта или боли в загрудинной области.
2. Отсутствие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как возможной причины возникновения данных симптомов.

3. Отсутствие нарушений моторики пищевода, связанных с его патоморфологическими изменениями.

4. Жалобы должны отмечаться в течение последних 3 месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев.

При этом алгоритм постановки диагноза функциональной изжоги в Римских критериях III предполагал прежде всего тщательное обследование больных с жалобами на изжогу, у которых выявлялась нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода. Таким пациентам рекомендовалось проведение суточного мониторинга рН в пищеводе. При обнаружении увеличения времени экспозиции кислоты в пищеводе эти больные включались в группу лиц с *эндоскопически негативной формой ГЭРБ* (ЭНГЭРБ). При выявлении нормальных показателей суточной рН-метрии, но наличии положительной связи между возникновением изжоги и эпизодами физиологических рефлюксов больные также попадали в группу ЭНГЭРБ (как пациенты с гиперсенситивным пищеводом).

В случае отсутствия связи между симптомами и эпизодами кислых ГЭР при проведении рН-метрии рекомендовалось оценить эффективность терапии ИПП. Больные, ответившие на указанное лечение исчезновением жалоб, включались в группу ЭНГЭРБ, тогда как лица, у которых ИПП оказывались неэффективными, расценивались как пациенты с функциональной изжогой.

В Римских критериях IV пересмотра сформулированы значительно более развернутые условия постановки диагноза функциональной изжоги. Теперь этот диагноз считается правомерным, если у больного в течение 3 последних месяцев при общей продолжительности не менее 6 месяцев выявляются следующие признаки:

1. Ощущение жжения, дискомфорта или боли в загрудинной области (с частотой, по меньшей мере, 2 раза в неделю).

2. Симптомы сохраняются (не менее 2 раз в неделю), несмотря на оптимальную терапию с использованием ИПП (двойная доза, регулярный прием препаратов перед едой). Данный пункт подчеркивается как ключевой фактор в установлении диагноза функциональной изжоги, поскольку наиболее точно, по мнению авторов, подтверждает отсутствие связи симптомов с кислыми рефлюксами.

3. Установлено отсутствие связи возникновения симптомов с патологическими или физиологическими ГЭР (при проведении рН-импедансометрии).

4. Подтверждено отсутствие структурных изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для эозинофильного эзофагита (гистологическое исследование). Этот пункт внесен в определение в связи с ростом распространенности эозинофиль-

ного эзофагита (его обнаруживают у 0,9–4% больных с изжогой).

5. Доказано отсутствие заболеваний пищевода, связанных с нарушением моторики и перистальтики пищевода (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, расстройство моторики по типу «отбойного молотка», гиперкинезия грудного отдела пищевода, гипокинезия и др.).

Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу

Определяется как комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающих в ответ на физиологические ГЭР при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе при мониторингировании pH. Раньше таким больным ставился диагноз гиперсенситивного (гиперчувствительного) пищевода и они рассматривались не как пациенты с функциональными расстройствами, а как больные с самостоятельным вариантом НЭРБ. Частота гиперчувствительности пищевода к рефлюксу среди всех больных с НЭРБ достигает 36%.

Этиология и патогенез

В развитии гиперчувствительности к рефлюксу основное значение имеет висцеральная гиперчувствительность, а также нарушение целостности и повышение проницаемости слизистой с последующей сенситизацией глубже расположенных слоев стенки пищевода к поступающим химическим веществам и освобождением воспалительных цитокинов (простагландины, брадикинин, серотонин, интерлейкины и др.). Медиаторы воспаления, в свою очередь, обладают способностью стимулировать экспрессию и снижать порог чувствительности ноцицепторов пищевода: TRPV1 (ванилоидные рецепторы подтипа 1), ASIC (кислоточувствительные ионные каналы) и P₂X (пуринергические рецепторы) [6–8]. В дальнейшем любая стимуляция механо-, термо- или хеморецепторов слизистой оболочки пищевода (а не только рефлюкс-агрессивного кислого содержимого) приводит к появлению характерных для ГЭРБ симптомов. В развитии гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, как и функциональной изжоги, играет роль нарушение восприятия и обработки поступающих сигналов в центральной нервной системе, при этом, однако, обязательным условием является триггерное участие эпизодов ГЭР.

Критерии постановки диагноза

Римские критерии IV пересмотра определили следующие обязательные признаки, наличие которых позволяет поставить диагноз гиперчувствительности пищевода к рефлюксу:

1. Характерные симптомы: изжога или боль в загрудинной области (ответ на антисекреторную терапию не исключает данный диагноз).

2. Связь возникновения симптомов с физиологическими кислыми или некислыми ГЭР (при проведении pH-метрии или pH-импедансометрии) на фоне нормальных показателей экспозиции кислоты в пищеводе.

3. Обнаружение нормальной эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода.

4. Отсутствие структурных изменений слизистой пищевода, характерных для эозинофильного эзофагита (гистологическое исследование).

5. Отсутствие основных заболеваний пищевода, протекающих с нарушением его двигательной функции (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, нарушения моторики по типу «отбойного молотка», гиперкинезия грудного отдела пищевода, гипокинезия и др.).

6. Клинические симптомы должны отмечаться, по меньшей мере, 2 раза в неделю на протяжении последних 3 месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Алгоритм диагностического поиска у больных с изжогой при нормальной эндоскопической и гистологической картине слизистой оболочки пищевода

В соответствии с новыми Римскими критериями IV пересмотра алгоритм постановки диагноза функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу также претерпел изменения по сравнению с предшествующим и стал более сложным. Согласно этому алгоритму, все больные, предъявляющие жалобы на изжогу и имеющие нормальную эндоскопическую картину слизистой оболочки пищевода, прежде всего делятся на две группы: у которых ранее не была подтверждена ГЭРБ (unproven GERD) — рис. 1 и у которых диагноз ГЭРБ уже был подтвержден (proven GERD) при проведении эндоскопического обследования или pH-метрии — рис. 2.

Далее больным первой группы «на чистом фоне» (до назначения ИПП или после 7-дневной их отмены) проводится суточная внутрипищеводная pH-импедансометрия, результаты которой позволяют разделить пациентов на три группы: с измененными показателями pH-импедансометрии (больные НЭРБ), с нормальными показателями экспозиции кислоты в пищеводе и наличием связи между возникновением симптомов и эпизодами физиологического рефлюкса (больные с гиперчувствительностью слизистой оболочки пищевода к рефлюксу) и, наконец, с нормальными показателями экспозиции кислоты в пищеводе и отсутствием связи между возникновением симптомов и эпизодами рефлюкса (больные с функциональной изжогой) — см. рис. 1.

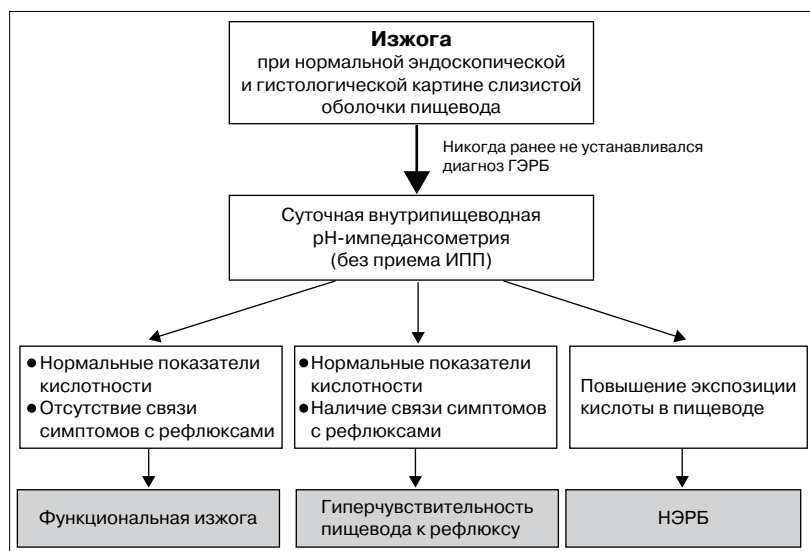


Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее не подтвержденным диагнозом ГЭРБ [2]

Fig. 1. Diagnostic algorithm for patient with heartburn with previously unconfirmed GERD diagnosis [2]



Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее подтвержденным диагнозом ГЭРБ [2]

Fig. 2. Diagnostic algorithm for patient with heartburn with previously confirmed GERD diagnosis [2]

Лицам с анамнестически подтвержденным диагнозом ГЭРБ суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия выполняется на фоне приема ИПП. Больным с увеличенными показателями экспозиции кислоты в пищеводе, сохраняющимися несмотря на антисекреторную терапию, ставится диагноз «рефрактерная ГЭРБ». Пациенты с нормальными показателями экспозиции кислоты в пищеводе на фоне лечения делятся на две группы: больные, у которых имеется связь между возникновением симптомов и эпизодами физиологических рефлюксов (как правило, не кислых рефлюксов с $\text{pH} > 4$), расцениваются

как страдающие ГЭРБ и одновременно имеющие гиперчувствительность пищевода к рефлюксу; больные, у которых симптомы на фоне терапии не связаны с какими бы то ни было рефлюксами, рассматриваются как страдающие сочетанием ГЭРБ и функциональной изжоги — см. рис. 2.

Лечение функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу

В Римских критериях IV пересмотра подчеркивается, что лечение функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу остается эмпирическим. Определенную роль играет заверение и убеждение больных (reassurance), что у них нет опасного заболевания (ominous diagnosis). Отдельно говорится, что у таких лиц необходимо избегать инвазивных вмешательств и особенно антирефлюксных операций, поскольку больные с функциональной изжогой, отчаявшись получить помощь у терапевта в связи с неэффективностью антисекреторной терапии, зачастую обращаются к хирургам. Однако доказано, что при нормальных показателях экспозиции кислоты в пищеводе (по данным рН-метрии) и отсутствии эффекта от антисекреторной терапии хирургическое лечение не приводит к улучшению самочувствия и, как правило, усугубляет жалобы [9].

ИПП могут быть эффективными при гиперчувствительности пищевода к рефлюксу в тех случаях, когда у пациентов отмечаются физиологические кислые рефлюксы. При слабых и не кислых рефлюксах

больные обычно оказываются рефрактерными к данным препаратам.

С учетом значения висцеральной гиперчувствительности и нарушений восприятия и обработки сигналов в центральной нервной системе единственными группами препаратов, рекомендуемых для лечения функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, остаются трициклические антидепрессанты, назначаемые в небольших дозах (имипрамин по 50 мг в сутки, и amitриптилин по 10–20 мг в сутки) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин по 50–200 мг в сутки, пароксетин по

50–75 мг в сутки, циталопрам по 20 мг в сутки). Целесообразным может оказаться применение методов психотерапии, акупунктуры, хотя публикаций по этой проблеме в литературных источниках крайне мало.

К сожалению, анализ новых Римских критериев функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода выявляет ряд нестыковок и противоречий. Так, авторы пишут о вероятности сочетания функциональной изжоги и ГЭРБ (теоретически это возможно, если у одного и того же больного при внутрипищеводной рН-импедансометрии отмечается возникновение эпизодов изжоги как в ответ на патологические рефлюксы, так и вне связи с физиологическими и патологическими рефлюксами). Но тогда это противоречит определению функциональной изжоги, которое в качестве обязательного признака предусматривает отсутствие ГЭРБ (absence of GERD).

А вообще «сочетание ГЭРБ и функциональной изжоги» звучит, на наш взгляд, примерно так же, как «сочетание язвенного колита и функциональной диареи», «сочетание ишемической болезни сердца и нейроциркуляторной дистонии».

Характерно, что клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ, подготовленные под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации содержат простой и понятный алгоритм постановки диагноза функциональной изжоги: при неэффективности 4-недельного курса ИПП у больных с симптомами ГЭРБ и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки пищевода им проводится внутрипищеводная 24-часовая рН-импедансометрия. Если в этих случаях не обнаруживаются патологические реф-

люксы и отсутствует корреляция между эпизодами рефлюкса и возникновением симптомов, такие пациенты рассматриваются как больные с функциональной изжогой [10].

Оценивая частоту функциональной изжоги, авторы Римских критериев IV пересмотра пишут, что она отмечается у 25% пациентов с НЭРБ, хорошо отвечающих на терапию ИПП. Но при этом в определении функциональной изжоги в качестве обязательного условия постановки названного диагноза указывается на наличие у таких больных рефрактерности к приему ИПП. Вряд ли оправдано включение в круг дифференциально-диагностического поиска ахалазии кардии и диффузного эзофагоспазма. Клиническая картина данных заболеваний совсем не соответствует той, которая наблюдается при функциональной изжоге. Очевидно, что основной причиной выявленных нестыковок и противоречий следует считать отсутствие широкого обсуждения проекта новых Римских критериев на этапе их подготовки. Замечания, высказанные на этой стадии, наверняка позволили бы избежать указанных недочетов.

Таким образом, детальный анализ новых Римских критериев функциональных расстройств пищевода IV пересмотра, касающихся функциональной изжоги и вопросов ее дифференциальной диагностики с ГЭРБ, показывает, что основные изменения связаны с исключением гиперчувствительности пищевода к рефлюксу из рамок НЭРБ и внесением ее в группу функциональных расстройств пищевода. Ряд обнаруженных противоречий свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования диагностических критериев данных функциональных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Galmiche J.P., Clouse R.E., Balint A., et al. Functional esophageal disorders. - *Gastroenterology* 2006; 130:1456-65.
2. Aziz Q., Fass R., Gyawali Prakash C., et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1368-79.
3. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(2):4-16. [Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Potential of intraesophageal combined pH and impedance measurement in GERD diagnostics. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(2):4-16].
4. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-импедансометрия пищевода: Пособие для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013. 32 с. [Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O. pH impedance measurement of the esophagus: manual for physicians/ ed.: V.T. Ivashkin. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2013. 32 p.].
5. Johnston B.T., Lewis S.A., Love A.H. Psychological factors in gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36:481-3.
6. Matthews P.J., Aziz Q., Facer P., Davis J.B., Thompson D.G., Anand P. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in thenflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:897-902.
7. Shieh K.R., Yi C.H., Liu T.T., et al. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(9):971-8.
8. Guarino M.P.L., Cheng L., Ma J., Harnett K., Biancani P., Altomare A., et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:746-51.
9. Broeders J.A., Bredenoord A.J., Hazebroek E.J., et al. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut* 2011;60(4):435-41.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации. М., 2014. 23 с. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines. M, 2014. 23 p.].

Морфологические особенности хронических вирусассоциированных гастритов и дуоденитов

С. Ю. Ермак¹, С. А. Ляликов¹, М. Г. Зубрицкий²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

²УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро», г. Гродно, Республика Беларусь

Morphological features of chronic virus-associated gastritis and duodenitis

S.Yu. Yermak¹, S.A. Lyalikov¹, M.G. Zubritsky²

¹ Medical institution «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

² Medical institution «Grodno regional department of pathology», Grodno, Republic of Belarus

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловируса (ЦМВ) и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в слизистых оболочках (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных хроническим гастритом и хроническим дуоденитом разного возраста, а также проанализировать связи между морфологическими показателями и характером инфицирования СО.

Материал и методы. В исследование были включены 116 пациентов (66 детей и 50 взрослых) с верифицированными хроническим гастритом и хроническим гастродуоденитом.

Всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией СО желудка и луковицы ДПК.

Aim of investigation. To estimate the prevalence rate of Herpes simplex virus type 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2), Epstein–Barr virus (EBV), human papilloma-virus (HPV), cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the stomach and duodenal mucosa of patients with chronic gastritis and chronic duodenitis of different age, and to analyze the correlation between morphological scores and pattern of mucosa infection.

Material and methods. The original study included 116 patients (66 children and 50 adults) with the verified chronic gastritis and chronic gastroduodenitis.

All patients underwent upper endoscopy with biopsy of the stomach and duodenal mucosa. Biopsy samples were processed by the standard technique with hematoxyline and eosine staining of sections. The basic morphological features were estimated by semiquan-

Ермак Сергей Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет». Контактная информация: ermachok.s@gmail.com; 230015, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80, 1-я кафедра детских болезней.

Yermak Sergey Yu. — MD, assistant-professor, chair of pediatrics #1, Grodno State Medical University. Contact information: ermachok.s@gmail.com; 230015, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo St., 80, Chair of pediatrics #1.

Ляликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Контактная информация: lalikov@tut.by; 230015, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80, кафедра клинической лабораторной диагностики и иммунологии.

Lyalikov Sergey A. — MD, PhD, professor, head of the chair of clinical laboratory diagnostics and immunology, Grodno State Medical University. Contact information: lalikov@tut.by; 230015, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo St., 80, chair of clinical laboratory diagnosis and immunology.

Зубрицкий Михаил Григорьевич — кандидат медицинских наук, главный внештатный патологоанатом, начальник УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро». Контактная информация: 230030, Республика Беларусь, г. Гродно, бульвар Ленинского комсомола, д. 52.

Zubritsky Mikhail G. — MD, chief extraordinary pathologist, the head of Grodno regional department of pathology. Contact information: 230030, Republic of Belarus, Grodno, bul'var Leninskogo komsomola, St., 52.

Поступила: 22.11.16 / Received: 22.11.16

Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Основные морфологические параметры оценивали полуколичественным способом согласно критериям «Модифицированной Сиднейской системы». Диагностику *H. pylori* проводили гистологически с использованием окраски полученного материала по Романовскому–Гимзе. Стрептавидин-биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов определяли антигены ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ.

Результаты. Установлена взаимосвязь морфологических показателей и характера инфицирования СО желудка и ДПК у детей и взрослых.

Выводы. У 57% обследованных детей и 64% взрослых в СО желудка и ДПК обнаружены вирусные антигены. ВПГ-1 оказывает влияние на степень выраженности и активность хронического воспаления в СО желудка у детей и взрослых.

Ключевые слова: хронический гастрит, хронический дуоденит, вирусы, воспаление, иммуногистохимия, слизистая оболочка.

titative method according to modified Sydney system. *Helicobacter pylori* infection was diagnosed by histological method i.e.: Romanovsky–Gimza stain of biopsy samples. HSV-1, HSV-2, EBV, CMV and HPV antigens were determined by streptavidin-biotin method in paraffin sections.

Results. Pathological scores of the stomach and duodenal mucosa are related to the pattern of infection in children and adults.

Conclusions. Virus antigens were found in 57% of the studied children and 64% of adults in stomach and duodenal mucosa. Presence of HSV-1 infection alters of the severity and activity of chronic inflammation in stomach mucosa in children and adults.

Key words: chronic gastritis, chronic duodenitis, viruses, inflammation, immunohistochemistry, mucosa.

Для цитирования: Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г. Морфологические особенности хронических вирусассоциированных гастритов и дуоденитов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):19-26.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-19-26

For citation: Yermak S.Yu., Lyalikov S.A., Zubritsky M.G. Morphological features of chronic virus-associated gastritis and duodenitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):19-26.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-19-26

Введение

Герпетическая инфекция — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых вирусных инфекций человека и многогранная медико-социальная проблема для здравоохранения [1].

Представители семейства герпес-вирусов занимают одно из ведущих мест в этиологии инфекционных заболеваний у взрослых и детей. Это обусловлено их повсеместным распространением, способностью после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персистировать в организме и реактивироваться под влиянием различных провоцирующих факторов. Полиморфизм клинических проявлений, склонность к хроническому течению, различные пути передачи создают трудности в борьбе с данной патологией [2].

В последние годы в научно-практической литературе активно ведется дискуссия о роли герпетической инфекции в формировании хронической соматической патологии во всех возрастных группах [3, 4]. Обсуждается вклад вирусов в патогенез хронических воспалительных и онкологических заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). В *слизистых оболочках* (СО) желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) пациентов с *хроническим гастритом* (ХГ), *хроническим дуоденитом* (ХД) и язвенной болезнью были

обнаружены антигены *вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов* (ВПГ-1 и ВПГ-2), *вируса ветряной оспы*, *вируса папилломы человека* (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (16-й и 18-й типы), *цитомегаловируса* (ЦМВ) [5–9].

Особое внимание уделяется изучению *вируса Эпштейна–Барр* (ВЭБ) и его роли в патогенезе рака желудка [10, 11]. Установлена этиологическая роль ВЭБ-инфекции в развитии аутоиммунного гастрита у детей [12]. Описаны случаи развития острого гастрита, а также язвы желудка и ДПК, ассоциированных с ВЭБ [13, 14].

Представленная экспертами Киотского глобального консенсуса новая улучшенная классификация гастритов и дуоденитов версии ICD-11 основана на ведущих этиологических факторах, среди которых отдельно выделены вирусные гастриты и вирусные дуодениты [15].

Все изложенное служит обоснованием необходимости проведения исследований для оценки связи инфицирования вирусами и ассоциациями вирусов с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с морфологическими изменениями в СО.

Цель исследования — определить частоту встречаемости ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ, ВЭБ, ЦМВ и *H. pylori* в СО желудка и ДПК у больных ХГ и ХД разного возраста, а также проанализировать связи между морфологическими показателями и характером инфицирования СО.

Материал и методы исследования

Нами изучен биопсийный материал, полученный при выполнении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) у 116 пациентов с морфологически верифицированными ХГ и ХД.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия пациента, возраст пациентов первой группы 6–17 лет, второй группы более 18 лет, диагноз ХГ и ХД, верифицированный результатами гистологического исследования и ЭГДС.

Критерии не включения: отказ пациента от исследования, отсутствие признаков ХГ и ХД в биоптатах СО по результатам гистологического исследования, хронический эрозивный гастрит, язва желудка и ДПК.

В процессе эндоскопического исследования проводили забор трех биоптатов СО желудка и ДПК. Гастробиоптаты получали из двух отделов желудка (один — из антрального отдела и один — из тела желудка) и один образец — из луковицы ДПК. Оценку состояния СО проводили путем микроскопического исследования депарафинированных срезов, полученных из биопсийного материала. Фиксацию и приготовление парафинированного материала осуществляли по стандартной методике. Для фиксации использовали 10% раствор формалина. Окраску препаратов проводили стандартным методом с использованием гематоксилина и эозина.

Согласно критериям «Модифицированной Сиднейской системы», основные морфологические параметры оценивали полуколичественным способом по стандартной визуально-аналоговой шкале как слабые, умеренные, выраженные [16]. Суммарную активность и выраженность воспаления определяли путем сложения показателей активности (выраженности) во всех трех биоптатах. *H. pylori* идентифицировали гистологическим методом (окраска по Романовскому–Гимзе) с последующей оценкой степени обсемененности СО по визуально-аналоговой шкале.

Стрептавидин-биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов с помощью поликлональных кроличьих антител выявляли антигены ВПГ-1 и ВПГ-2, с использованием моноклональных мышиных антител («Dako», Дания) — антигены ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ. Степень экспрессии антигенов вирусов оценивали полуколичественным способом: 0 баллов — нет специфической окраски, 1 балл — слабое окрашивание, 2 балла — умеренное и 3 балла — выраженная окраска. Суммарную экспрессию вирусных антигенов определяли путем сложения показателей экспрессии анализируемого вируса во всех трех биоптатах (в баллах).

Для достижения поставленной цели все обследуемые были разделены на две группы.

Первую группу составили 66 детей (44 девочки и 22 мальчика) в возрасте от 6 до 17 лет, медиана (Me) — 13 лет, нижняя квартиль (Q25) — 11 лет, верхняя квартиль (Q75) — 15 лет.

Вторая группа включала 50 взрослых (25 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 26 лет до 71 года, Me — 41,5 года, Q25—35 лет, Q75—64 года.

Полученные результаты были обработаны с помощью программы STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормальному) распределению оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку распределение переменных не соответствовало нормальному, сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test), в случае сравнения трех групп и более использовали критерий Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis test). При сравнении долей (процентов) применяли метод Фишера (Fisher exact test, «two tailed»). Связи между измеряемыми переменными оценивали методом ранговой корреляции Спирмена (R). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости $\alpha=0,05$ ($p \leq 0,05$) для каждого из использованных тестов. Результаты статистического анализа представлены в формате Me (Q25–Q75). Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывали 95% *доверительный интервал* (95%ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval).

Результаты исследования и их обсуждение

У 57% (95%ДИ 45–70) детей и 64% (95%ДИ 49–77) взрослых в СО исследуемых отделов были обнаружены антигены изучаемых вирусов ($p > 0,05$). Следует отметить, что антигены ВЭБ в СО желудка и ДПК выявляли чаще у взрослых пациентов, чем у детей ($p = 0,02$). Не установлено значимых различий в частоте обнаружения антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ и ЦМВ в СО больных сравниваемых групп (табл. 1).

При гистологическом исследовании СО желудка и ДПК, инфицированных вирусами, обнаружены морфологические маркеры герпетической инфекции. Ядра инфицированных клеток различались по форме, были увеличены в 2–4 раза по сравнению с нормой из-за внутриядерных герпетических включений различного характера. При исследовании обнаруживали как гиперхромные большие ядра с умеренным содержанием хроматина (тельца Коудри I), так и ядра с большим количеством вакуолей с базофильной либо зоинофильной сердцевиной (тельца Коудри II). В био-

Таблица 1

Частота выявления антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ВПЧ, ЦМВ и *H. pylori* в СО желудка и ДПК у представителей разных групп

Инфекция	Взрослые		Дети		p*
	абс. число (%)	95%ДИ	абс. число (%)	95%ДИ	
ВПГ-1	24 (48)	34–63	29 (44)	32–57	>0,05
ВПГ-2	21 (42)	28–57	24 (36)	25–49	>0,05
ВЭБ	20 (40)	26–55	13 (20)	11–31	0,02
ВПЧ	17 (34)	21–48	16 (24)	15–36	>0,05
ЦМВ	5 (10)	3–22	4 (6)	2–15	>0,05
<i>H. pylori</i>	27 (54)	39–68	35 (53)	40–65	>0,05

*p – Fisher exact test, «two tailed».

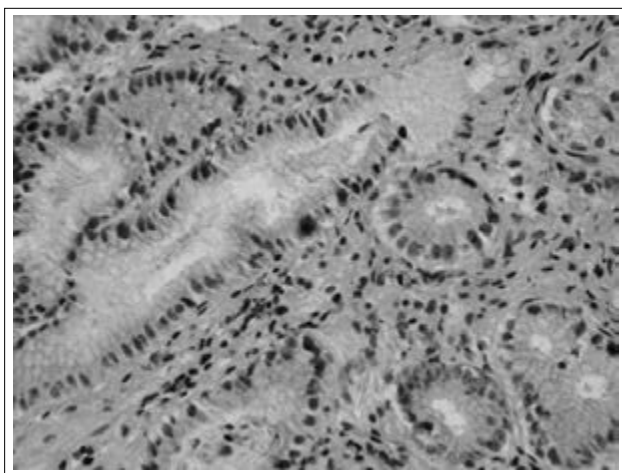


Рис. 1. Внутрядерные герпетические включения в эндотелиоцитах СО (тельца Коудри I). Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

Fig. 1. Intranuclear herpesvirus inclusions in mucosal endotheliocytes (Cowdry inclusion body I). Hematoxyline and eosine stain. ×200.

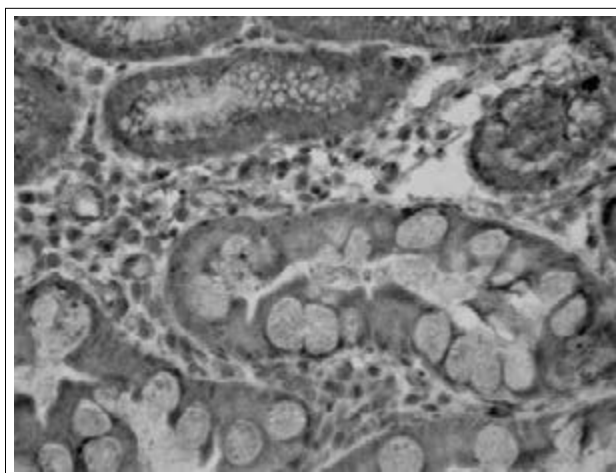


Рис. 3. Умеренная экспрессия антигена ВПГ-1 с диффузной локализацией в собственной пластинке СО ДПК. ×200.

Fig. 3. Diffuse expression of HSV-1 antigen of moderate degree in duodenal lamina propria. ×200.

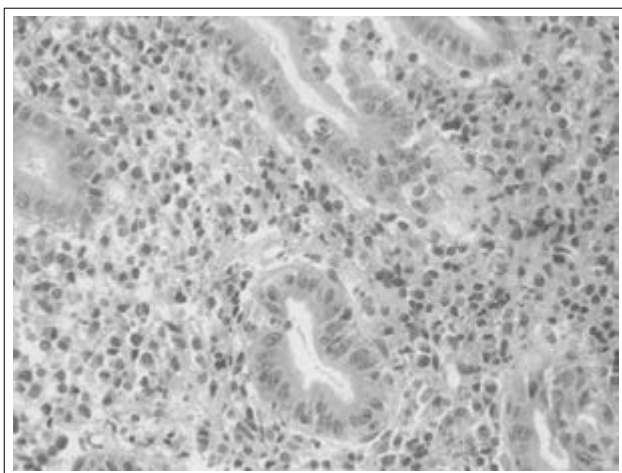


Рис. 2. Лимфогистиоцитарная инфильтрация СО желудка и внутрядерные герпетические включения (тельца Коудри II). Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

Fig. 2. Lymphohistiocytic infiltration of stomach mucosa and intranuclear herpesvirus inclusions (Cowdry inclusion body II). Hematoxyline and eosine stain. ×200.

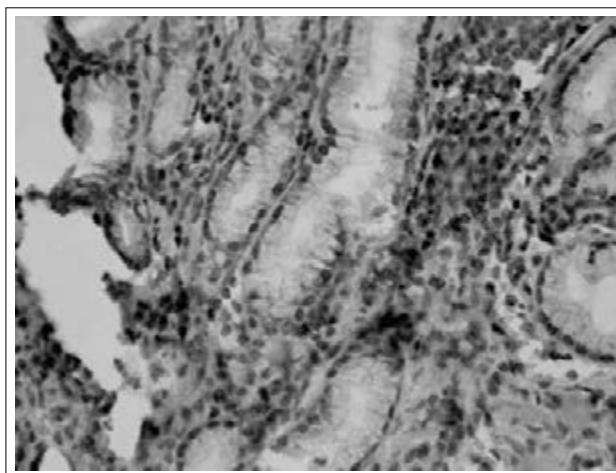


Рис. 4. Умеренная экспрессия антигена ВЭБ в СО антрального отдела желудка, преимущественно внутрядерное окрашивание. ×200.

Fig. 4. Moderate expression of EBV antigen in antral mucosa, intranuclear staining prevails. ×200.

Таблица 2

Связь (R — Spearman correlations) между инфицированностью СО желудка и ДПК и выраженностью морфологических изменений у детей

Признак	Отдел ЖКТ	ВПГ-1	ВПГ-2	ВЭБ	ЦМВ	ВПЧ	<i>H. pylori</i>
Нейтрофильная инфильтрация	тело желудка	0,08	−0,01	0,04	0,12	−0,03	0,0003
	анtrum	0,24*	0,13	0,05	−0,22	0,06	0,15
	ДПК	0,04	−0,01	0,02	−0,12	0,004	0,03
Мононуклеарная инфильтрация	тело желудка	0,22	0,13	0,15	−0,04	−0,11	0,07
	анtrum	0,39**	0,13	0,15	−0,10	0,07	0,12
	ДПК	−0,06	−0,02	0,009	−0,19	0,02	−0,02

*p<0,05.

**p<0,001.

Таблица 3

Связь (R — Spearman correlations) между инфицированностью СО желудка и ДПК и выраженностью морфологических изменений у взрослых

Признак	Отдел ЖКТ	ВПГ-1	ВПГ-2	ВЭБ	ЦМВ	ВПЧ	<i>H. pylori</i>
Нейтрофильная инфильтрация	тело желудка	0,58***	0,26	0,14	0,01	0,12	0,22
	анtrum	0,43**	0,38**	0,37**	0,23	0,39**	0,22
	ДПК	0,54***	0,52***	0,23	0,04	0,10	0,01
Мононуклеарная инфильтрация	тело желудка	0,31*	0,14	0,02	−0,00	0,19	0,05
	анtrum	0,21	0,16	0,26	−0,00	0,13	−0,10
	ДПК	0,21	0,15	0,30*	0,10	0,01	0,10
Метаплазия СО	тело желудка	0,47***	0,23	0,13	0,17	0,09	0,08
	анtrum	0,44**	0,31*	0,20	0,15	0,14	0,26
	ДПК	0,21	0,22	0,31*	−0,11	0,07	0,20
Атрофия СО	тело желудка	0,17	0,05	−0,01	0,13	−0,03	−0,05
	анtrum	0,34*	0,16	0,18	0,04	0,11	0,11
	ДПК	—	—	—	—	—	—
Гиперплазия СО	тело желудка	0,27	0,16	0,14	0,27	0,25	0,02
	анtrum	0,48***	0,31*	0,36**	0,19	0,38**	0,07
	ДПК	0,40**	0,31*	0,36**	0,05	0,13	0,03
Дисплазия СО	тело желудка	0,46***	0,30*	0,27	0,15	−0,01	−0,00
	анtrum	0,43**	0,37**	0,22	0,29*	0,25	0,19
	ДПК	0,72***	0,37**	0,21	0,14	0,21	0,28*
Пролиферация сосудов	тело желудка	0,63***	0,19	0,11	0,10	−0,07	0,14
	анtrum	0,55***	0,19	0,14	0,12	−0,00	0,11
	ДПК	0,66***	0,37**	0,28*	0,14	0,19	0,33*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Примечание. «—» — отсутствие изучаемого признака.

птатах СО исследуемых отделов выявляли феномен «тутовой ягоды» и «пустого ядра» (рис. 1, 2).

В СО пациентов первой и второй групп преобладала слабовыраженная и умеренная экспрессия вирусных антигенов (рис. 3, 4), при этом наблюдалась тенденция к более низкой суммарной экспрессии вирусных антигенов у детей [3,0 (0,00–8,00) и 5,0 (0,00–14,00) соответственно; (p=0,055)]. Среди всех анализируемых вирусов только суммарная экспрессия ВЭБ была статисти-

чески значимо выше в СО взрослых [0,0 (0,00–3,00) и 0,0 (0,00–1,00); p=0,03]. Показатели экспрессии антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ и ЦМВ в СО у взрослых пациентов также выше, чем у детей, однако полученные значения были статистически незначимыми (p>0,05 во всех случаях сравнений).

Не установлено значимых различий в частоте обнаружения вирусных антигенов в зависимости от отдела ЖКТ (тело и антральный отдел желуд-

Таблица 4

Морфологические изменения в СО в зависимости от выявленных инфекционных агентов у детей

Признак	Инфекция отсутствует (n=14)	Вирусы (n=17)	Вирусы + <i>H. pylori</i> (n=21)	<i>H. pylori</i> (n=14)	p*
	1	2	3	4	
Нейтрофильная инфильтрация	1,0 (1,0–3,0)	4,0 (2,0–6,0)	3,0 (2,0–5,0)	2,0 (1,0–5,0)	$p_{1-2}=0,02$
Мононуклеарная инфильтрация	4,0 (3,0–4,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–5,0)	$p_{1-3}=0,04$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-4}=0,03$

*p – Kruskal–Wallis test.

ка, ДПК) как в группе взрослых пациентов, так и в группе детей ($p>0,05$ во всех случаях сравнений).

При анализе сочетания изученных инфекций выявлено, что *H. pylori* в качестве единственного инфекционного агента выявлен у 21% (95%ДИ 12–33) детей и только у 8% (95% ДИ 2–19) взрослых ($p=0,06$). В первой группе у 32% (95%ДИ 21–44) пациентов обнаружено микстинфицирование СО желудка и ДПК бактериями и вирусами, во второй группе – у 46,0% (95%ДИ 32–61) обследованных ($p>0,05$). В качестве моноинфекции вирусы выявлены у 26% (95%ДИ 16–38) детей и 18% (95%ДИ 9–31) взрослых ($p>0,05$). У 21% (95%ДИ 12–33) детей и 28% (95%ДИ 16–42) взрослых в СО желудка и ДПК анализируемые инфекционные агенты не обнаружены ($p>0,05$).

У взрослых сочетанное бактериально-вирусное инфицирование СО отмечалось достоверно чаще, чем инфицирование только вирусами либо *H. pylori* (в обоих случаях сравнений $p<0,01$). У детей отсутствовали статистически значимые различия в частоте выявления анализируемых вариантов инфицирования СО ($p>0,05$).

У детей наличие изучаемых вирусных антигенов в СО не было связано с возрастом ($p>0,05$), тогда как у взрослых пациентов установлена достоверная положительная связь между инфицированием СО ВПГ-1, ВЭБ и возрастом ($R=0,29$; $p=0,03$ и $R=0,27$; $p=0,05$ соответственно). У пациентов первой и второй групп обсеменение *H. pylori* высокодостоверно коррелировало с возрастом ($R=0,44$; $p=0,001$ и $R=0,45$; $p=0,0001$ соответственно).

Согласно результатам гистологического исследования биопсийного материала, в СО у детей признаки атрофии и кишечной метаплазии не выявлены.

При анализе влияния определяемых инфекций на морфологию СО в каждом из исследуемых отделов ЖКТ установлено наличие достоверных положительных корреляционных связей между интенсивностью экспрессии антигенов ВПГ-1 и степенью мононуклеарной и нейтрофильной

инфильтрации в антральном отделе желудка детей с ХГ (табл. 2). Статистически значимых связей наличия антигенов ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и обсеменения *H. pylori* со степенью лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СО в исследуемых отделах ЖКТ не выявлено ($p>0,05$).

В группе взрослых пациентов отмечена достоверная положительная корреляция выраженности морфологических изменений, обнаруженных при гистологическом исследовании СО желудка и ДПК, и показателей инфицированности биопсийного материала ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЭБ (табл. 3).

ВПЧ был ассоциирован только с нейтрофильной инфильтрацией и гиперплазией СО антрального отдела желудка, ЦМВ – с наличием дисплазии в антруме. Обсемененность *H. pylori* была достоверно связана только с пролиферацией сосудов и дисплазией ДПК.

Следует отметить более высокие значения суммарной нейтрофильной инфильтрации СО у взрослых пациентов – 5,0 (3,00–6,00) в сравнении с показателями данного морфологического признака в СО у детей – 2,0 (1,00–5,00) ($p=0,0002$). Статистически значимых различий в степени выраженности мононуклеарной инфильтрации СО между сравниваемыми группами не выявлено ($p>0,05$).

Установлено, что спектр инфекционных агентов, обнаруживаемых в анализируемых биоптатах, оказывает влияние на степень выраженности морфологических изменений в СО у детей и взрослых. При наличии вирусов либо вирусно-бактериальных ассоциаций в СО детей выявлена более высокая степень мононуклеарной инфильтрации, чем при моноинфицировании *H. pylori* (табл. 4). Отмечалась тенденция к более высокой степени нейтрофильной инфильтрации СО при инфицировании только анализируемыми вирусами ($p>0,05$).

Вероятно, вирусы в СО желудка и ДПК активируют мононуклеарные клетки (макрофаги, лимфоциты). Активированные макрофаги и лимфоциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины и хемокины, которые инду-

Таблица 5

Морфологические изменения в СО в зависимости от выявленных инфекционных агентов у взрослых

Признак	Инфекция отсутствует (n=14)	Вирусы (n=9)	Вирусы + <i>H. pylori</i> (n=23)	<i>H. pylori</i> (n=4)	p*
	1	2	3	4	
Нейтрофильная инфильтрация	3,5 (2,0–5,0)	4,0 (4,0–6,0)	6,0 (3,0–7,0)	4,5 (2,5–5,5)	p _{1–3} =0,01
Мононуклеарная инфильтрация	4,5 (2,0–6,0)	5,0 (3,0–6,0)	6,0 (4,0–6,0)	3,5 (2,5–4,0)	—
Метаплазия СО	0,0 (0,0–2,0)	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (0,0–4,0)	2,5 (2,0–3,5)	p _{1–4} =0,03 p _{1–2} =0,04
Атрофия СО	0,0 (0,0–3,0)	3,0 (2,0–3,0)	2,0 (0,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	—
Гиперплазия СО	1,5 (0,0–3,0)	4,0 (2,0–5,0)	3,0 (0,0–5,0)	0,0 (0,0–3,0)	p _{1–2} =0,03
Дисплазия СО	0,0 (0,0–3,0)	2,0 (2,0–4,0)	3,0 (1,0–6,0)	2,5 (0,5–4,5)	p _{1–2} =0,04 p _{1–3} =0,02
Пролиферация сосудов	0,5 (0,0–2,0)	3,0 (2,0–5,0)	3,0 (1,0–5,0)	4,0 (1,5–5,5)	p _{1–2} =0,03 p _{1–3} =0,02

*p – Kruskal–Wallis test.

цируют и поддерживают воспаление, — фактор некроза опухоли, *интерлейкины* (ИЛ-1, ИЛ-8). Выделенные цитокины привлекают из кровеносного русла в очаг воспаления новые лейкоциты, в первую очередь нейтрофилы, — нарастает клеточная инфильтрация тканей.

У взрослых пациентов, у которых СО желудка и ДПК были одновременно инфицированы *H. pylori* и вирусами, отмечалась тенденция к более высокой степени нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации, чем при моноинфицировании вирусами либо *H. pylori* (табл. 5). Выраженность атрофии и гиперплазии СО была выше у инфицированных только вирусами, выраженность метаплазии СО — при наличии только *H. pylori* (p>0,05).

Пролиферация в мелких сосудах СО у взрослых пациентов сопровождалась их сужением или расширением, неравномерным кровенаполнением, стазом и образованием мелких тромбов. При гистологическом исследовании в некоторых биоптатах обнаружено разрыхление мышечной и соединительно-тканной оболочек. Эндотелиоциты пораженных сосудов выглядели набухшими, с вакуолизированной цитоплазмой и гиперхромными увеличенными ядрами. В исследованных биоптатах наиболее часто обнаруживали неопределенную дисплазию и дисплазию низкой степени выраженности.

Различия морфологических характеристик воспалительного процесса в СО, выявляемые у пациентов при наличии и отсутствии вирусного инфицирования, свидетельствуют о значимости этих

инфекций в этиологии и патогенезе ХГ и ХД. Наличие выраженного воспалительного процесса в СО у пациентов с ХГ и ХД может служить обоснованием необходимости углубленного вирусологического обследования и принятия решения о коррективной проводимой терапии.

Выводы

У 57% обследованных детей и 64% взрослых в СО желудка и ДПК обнаружены вирусные антигены. Частота обнаружения и степень экспрессии антигенов ВЭБ в СО взрослых пациентов с ХГ и ХД статистически значимо выше, чем у детей.

Наличие ВПГ-1 сопровождается большей выраженностью и активностью хронического воспаления в СО желудка у детей и взрослых. У взрослых пациентов при инфицировании СО ВПГ-1 и ВПГ-2 увеличивается выраженность проявлений метаплазии, гиперплазии, дисплазии СО и пролиферации сосудов, ВЭБ и ВПЧ ассоциированы с активностью воспаления и гиперплазией СО, ЦМВ — с диспластическими изменениями в СО желудка.

У детей наличие в СО желудка и ДПК только *H. pylori* не сопровождается статистически значимыми морфологическими изменениями, у взрослых геликобактерная инфекция коррелирует с пролиферацией сосудов и дисплазией СО ДПК, а ее ассоциация с вирусным инфицированием сочетается с выраженной нейтрофильной инфильтрацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб. - М.; 2004. 168 с. [Isakov V.A., Selkov S.A., Moshetova L.K., Chernakova G.M. Modern treatment of herpesvirus infections: Manual for physicians. SPb. - M.; 2004. 168 p.]
2. Бокова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. Леч врач 2015; 6:37-9 [Bokova T.A. Pediatric herpesvirus infections: modern treatment options. Lech vrach 2015; 6:37-9].
3. Бархатова Т.В., Сенягина Н.Е., Краснов В.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при патологии почек у детей. Журн инфект 2011; 3(3):46-51 [Barkhatova T.V., Senyagina N.Ye, Krasnov V.V. Prevalence of herpesvirus infections markers in kidney diseases at pediatrics. Zhurn infekst 2011; 3(3):46-51].
4. Чигвинцева Е.А., Герасимова Н.М. Эрозивно-язвенные поражения гениталий, ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр (клинический случай). Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2009; 3:59-62 [Chigvintseva Ye.A., Gerasimova N.M. Genital erosive and ulcerative lesions associated to Epstein-Barr virus (clinical case). Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii 2009; 3:59-62].
5. Дудаева Н.Г., Гречушников В.Б., Бугаева И.О., Тарасова Г.Н., Головачева Т.В. Иммунологические и морфологические аспекты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpes viridae*. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 6(2):361-4 [Dudayeva N.G., Grechushnikov V.B., Bugayev I.O., Tarasova G.N., Golovacheva T.V. Immunological and morphological aspects of *Helicobacter pylori* and Herpesviridae diagnostics. Saratovskiy nauchno-meditsinsky zhurnal 2010; 6(2):361-4].
6. Saxena A., Nath Prasad K., Chand Ghoshal V. et al. Association of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 2008; 43(6): 669-74.
7. Канькова Н.Ю., Жукова Е.А., Шабунина Е.И., Видманова Т.А. и др. Динамика клинко-морфологических и микробиологических изменений при хроническом гастродуодените у детей. Практ мед 2012; 6(61):86-9 [Kankova N.Yu., Zhukova Ye.A., Shabunina Ye.I., Vidmanova T.A. et al. Dynamics of clinical, morphological and microbiological changes at chronic gastroduodenitis in pediatrics. Prakt med 2012; 6(61):86-9].
8. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Анищков Н.М., Новикова В.Н. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Арх пат 2010; 72(1):33-5 [Krulevsky V.A., Petrovsky A.N., Anichkov N.M., Novikova V.N. Chronic gastritis and herpesvirus infections in patients of different age. Arkh pat 2010; 72(1):33-5].
9. Ярославцева Н.Г., Грумбова Л.О., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.Н. и др. ПЦР-маркеры вирусных инфекций при хроническом гастрите у детей. Клин и лаб диагност 2014; 6: 54-8 [Yaroslavtseva N. G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova Ye.N. et al. PCR markers of viral infections and chronic gastritis in pediatrics. Klin i lab diagnost 2014; 6:54-8].
10. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D. et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. Lab Invest 2009; 89(1):80-90.
11. Nishikawa J., Yoshiyama H., Iizasa H., Kanehiro Y., Nakamura M. et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. Cancers (Basel) 2014; 6:2259-74.
12. Вольнец Г.В. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. Вopr совr педиатр 2006; 5(3):15-22 [Volynets G.V. Ethological pattern of the main types of chronic gastritis in pediatrics. Vopr sov r pедиатр 2006; 5(3):15-22].
13. Cárdenas-Mondragón M.G., Torres J. et al. Epstein-Barr virus association with peptic ulcer disease. Anal Cell Pathol (Amst) 2015; (doi:10.1155/2015/164840).
14. Kim J.M., Song C.W., Song K.S., Kim J.Y. Acute gastritis associated with Epstein-Barr virus infection in a child. Korean J Pediatr 2016; 59 (Suppl 1.):68-71.
15. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64:133-67.
16. Dixon M.F. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20:1161-81.

Серонегативный аутоиммунный гепатит

А.О. Бугверов

ФБГОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Seronegative autoimmune hepatitis

A.O. Bugeverov

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
The State government-financed healthcare institution «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow region, Russian Federation

Цель обзора. Обобщить данные по особенностям течения, диагностике и подходам к лечению серонегативного аутоиммунного гепатита (САИГ).

Основные положения. Число работ, посвященных САИГ, весьма невелико, и все они представлены описанием небольших серий наблюдений или отдельных клинических случаев. Чаще всего отсутствие повышенных уровней сывороточных γ -глобулинов, иммуноглобулина G и аутоантител отмечается при остром дебюте, что, вероятно, обусловлено запоздалым развитием гуморального иммунного ответа. На основании накопленной информации можно констатировать необходимость: 1) клинической настороженности в отношении САИГ, особенно при заболеваниях печени с высокой биохимической активностью; 2) биопсии печени во всех случаях неясного диагноза; 3) использования только стандартной балльной системы диагностики аутоиммунного гепатита; 4) назначения иммуносупрессивной терапии при обоснованном подозрении на САИГ (при условии исключения других причин поражения печени).

Заключение. САИГ представляет собой относительно редкий вариант течения аутоиммунного гепатита, наблюдающийся преимущественно при остром дебюте заболевания и требующий обязательного морфологического подтверждения.

Ключевые слова: серонегативный аутоиммунный гепатит, диагностика, лечение.

Aim of review. To summarize the modern data on the course, diagnostics and treatment approach in seronegative autoimmune hepatitis (SAH).

Summary. The number of articles devoted to SAH is quite low at the present time, while all of them are based on the small case series or single cases. Absence of elevated serum γ -globulins, immunoglobulin G and autoantibodies is most commonly seen in acute onset of the disease that is probably caused by delay of humoral immune response of the disease. According to available information one can postulate following: 1) clinical vigilance for SAH, especially at liver diseases with high biochemical activity; 2) performing liver biopsies in all cases of unclear diagnosis; 3) application of standard scoring diagnostic system at autoimmune hepatitis; 4) prescription of immunosuppressive therapy at justified suspicion for SAH (at ruling out of the other causes for liver disease).

Conclusion. SAH is a rare type of autoimmune hepatitis which is observed mostly at the acute onset of the disease and require obligatory morphological confirmation.

Key words: seronegative autoimmune hepatitis, diagnosis, treatment.

Бугверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 1199991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Bugeverov Alexey O. — MD, PhD, professor, chair of medico-social expertise, urgent and polyclinic therapy, Sechenov First Moscow State Medical University. Senior research associate, clinical diagnostic department, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute. Contact information: bcl72@yandex.ru; 1199991, Moscow, Trubetskaya st., 8, bld. 2.

Поступила: 03.01.17 / Received: 03.01.17

Для цитирования: Бугверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):27-33.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33

For citation: Buyeverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):27-33.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33

Согласно общепринятому определению, *аутоиммунный гепатит* (АИГ) — хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся разрушением пограничной пластинки, инфильтрацией печеночной ткани мононуклеарами, гипергаммаглобулинемией и продукцией аутоантител [1–3]. В основе патогенеза АИГ лежит иммунный ответ против собственных антигенов, обусловленный нарушением иммунорегуляции [4–6]. Исходя из определения, обнаружение повышенного уровня сывороточных γ -глобулинов и антител против аутологических антигенов относится к числу важных диагностических критериев АИГ, что нашло отражение в стандартной (табл. 1) и упрощенной (табл. 2) системах балльной диагностики.

Еще в публикациях начала 70-х годов прошлого века указывалось на возможность достижения биохимической ремиссии у пациентов с хроническим активным гепатитом на фоне применения глюкокортикостероидов [7, 8]. К этому времени представление об АИГ уже сформировалось, следовательно, можно предположить, что, по крайней мере, в части случаев наблюдался его *серонегативный вариант* (САИГ). Наличие такого типа течения АИГ признают большинство авторов монографий и обзоров, ограничиваясь, однако, кратким упоминанием без детализации клинической картины, особенностей диагностики и подходов к лечению [1–3, 5, 9]. Число работ, посвященных САИГ, до сих пор весьма невелико, и все они представлены описанием небольших серий наблюдений или отдельных клинических случаев.

D.J. Gassert и соавт. [10], проанализировав истории болезни 3507 пациентов, выделили 678 человек с повышенными сывороточными аминотрансферазами в течение более 6 месяцев и отсутствием признаков инфицирования вирусами гепатитов В и С. У 30 из них выявлены лабораторные и гистологические признаки классического АИГ. Еще у 6 больных диагностирован САИГ на основании следующих критериев: повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) на протяжении более 6 месяцев; отсутствие злоупотребления алкоголем; отсутствие приема гепатотоксических лекарств; отсутствие сывороточных аутоантител; нормальные сывороточные уровни церулоплазмينا и α 1-антитрипсина; нормальное насыщение трансферрина железом; гистологическая картина печени, соответствующая диагнозу АИГ, при условии выполнения биопсии печени не позже чем через 6 месяцев после назначения иммуносупрессоров.

Исследуемая панель аутоантител была представлена *антинуклеарными* (ANA), *антигладкомышечными* (анти-SMA), антителами к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), к печеночному растворимому антигену (анти-SLA), к нейтрофилам (ANCA) и к эндомизину. У 5 из 6 пациентов с САИГ в биоптатах печени выявлен септальный фиброз или цирроз. Сравнительная характеристика больных классическим АИГ и САИГ позволила выявить достоверные различия по таким параметрам, как относительная концентрация сывороточных глобулинов (5,2 vs 3,5 отн.%, $p=0,006$) и число диагностических баллов ($p<0,001$).

Все больные АИГ получали одинаковую иммуносупрессивную терапию: 20 мг преднизолона с последующим добавлением 50 мг азатиоприна и постепенным снижением дозы преднизолона по мере нормализации биохимических показателей. Среднее время достижения ремиссии в группах не различалось (2,6 vs 2,7 мес).

G. Maggiore и соавт. [11] в период с 1988 до 2010 г. наблюдали 38 детей, соответствующих критериям САИГ, к каковым были отнесены: отсутствие сывороточных аутоантител; исключение других причин поражения печени (в том числе гепатитов, вызванных факультативными гепатотропными вирусами — Эпштейна-Барра, вируса простого герпеса 6-го серотипа, цитомегаловируса и др.); типичная для АИГ гистологическая картина. В этой когорте авторы выделили 4 подгруппы пациентов: 1) с повышенным сывороточным уровнем γ -глобулинов (12 человек); 2) с нормальным либо пониженным уровнем γ -глобулинов и отсутствием сдвигов в клеточном составе крови (10); 3) в сочетании с апластической анемией (10); 4) в сочетании с тромбоцитопенией с наличием или отсутствием нейтропении (6).

Иммуносупрессивная терапия оказалась эффективной у всех больных за исключением одного ребенка, которому потребовалась трансплантация печени. У 10 пациентов отмечены рецидивы на фоне терапии. Так, в группе 1 рецидив наблюдался у 7 человек из 12, преимущественно из-за низкой приверженности к лечению, а у одного — через 9 месяцев после отмены иммуносупрессоров. В группе 2 рецидив во время лечения констатирован у 3 пациентов, в группах 3 и 4 — ни у кого (но одному ребенку из группы 3 выполнена трансплантация печени вследствие развития фульминантной печеночной недостаточности).

Сходные с G. Maggiore наблюдения представлены L.K. Rasmussen и соавт., которые описали

2 случая САИГ, сопровождавшихся панцитопенией и умеренно выраженной дисплазией костного мозга [12].

К. R. Patel и соавт. недавно опубликовали наблюдение 7 детей с гепатит-ассоциированной апластической анемией. У всех в дебюте отмечалось значительное повышение сывороточных аминотрансфераз и конъюгированного билирубина при отсутствии маркёров гепатотропных вирусов и гипергаммаглобулинемии. Несмотря на последнее обстоятельство, у 5 из 7 пациентов выявлен повышенный уровень ANA, тогда как у 2 аутоантитела отсутствовали. Гистологическая картина печени была представлена холестатическим гепатитом с обструкцией синусоидов. При иммуногистохимическом окрашивании обнаружено увеличенное соотношение CD8/CD4 лимфоцитов в печеночной ткани [13].

В педиатрической практике САИГ относительно часто сочетается с целиакией. Так, в работе S. Nastasio и соавт. целиакия выявлена у 19 из 79 больных АИГ, в 3 случаях гепатит был серонегативным [14]. Аналогичными были наблюдения других авторов, при этом в одних случаях раньше диагностировалась целиакия, в других — САИГ [15, 16].

Е. Ozaslan и соавт. [17] описали САИГ с острым дебютом у 52-летней женщины. Несмотря на 1,5-кратное повышение сывороточного уровня IgG, аутоантитела у нее отсутствовали. В биоптате печени выявлены множественные сливные некрозы, воспалительный инфильтрат в 3-й зоне ацинуса с доминированием плазматических клеток, розетки и регенерация желчных протоков. Имелись расхождения гистологической картины с незначительной биохимической активностью *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до трех верхних лимитов нормы (ВЛН), АлАт до 2,5 ВЛН, отмечался нормальный уровень билирубина. Сумма баллов по стандартной диагностической системе составила 11, что соответствовало вероятному АИГ.

Ввиду наличия у пациентки сахарного диабета назначенная иммуносупрессивная терапия включала 20 мг преднизолона, 50 мг азатиоприна и 1000 мг урсодезоксихолевой кислоты в день. Полный биохимический ответ был получен на 3-м месяце терапии, и, что интересно, он сопровождался появлением сывороточных ANA в диагностическом титре. Такие случаи отсроченного обнаружения ANA описывались и ранее [18]. Y. Miyake и соавт. на основании серии наблюдений продемонстрировали, что у ANA-негативных пациентов чаще отмечаются острый дебют болезни и некрозы в 3-й зоне ацинуса [19].

В. Yilmaz и соавт. [20] представили наблюдение 29-летней женщины с типичными гистологическими признаками АИГ и отсутствием характерных аутоантител. По упрощенной диагностической системе количество баллов составило 4,

что позволяло отвергнуть АИГ, по примененной позже стандартной системе оно равнялось 14, что соответствовало вероятному диагнозу. Активность аминотрансфераз у пациентки превышала ВЛН в 30 раз, уровень билирубина — в 8 раз наряду с увеличением МНО до 1,8. Указанные лабораторные данные позволили предположить дебют фульминантной печеночной недостаточности. Назначение 40 мг преднизолона привело к быстрой положительной динамике всех показателей уже к концу первой недели лечения. По мнению авторов, использование только упрощенных диагностических критериев может явиться причиной гиподиагностики САИГ, что представляет опасность в отношении развития фульминантной печеночной недостаточности. Этому же взгляду придерживаются и другие исследователи [4, 9].

В отдельных случаях помощь в диагностике САИГ может оказать определение дополнительных аутоантител. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела перинуклеарного типа (p-ANCA), часто обнаруживаемые при первичном склерозирующем холангите, могут выявляться и при АИГ 1-го типа. Иммуногистохимическое исследование позволяет отличить их от «обычных» p-ANCA по наличию периферического ядерно-мембранного компонента. Такие атипичные антитела получили название антинуклеарных нейтрофильных антител (p-ANNA). Они могут сопутствовать другим аутоантителам, характерным для АИГ 1-го типа, в отдельных случаях обнаруживаться изолированно, но практически никогда не выявляются при АИГ 2-го типа [21, 22].

Попытки идентифицировать главную мишень для аутоиммунных реакций привели к выделению основного компонента так называемого печеночно-специфического протеина — асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR). ASGPR, обозначаемый также как печеночный лектин, представляет собой трансмембранный гликопротеин 2-го типа. На сегодняшний день это единственный специфический для печеночной ткани аутоантиген, являющийся постоянным компонентом мембраны гепатоцитов. Антитела к нему обнаруживаются у 88% больных АИГ (совместно с ANA, SMA и анти-LKM-1), но также при вирусных гепатитах, лекарственных поражениях печени и первичном билиарном циррозе. Данные обстоятельства ограничивают определение анти-ASGPR для диагностики САИГ. Интересно, что титр анти-ASGPR коррелирует с воспалительной активностью и может служить дополнительным инструментом оценки эффективности терапии [21, 23]. Приводим клиническое наблюдение.

Больная Г. 53 лет обратилась в отделение гепатологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского 16.08.2016 г. При обращении жаловалась на снижение работоспособности, однако основным пово-

Таблица 1

Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
Женский пол	+2
Соотношение активности ЩФ и АЛАТ (АсАТ): >3 <1,5	−2 +2
Сывороточная концентрация γ-глобулинов или IgG: >2 ВЛН 1,5–2 ВЛН до 1,5 ВЛН <1 ВЛН	+3 +2 +1 0
Титр ANA, SMA или анти-LKM-1: >1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0
Анти-SLA, антиактиновые, анти-LC1, pANCA AMA в диагностическом титре	+2 −4
Маркёры вирусных гепатитов: есть нет	−3 +3
Применение гепатотоксических препаратов: да нет	−4 +1
Употребление алкоголя: <25 г/д >60 г/д	+2 −2
Генетические факторы: HLA DR3 или DR4 Другие аутоиммунные заболевания	+1 +2
Гистологические признаки: лобулярный гепатит плазматические клетки розетки ничего из перечисленного поражение желчных протоков другие этиологические признаки	+3 +1 +1 −5 −3 −3
Ответ на лечение кортикостероидами: полный рецидив после отмены	+2 +3
Сумма баллов, определяющая диагноз До начала иммуносупрессивной терапии: определенный вероятный После оценки эффективности лечения: определенный вероятный	 +15 10–15 +17 12–17

дом для консультации было повышение активности аминотрансфераз до 8 ВЛН, выявленное во время диспансеризации. Во время предыдущего обследования в 2014 г. биохимические показатели были в пределах нормы.

Из анамнеза: пациентка родилась в республике Мордовия, проживает в Московской области. Образование среднее специальное, работает в системе железнодорожного транспорта офисным сотрудником. Не курит, алкоголь употребляет редко (5–6 раз в год). Перенесенные заболевания: детские инфекции, аппендэктомия в 1999 г.. Менопауза с 2013 г. Аллергоанамнез

и наследственность по заболеваниям печени не отягощены.

Объективно: состояние удовлетворительное, нормального телосложения. Рост 168 см, масса тела 76 кг, ИМТ 26,9 кг/м². Кожа и слизистые оболочки нормальной окраски. Лимфоузлы не пальпируются. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, АД 135 и 80 мм рт. ст., пульс 86 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, уплотнена, с заостренным краем. Селезенка не пальпируется.

Таблица 2

Упрощенные диагностические критерии аутоиммунного гепатита

Критерии	Значения	Баллы
ANA или ASMA	$\geq 1:40$	1
ANA или ASMA	$\geq 1:80$	2
или LKM-1	$\geq 1:40$	2
или SLA	+	2
IgG	Выше нормы	1
	$>1,1$ нормы	2
Гистологическая картина	Вероятный АИГ	1
	Типичный АИГ	2
	Атипичный АИГ	0
Маркёры вирусных гепатитов	Нет	2

Определенный АИГ ≥ 7 баллов, вероятный АИГ ≥ 6 баллов.

В клиническом анализе крови: Hb 112 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^9$ /л, лейкоциты $4,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 166×10^9 /л, СОЭ 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АлАТ 387 ЕД/л (ВЛН 40 ЕД/л), АсАТ 366 ЕД/л (ВЛН 40 ЕД/л), гамма-глутамилтранспептидаза 67 ЕД/л (ВЛН 50 ЕД/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) 129 ЕД/л (ВЛН 270 ЕД/л), общий билирубин 1,2 мг/дл (ВЛН 1,0 мг/дл; непрямой — 0,4 мг/дл, прямой — 0,8 мг/дл), общий белок 8,0 г/л, альбумин 3,6 г/л, креатинин 0,9 мг/дл. Протромбиновый индекс 89%, МНО 1,11. Электрофорез белка: альбумин 52,8 отн.%, глобулины $\alpha 15,6$, $\alpha 210,9$, $\beta 11,9$, $\gamma 18,8$ отн.%. Иммуноглобулины: IgA 290 мг%, IgM 115 мг%, IgG 1250 мг%. Ферритин 178 нг/мл, церулоплазмин 425 мг/л, $\alpha 1$ -антитрипсин 1,6 г/л. Маркёры вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, HBsAg, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, HDV РНК), RW, анти-ВИЧ отрицательные. Аутоантитела: ANA, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA, к митохондриям (AMA), к нейтрофилам (p-ANCA), к тканевой трансглутаминазе не определялись или были ниже диагностического титра. В анализах мочи и кала патологических изменений не выявлено.

При УЗИ брюшной полости отмечены диффузные изменения печени, умеренная гепатомегалия (правая доля 165 мм, левая 72 мм), размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен в норме.

Биопсия печени (06.09.2016): гепатоциты в состоянии гидропической, отдельные — жировой дистрофии. Выраженная лобулярная лимфоидная инфильтрация со значительной примесью плазматических клеток, мостовидные некрозы, розетки, порто-портальные и порто-центральные септы. Индекс гистологической активности 14 баллов, индекс фиброза 3 балла (METAVIR), 4 балла (Ishak). Заключение: изменения печени не противоречат диагнозу аутоиммунного гепатита высокой степени активности.

При подсчете баллов по стандартной и упрощенной системам диагностики АИГ в первом случае их количество составило 15 (вероятный диагноз), во втором случае — 4 (маловероятный). Очевидно, что отсутствие достаточного набора критериев было обусловлено нормальным уровнем γ -глобулинов, IgG и титрами аутоантител, не достигающими диагностических значений. Вместе с тем характерная гистологическая картина, высокая активность воспаления с прогрессирующим фиброзом и надежное исключение другой патологии печени позволили предположить наличие у пациентки САИГ.

Сформулирован диагноз: АИГ, серонегативный вариант, с высокой гистологической активностью и септальным фиброзом (активность 13 баллов, фиброз 3 балла). 22.09.2016 г. начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном 30 мг в сутки и азатиоприном 100 мг в сутки с последующим снижением доз препаратов по мере редукции биохимической активности гепатита. Предпочтение комбинированной схеме отдано на основании нежелательности назначения высоких доз глюкокортикоидов пациентке в постменопаузальном периоде.

Через 2 недели лечения констатирована положительная динамика биохимических показателей: активность АлАТ снизилась до 99 ЕД/л, АсАТ до 87 ЕД/л, уровень общего билирубина до 0,9 мг%. При очередном визите через 4 недели от начала терапии отмечена нормализация трансаминаз (АлАТ 34 ЕД/л, АсАТ 32 ЕД/л), СОЭ снизилась до 18 мм/ч. Побочные эффекты проводимой терапии были минимальны: отмечалось лишь незначительное повышение АД до 140/90 мм рт. ст.

Доза преднизолона 24.10 была снижена до 20 мг в сутки, 12.11 — на фоне сохраняющейся нормальной активности аминотрансфераз, до 10 мг в сутки, с одновременным уменьшением дозы азатиоприна до 50 мг в сутки. Редукция дозировок иммуносупрессоров не повлияла на ключевые биохимические параметры.

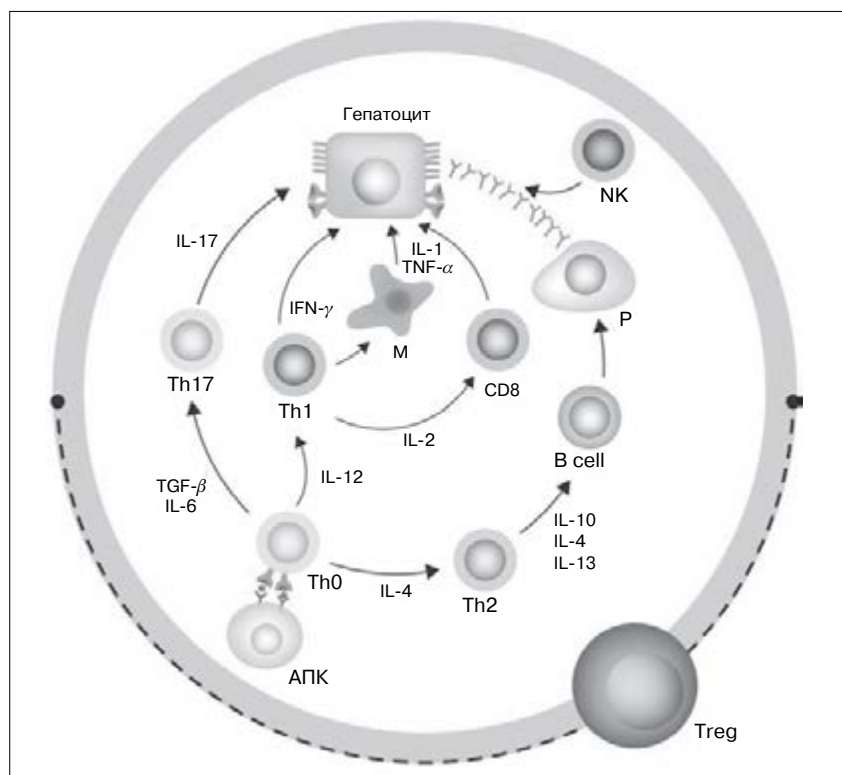
В середине 2000-х годов в США среди больных, которым была выполнена трансплантация печени,

доля криптогенного хронического активного гепатита и цирроза печени составила 6,9%, тогда как на долю соответствовавшего стандартным критериям АИГ приходилось 2,3% [10]. Вполне вероятно, что ранняя диагностика САИГ позволит уменьшить число пациентов с терминальной стадией болезни печени.

Консенсус Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2015 г. признает отсутствие четких диагностических критериев САИГ [24]. Отмечается, что у 25–39% больных с острым дебютом АИГ не наблюдается повышение IgG, а у 9–17% не выявляются циркулирующие антитела [25, 26]. Необходимо помнить, что острый дебют АИГ часто сопровождается доминирующими некрвоспалительными изменениями в перипортальной зоне [27]. В педиатрической практике описаны пациенты с нормальным уровнем γ -глобулинов, тем не менее соответствующие диагностическим критериям классического АИГ [28].

Наиболее логичное объяснение феномена САИГ — малая продолжительность иммуновоспалительной реакции, недостаточная для продукции аутоантител в диагностическом титре. С учетом сложного патогенеза АИГ еще одной возможной версией является развитие иммунной реакции у отдельных пациентов с доминированием Т-клеточного ответа (см. рисунок).

Основная клиническая проблема заключается в том, что САИГ, по сути, является диагнозом исключения. Более того, уверенность в установлении истинной природы заболевания появляется только после получения ответа на иммуносупрессивную терапию, т.е. diagnosis per exclusionem должен быть подтвержден diagnosis ex juvantibus. Открытие новых аутоантител теоретически может уменьшить число таких больных, однако ввиду вышеназванных причин вероятность указанного сценария невелика.



Патогенез аутоиммунного гепатита

Антиген-презентирующая клетка (АПК) осуществляет контакт с коммитированным Т-лимфоцитом-хелпером (Th0), «представляя» ему аутоантигенный пептид вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса. Активированный Th0 в зависимости от микроокружения цитокинов и природы антигена дифференцируется в субпопуляции Т-хелперов Th1, Th2 или Th17. В свою очередь, Th1 секретируют IL-2 и IFN- γ , активирующие макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), усиливающие экспрессию HLA I класса и индуцирующие экспрессию HLA II класса на гепатоцитах; Th2 секретируют преимущественно интерлейкины (IL) -4, 10 и 13, стимулируя продукцию аутоантител В-лимфоцитами. Активированные макрофаги (M) секретируют IL-1 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). При нарушении функции регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) запускаются эффекторные механизмы: деструкция гепатоцитов CD8, цитокинами Th1 и макрофагов, а также натуральными киллерами (NK) с участием аутоантител, экспрессирующихся на поверхности гепатоцитов. Роль недавно описанных Th17, образующихся под влиянием трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и IL-6, продолжает изучаться; по-видимому, она заключается в регуляции иммунного ответа, дублирующей или дополняющей Treg (по Kochar R., Fallon M., 2015; Liberal R. и соавт., 2016, с изменениями)

Pathogenesis of autoimmune hepatitis.

The Antigen-presenting cell (APC) contacts to uncommitted T-helper lymphocyte (Th0), presenting autoantigenic peptide along with the main histocompatibility complex (HLA) class II molecule. The activated Th0 is differentiated to T-helper cells subpopulations: Th1, Th2 or Th17 according to cytokine microenvironment and antigen type. In turn, Th1 secrete IL-2 and IFN- γ that activate macrophages and cytotoxic T lymphocytes (CD8) amplifying expression of HLA class I and inducing expression of HLA class II on hepatocytes; Th2 secrete mainly interleukins (IL-4, 10 and 13), that stimulate autoantibody production by B-lymphocytes. Activated macrophages (M) secrete IL-1 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Dysfunction of regulatory T-lymphocytes (Treg) initiate effector mechanisms: destruction of CD8 hepatocytes by Th1 cytokines and macrophages, as well as by natural killer cells (NK) with involvement of hepatocyte surface-expressed autoantibodies. The role of recently described Th17, upregulated by transforming growth factor-beta (TGF- β) and IL-6 is under study at the present time; apparently, it may be the regulation of immune response duplicating or supplementing Treg function (modified from Kochar R., Fallon M., 2015; Liberal R. et al., 2016).

Таким образом, на основании накопленной (как отмечалось выше, весьма ограниченной) информации можно обозначить несколько ключевых положений.

1. Необходима клиническая настороженность в отношении САИГ, особенно в случаях заболевания печени с высокой биохимической активностью.

2. Биопсия печени должна применяться во всех случаях неясного диагноза, при этом особое внимание уделяется квалификации морфолога.

3. Для диагностики САИГ следует использовать только стандартную балльную систему диагностики; подсчет баллов по упрощенной системе с высокой вероятностью ведет к получению ложноотрицательного результата.

4. Обоснованное подозрение на САИГ, при условии исключения других причин поражения печени, служит основанием для начала иммуносупрессивной терапии в стандартных для АИГ режимах.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Бувеев А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2-е изд. М. Изд. дом «М-Вести», 2011. [Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Autoimmune liver diseases in clinicians' practice. 2nd ed. M. Ed. house «M-Vesti», 2011].
- Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(5):37-45. [Shirokova Ye.N., Ivashkin K.V., Ivashkin V.T. Autoimmune hepatitis: novel in diagnostics, pathogenesis and treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):37-45].
- Czaja A.J. Autoimmune hepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; 1:113-43.
- Kochar R., Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? Hepatology 2010; 51:350-1.
- Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. J Clin Transl Hepatol 2015; 3(1):42-52.
- Liberal R., Grant C.R., Ma Y., Csizmadia E. CD39 mediated regulation of Th17-cell effector function is impaired in juvenile autoimmune liver disease. J Autoimmun 2016; 72:102-12.
- Cook G.C., Mulligan R., Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Q J Med 1971; 158(40):159-85.
- Soloway R.D., Summerskill W.H.J., Baggenstoss A.H., et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972; 63(5):820-33.
- Mendizabal M., Marciano S., Videla M.G., et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27:644-8.
- Gassert D.J., Garcia H., Tanaka K., Reinus J.F. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis Dig Dis Sci 2007; 52:2433-7.
- Maggiore G., Socie G., Marco Sciveres M., et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: spectrum of disorders Dig Liver Dis 2016; 48:785-91.
- Rasmussen L.K., Stenbø E.V., Kerndrup G.B., Hasle H. Autoimmune hepatitis and seronegative hepatitis associated with myelodysplastic syndrome in children. J Pediatr Hematol Oncol 2016; 38(8):e274-7.
- Patel K.R., Bertuch A., Sasa G.S. Features of hepatitis in hepatitis-associated aplastic anemia: clinical and histopathologic study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64(1):e7-12.
- Nastasio S., Sciveres M., Riva S., et al. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56(6):671-4.
- Quail M.A., Russell R.K., Bellamy C., et al. Seronegative autoimmune hepatitis pre-senting after diagnosis of coeliac disease: a case report. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21:576-9.
- Caprai S., Vajro P., Ventura A., et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:803-806.
- Ozaslan E., Samsar U., Erden E. Acute seronegative autoimmune hepatitis. Hepatogastroenterology 2010; 57:334-5.
- Montana-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. Hepatology 2007; 46:1138-45.
- Miyake Y., Iwasaki Y., Kobashi H., et al. Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. Hepatol Res 2009; 39:241-6.
- Yilmaz B., Unlud O., Evcenb R., Ugurluoglu C. Acute onset seronegative autoimmune hepatitis: are simplified diagnostic criteria sufficient? Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28(5):607-8.
- Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J Gastroenterol 2008; 14(21):3374-87.
- Liberal R., Grant C.R., Longhi M.S., et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. Autoimmun Rev 2014; 13(4-5):435-40.
- Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В. и др. Диагностическое значение аутоантител к асialogликопротеиновому рецептору при аутоиммунном гепатите. Эксп клин гастроэнтерол 2013; 8:45-9. [Sagynbayeva V.E., Lazebnik L.B., Vinnytskaya Ye.V. et al. Diagnostic value of autoantibodies against asialoglycoprotein receptor in autoimmune hepatitis. Eksp klin gastroenterol 2013; 8:45-9].
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63:971-1004.
- Fujiwara K., Fukuda Y., Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute onset autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2008; 43:951-8.
- Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2011; 46:378-90.
- Stravitz R.T., Lefkowitz J.H., Fontana R.J., et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. Hepatology 2011; 53:517-26.
- Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997; 25:541-7.

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при неалкогольной жировой болезни печени

В.Т. Ивашкин¹, И.Г. Бакулин², П.О. Богомолов³, М.В. Мациевич³, Н.И. Гейвандова⁴, П.В. Корой⁴, С.В. Недогада^{5,6}, О.А. Саблин⁷, Л.Г. Ленская⁸, Е.В. Белобородова⁹, А.А. Багрецова¹⁰, Р.А. Абдулхаков¹¹, М.Ф. Осипенко¹², И.В. Осипова¹³, Д.А. Почепцов⁶, Е.В. Чумачек⁵, О.М. Хромцова¹⁴, Е.В. Кузьмичева¹⁵

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

³ООО «Клиническая больница Центросоюза», г. Москва, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Российская Федерация

⁶ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 3», г. Волгоград, Российская Федерация

⁷ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина» МЧС России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Российская Федерация

¹⁰ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» Федерального медико-биологического агентства, г. Архангельск, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹³НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул», Открытое акционерное общество «Российские железные дороги», г. Барнаул, Российская Федерация

¹⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁵Муниципальное бюджетное учреждение «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Geyvandova Natalya I. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases, hospital course, Stavropol state medical university. Contact information: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Stavropol region, Stavropol, Mira St., 310.

Поступила: 16.11.16 / Received: 16.11.16

Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv®) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12)

V.T. Ivashkin¹, I.G. Bakulin², P.O. Bogomolov³, M.V. Matsiyevich³, N.I. Geyvandova⁴, P. V. Koroy⁴, S.V. Nedogoda^{5,6}, O.A. Sablin⁷, L.G. Lenskaya⁸, Ye.V. Beloborodova⁹, A.A. Bagretsova¹⁰, R.A. Abdulkhakov¹¹, M.F. Osipenko¹², I.V. Osipova¹³, D. A. Pocheptsov⁶, Ye.V. Chumachek⁵, O.M. Khromtsova¹⁴, Ye.V. Kuzmicheva¹⁵

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 Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center (MCSPC)», Moscow health-care department, Moscow, Russian Federation

³ LLC «Tsentrosoyuz clinical hospital», Moscow, Russian Federation

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation

⁵ The State educational institution of higher education «Volgograd state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, the Russian Federation

⁶ Federal government-financed healthcare institution «Volgograd regional hospital #3», Volgograd, Russian Federation

⁷ The Federal state institute of public health «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine», The Ministry of Russian federation for civil defense, emergencies and elimination of consequences of natural disasters, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Tomsk region State autonomous healthcare institution «Tomsk regional hospital», Tomsk, Russian Federation

⁹ The State educational institution of higher education «Siberian State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, the Russian Federation

¹⁰ State educational government-financed healthcare institution «Semashko Northern medical clinical center», Federal Medical-Biological Agency, Arkhangelsk, the Russian Federation

¹¹ The State educational institution of higher education «Kazan State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, the Russian Federation

¹² The State educational institution of higher education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

¹³ Non-governmental healthcare institution «Barnaul station sectional hospital», JSC Russian Railways, Barnaul, the Russian Federation

¹⁴ The State educational institution of higher education «Ural state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation.

¹⁵ Municipal government-financed healthcare institution «Central municipal hospital #7», Yekaterinburg, Russian Federation

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив» (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии.

Материал и методы. В исследование были включены 180 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, рандомизированные в основную и контрольную группы в соотношении 2:1. Пациенты основной группы получали Фосфоглив в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно в течение 2 нед, затем — по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед (общая продолжительность лечения 12 нед), пациенты контрольной группы — плацебо по той же схеме. Проводили оценку динамики уровня маркера воспаления — адипонектина — в сыворотке крови, индекса NAFLD fibrosis score, влияния терапии на качество жизни и безопасность больных.

Результаты. Через 12 нед у пациентов с более выраженным цитолизом (активность аланинаминотрансферазы 3 нормы и выше) частота положительной динамики уровня адипонектина на фоне приема Фосфоглива составила 57,9%, в то время как на фоне терапии плацебо — только 10,0% ($p=0,019$). Среднее значение индекса NAFLD fibrosis score в основной группе осталось практически без изменений, между тем как в контрольной группе отмечалась его отрицательная динамика, следствием чего стали статистически значимые различия между

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of two pharmacological forms of «Phosphogliv» (lyophilizate for intravenous administration and capsules) for the treatment of fatty liver degeneration of non-alcoholic etiology.

Material and methods. Original study included overall 180 patients with nonalcoholic fatty liver disease that were randomized to the basic and control groups in the ratio of 2:1. The basic group patients received Phosphogliv 5 mg/day as intravenous bolus injection for 2 weeks, followed by oral intake of 2 capsules *t.i.d.* for 10 weeks (the total treatment duration was 12 weeks), control group patients received placebo in the same mode. Serum levels of inflammatory marker adiponectin, NAFLD fibrosis score, treatment effect on quality of life and safety of patients were monitored.

Results. In 12 wks in patients with more significant cytolysis (threefold and higher serum alanine transaminase activity) and the rate of adiponectin level improvement on the background of Phosphogliv was 57.9% versus only 10.0% ($p=0.019$) in the placebo group. The mean NAFLD fibrosis score in the basic group remained almost unchanged, while in the control group negative dynamics was revealed, that resulted in statistically significant differences between groups (2.5 ± 1.2 units versus 2.0 ± 1.3 units respectively; $p=0.009$). At Phosphogliv injection already during the first 2 wks more pronounced improvement of subjective perception of dyspeptic symptoms was observed (mean score was 5.6 ± 1.3 versus 5.1 ± 1.4 ; $p=0.021$). When the treatment course

группами ($2,5 \pm 1,2$ у.е. против $2,0 \pm 1,3$ у.е. соответственно; $p=0,009$). При введении Фосфоглива уже в течение первых 2 нед наблюдалось более выраженное улучшение субъективного восприятия проявлений диспепсии (средний балл $5,6 \pm 1,3$ против $5,1 \pm 1,4$; $p=0,021$). После завершения полного курса терапии у пациентов основной группы был зафиксирован более высокий средний балл по шкале «уровень жизненной энергии» ($5,9 \pm 1,0$ против $5,6 \pm 1,0$; $p=0,034$). На фоне терапии зарегистрированы лишь единичные нежелательные явления статистически значимых различий в их частоте между группами не зафиксировано. Динамика основных физикальных параметров и лабораторных показателей также была сопоставимой.

Выводы. Полученные результаты позволяют ожидать на фоне терапии неалкогольной жировой болезни печени, включающей Фосфоглив, уменьшения активности стеатогепатита, замедления прогрессирования фиброза, улучшения прогноза заболевания, а также высокую удовлетворенность пациентов при благоприятном профиле безопасности.

Ключевые слова: Фосфоглив, гепатопротектор, неалкогольная жировая болезнь печени, воспаление, фиброз, качество жизни.

was completed the basic group patients had higher mean score by «level of energy» scale (5.9 ± 1.0 versus 5.6 ± 1.0 ; $p=0.034$). Only sporadic adverse effects were found to the background of treatment, no statistically significant differences in their rate in were recorded. Dynamics of the basic physical parameters and laboratory tests was comparable as well.

Conclusions. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease that includes Phosphogliv provides reduction of steatohepatitis activity, retardation of fibrosis progression, improvement of overall disease prognosis and high satisfaction of patients at a favorable safety profile.

Key words: Phosphogliv, hepatoprotector, non-alcoholic fatty liver disease, inflammation, fibrosis, quality of life.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Гейвандова Н.И., Корой П.В., Недогода С.В., Саблин О.А., Ленская Л.Г., Белобородова Е.В., Багрецова А.А., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Осипова И.В., Почепцов Д.А., Чумачек Е.В., Хромцова О.М., Кузьмичева Е.В. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):34-43. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43

For citation: Ivashkin V.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Geyvandova N.I., Koroy P.V., Nedogoda S.V., Sablin O.A., Lenskaya L.G., Beloborodova Ye.V., Bagretsova A.A., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Osipova I.V., Pocheptsov D.A., Chumachek Ye.V., Khromtsova O.M., Kuzmicheva Ye.V. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02-12). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):34-43. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43

Введение

Согласно данным крупного мета-анализа, включавшего 86 исследований с общей выборкой более 8,5 млн пациентов из 22 стран, опубликованного в 2015 г., распространенность *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) в мире составляет около 25,2%, а развитие и прогрессирование фиброза наблюдаются у 40,8% больных [1]. В Российской Федерации частота развития НАЖБП достигает 37,1%, при этом она имеет наибольший удельный вес среди всех заболеваний печени — 71,6%, в настоящее время отмечается тенденция к росту данного показателя [2]. Таким образом, эпидемиологическую ситуацию по данному заболеванию в нашей стране можно оценивать как неблагоприятную, что подчеркивает потребность системы здравоохранения в доступном и эффективном лечении.

Несмотря на то что общепринятого стандарта лечения больных с НАЖБП нет, в понимании патогенеза и наиболее перспективных терапевтических мишеней за последние годы достигнут значительный прогресс. Вместо устаревшей гипотезы «двух ударов» («*two-hit hypothesis*») предложена гипотеза «множественных ударов» («*multiple hit hypothesis*»), отличающаяся более комплексным подходом, согласно которой в качестве основных факторов прогрессирования болезни выделяют инсулинорезистентность, эндокринную активность жировой ткани, факторы питания, кишечную микробиоту, а также генетические и эпигенетические факторы [3]. Ключевыми патогенетическими механизмами, посредством которых происходит прогрессирование НАЖБП в *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), *цирроз* (ЦП) и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК), являются воспаление и фиброгенез. Развитие воспаления обуслов-

лено прямым или опосредованным стимулирующим воздействием перечисленных факторов на продукцию провоспалительных цитокинов, в первую очередь *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α) и *интерлейкина-6* (ИЛ-6). Генетические и эпигенетические факторы могут способствовать хронизации воспалительного процесса, гибели гепатоцитов, активации звездчатых клеток печени и повышенной продукции ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (фиброгенезу). Очевидно, что основными мишенями терапии НАЖБП должны быть два патологических процесса — воспаление и фиброгенез.

«Фосфоглив» — отечественный препарат для лечения заболеваний печени, разработанный в НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича российскими учеными под руководством академика А.И. Арчакова. Препарат представляет собой защищенную патентом фиксированную комбинацию двух действующих веществ — *глицирризиновой кислоты* (ГК) и *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФ). Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у ГК противовоспалительной активности, связанной с ингибирующим влиянием на продукцию ФНО α и ИЛ-6 [4, 5], а также антифиброзного действия, обусловленного подавлением активности звездчатых клеток печени и продукции ими коллагена [6]. По имеющимся данным, ЭФ способны восстанавливать целостность поврежденных клеточных мембран, а также оказывать благоприятное влияние на течение стеатоза печени [7]. Кроме того, в составе комбинации ЭФ способствуют повышению биодоступности ГК благодаря улучшению ее липофильных свойств [8, 9].

Ранее эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата были доказаны в ряде небольших клинических исследований. В частности, было продемонстрировано статистически значимое положительное влияние на динамику печеночных аминотрансфераз [10–13], провоспалительных цитокинов — ФНО α , ИЛ-6 [10], фиброза печени по данным эластометрии [13]. Во всех исследованиях, в задачи которых входило изучение безопасности препарата, нежелательные явления были единичными, умеренно выраженными и полностью обратимыми.

С целью подтверждения эффективности и безопасности Фосфоглива при НАЖБП было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое пострегистрационное (IV фаза) клиническое исследование РНГМ2/Р02-12 «Гепард» (разрешение Министерства здравоохранения РФ № 575 от 14 декабря 2012 г.).

Ранее были опубликованы предварительные результаты исследования, основанные на промежуточной оценке эффективности и безопасности препарата при лечении 65 пациентов (около 1/3 всей

выборки), которые были расслеплены в установленном порядке. В группе Фосфоглива динамика уровня аминотрансфераз была статистически значимой, а нормализации уровня АЛАТ удалось достичь у 33% пациентов, в то время как в группе плацебо — у 19%. Положительная динамика индекса NAFLD fibrosis score была зафиксирована у 42,9% больных в основной группе и только у 26,3% в группе контроля. Данные различия не были достоверными, так как выборка не достигла статистической мощности, однако позволили отметить тенденцию. Профиль безопасности Фосфоглива оказался сопоставимым с таковым плацебо [14].

В настоящей статье приведен анализ окончательных результатов исследования, после статистической обработки всех полученных данных.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив» в лечении пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии.

Задачи исследования включали сравнительную оценку влияния Фосфоглива и плацебо на динамику уровня маркеров воспаления, индекса фибротической активности NAFLD fibrosis score, качества жизни, а также профиля безопасности двух режимов терапии.

Материал и методы исследования

Исследование проводили в 23 клинических центрах РФ. Включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с установленным диагнозом «жировая дегенерация печени» (K76.0 по МКБ-10), у которых индекс массы тела (ИМТ) не превышал 40 кг/м² и уровень аминотрансфераз — *аланинаминотрансферазы* (АЛАТ) и/или *аспартатаминотрансферазы* (АСАТ) — в сыворотке крови был повышен в 1,5–4,5 раза при соотношении АСАТ/АЛАТ менее 1, что свидетельствует о неалкогольной природе заболевания.

Критериями не включения являлись ЦП; болезни печени другой этиологии, включая алкогольную; наличие алкогольного анамнеза; наркотическая и алкогольная зависимость (актуальная или в анамнезе); прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторными или гепатотоксическими свойствами; сахарный диабет; соматические заболевания (острые, хронические в стадии обострения, в стадии декомпенсации, тяжелого течения); переносимость компонентов исследуемого препарата; состояние пред-, мено- и постменопаузы, при котором необходима заместительная гормональная терапия; беременность или период грудного вскармливания.

Всего в исследование были включены 180 пациентов. При расчёте численности выборки предпо-

чение было отдано модели с неравным числом пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения (2:1), численность которых была статистически обоснована. Распределение пациентов в основную (Фосфоглив) и контрольную (плацебо) группы проводили случайным образом методом блоковой рандомизации.

Потенциальные риски, которым подвергались участники исследования, были незначительными и включали процедуру забора крови из вены, регистрацию ЭКГ и прием исследуемого препарата. Ни одно из перечисленных вмешательств не угрожало жизни пациентов. Все стадии исследования проводили в соответствии с действующим законодательством и Национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Протокол исследования был утвержден Советом по этике Министерства здравоохранения РФ (выписка из протокола заседания № 50 от 14.11.2012 г.). От всех лиц, ставших объектами исследования, было получено добровольное информированное согласие.

В течение первых 2 нед участникам исследования препарат вводили внутривенно струйно по 5 г/сут, затем их переводили на прием внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение последующих 10 нед. Общая продолжительность лечения составила 12 нед. В исследовании использовали плацебо в форме лиофилизата и капсул, что исключало возможность идентификации препарата как исследователями, так и пациентами.

Поскольку «золотым стандартом» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП является биопсия, ее проведение было предусмотрено протоколом исследования. Однако согласия на ее проведение до начала терапии и после завершения курса лечения не было получено ни от одного участника исследования. Использование эластометрии в качестве метода оценки эффективности терапии было затруднительно ввиду неравнозначных диагностических возможностей центров исследования. В связи с этим было принято решение ориентироваться на динамику биохимических маркеров воспаления и расчетный показатель — индекс NAFLD fibrosis score.

Статистически значимое положительное влияние Фосфоглива на динамику уровня печеночных аминотрансфераз было продемонстрировано при анализе промежуточных данных. Результаты анализа были опубликованы, они могут служить подтверждением факта, доказанного в более ранних работах. Нельзя отрицать и того, что их чувствительность и специфичность при оценке эффективности терапии ограничены. Так, уровень этих ферментов может не выходить за границы нормы у 78% пациентов с НАЖБП [15, 16], так же как и различные гистологические стадии болезни встречаются при нормальном значении АлАТ [17, 18].

В связи с этим в настоящей статье мы приводим анализ динамики уровня другого биохимического маркера воспаления — адипонектина, оценку которой проводили в ходе исследования.

Адипонектин — цитокин, секретируемый клетками жировой ткани, обладающий гепатопротекторной активностью. Снижение его уровня ассоциируется с развитием НАСГ и коррелирует с тяжестью течения заболевания [19, 20]. Установлено, что как косвенный маркер активности НАСГ он характеризуется чувствительностью 68% и специфичностью 79% [21]. Высокая специфичность служит обоснованием выбора этого показателя в качестве оценочного критерия эффективности терапии.

Для оценки влияния двух режимов терапии на фиброгенез был использован неинвазивный тест — шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (индекс NAFLD fibrosis score). В основу теста положен логарифмический расчет индекса с помощью значений таких параметров, как возраст, ИМТ, активность АлАТ и АсАТ, уровень тромбоцитов и альбумина; учитывают также наличие нарушения толерантности к глюкозе/сахарного диабета. Значения менее $-1,455$ свидетельствуют о высокой вероятности отсутствия выраженного фиброза (F0–F2), значения более $0,675$ являются предикторами выраженного фиброза (F3–F4). Таким образом, чем выше значение индекса, тем выше вероятность наличия выраженного фибротического поражения печени, а уменьшение его значения свидетельствует о положительной динамике. Валидность индекса NAFLD fibrosis score как скринингового метода была доказана в клинических исследованиях [22]. Кроме того, он рекомендован для диагностики фиброза при НАЖБП (1В) экспертами Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [7].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день валидированных биомаркеров или шкал для неинвазивной оценки динамики фиброза на фоне терапии НАЖБП нет. Вместе с тем авторы европейских клинических рекомендаций не исключают подобной возможности, отмечая, что данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении [23]. Достаточно высокая прогностическая ценность индекса NAFLD fibrosis score как скринингового метода позволяет ожидать сопоставимых результатов при использовании шкалы в качестве суррогатного маркера прогрессирования фиброза. Опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о такой возможности [24]. Совокупность этих данных позволила нам использовать подобную стратегию у пациентов, отказавшихся от проведения биопсии.

Для сравнительного анализа влияния препаратов на качество жизни пациентов был использован специальный валидированный опросник качества жизни для пациентов с хроническими

заболеваниями печени (Chronic Liver Disease Questionnaire — CLDQ) [25].

Оценку безопасности двух режимов терапии проводили на основании регистрации нежелательных явлений и динамики основных физикальных параметров и лабораторных показателей.

В итоговый анализ были включены все пациенты, получившие по крайней мере одну дозу препарата (ITT-популяция). Статистический анализ данных проводили с помощью программ Statistica v.12.0 (StatSoft, USA; Лицензия № BGA312G214630A12-W) и Microsoft Excel 2010. Для количественных показателей рассчитывали стандартные характеристики (среднее, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах), для качественных — частотные характеристики признаков в исследуемых группах. Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро—Уилка. Для внутри- и межгрупповых сравнений количественных показателей использовали методы дисперсионного анализа — ANOVA (параметрические методы сравнения средних для случая нормального распределения — t-критерий Стьюдента для независимых выборок или их непараметрические аналоги для случая ненормального распределения — U-критерий Манна—Уитни, t-критерий Вилкоксона). Для оценки наличия взаимосвязи качественных показателей проводили анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 , точный критерий Фишера). При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные характеристики популяции

Половая принадлежность и средний возраст пациентов, включенных в основную и контрольную группы, были сопоставимы. В группе Фосфоглива было 65,8% мужчин и 34,2% женщин, средний возраст которых составил $43,1 \pm 11,1$ года. Для группы плацебо значения этих показателей достигали 56,7%, 43,3% и $44,9 \pm 10,9$ года соответственно. По основным антропометрическим (табл. 1) и лабораторным (табл. 2) параметрам на скрининге группы также были сопоставимы. Диапазон выявленных достоверных различий средних значений уровня общего холестерина клинической значимости не имел ($5,9 \pm 1,4$ и $5,4 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно).

Противовоспалительное действие

Уровень адипонектина на скрининге в основной и контрольной группах составил 6,5 (4,6; 9,5) и 7,6 (5,5; 10,3) мкг/мл соответственно. Через 12 нед терапии препаратом «Фосфоглив» отмеча-

лась тенденция к положительной динамике показателя, выражавшаяся в его повышении до 6,9 (5,0; 9,0) мкг/мл. В то же время на фоне терапии плацебо зафиксирована тенденция к отрицательной динамике — снижение показателя до 7,4 (5,9; 10,1). Примечательно, что наиболее значимыми межгрупповыми различия оказались при сравнении подгрупп пациентов с более выраженным цитолитическим синдромом (активность АлАТ ≥ 3 норм). Частота положительной динамики уровня адипонектина у пациентов, принимавших Фосфоглив, составила 57,9%, в то время как у пациентов, получавших плацебо, — только 10,0% ($p = 0,019$, критерий Фишера) (рис. 1).

Полученные результаты являются косвенным свидетельством положительного влияния препарата «Фосфоглив» на активность стеатогепатита.

Антифибротическое действие

В исследование не включали пациентов с выраженным фиброзом, о чем свидетельствуют значения индекса на скрининге: $-2,6 \pm 1,2$ и $-2,4 \pm 1,4$ у.е. При этом в основной группе среднее значение показателя осталось практически без изменений, в то время как в контрольной отмечалась его отрицательная динамика, следствием которой стали статистически значимые различия между группами через 12 нед терапии: $-2,5 \pm 1,2$ и $-2,0 \pm 1,3$ у.е. соответственно ($p = 0,009$, t-критерий Стьюдента) (рис. 2).

Это позволяет косвенно судить о том, что Фосфоглив замедляет прогрессирование фибротического процесса в печени и, вероятно, уменьшает риск развития осложнений НАЖБП (ЦП, ГЦК) и смерти от заболевания печени.

Качество жизни

Ответы респондентов продемонстрировали, что введение Фосфоглива уже в течение первых 2 нед приводило к более выраженному улучшению субъективного восприятия такого неприятного симптома, как вздутие живота. При этом межгрупповые различия среднего балла достигли статистической значимости: $5,6 \pm 1,3$ против $5,1 \pm 1,4$ ($p = 0,021$, t-критерий Стьюдента) (рис. 3).

После завершения полного курса лечения пациенты основной группы отмечали более выраженное улучшение общего самочувствия, что выражалось в достоверно более высоком среднем балле по шкале «уровень жизненной энергии»: $5,9 \pm 1,0$ против $5,6 \pm 1,0$ ($p = 0,034$, t-критерий Стьюдента) (рис. 4).

Полученные результаты объясняются не только основными эффектами препарата, но и наличием у ГК адаптивных свойств, обуславливающих положительную динамику самочувствия пациентов [26]. Возможность улучшения качества жизни на фоне терапии препаратом «Фосфоглив» свидетельствует о достижении при его назначении не

Таблица 1

Основные показатели при физикальном скрининге пациентов

Параметры	Основная группа	Контрольная группа	р-значение (<i>t</i> -критерий Стьюдента)
Рост, см	172,9±10,2	171,7±8,9	n.s.
МТ, кг	94,0±15,8	90,3±15,3	n.s.
Температура тела, °С	36,6±0,1	36,6±0,1	n.s.
Систолическое АД, мм рт. ст.	125,7±9,0	127,1±2,3	n.s.
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,4±7,6	78,8±8,3	n.s.
Частота сердечных сокращений, в 1 мин	71,0±6,6	70,7±6,7	n.s.
ИМТ, кг/м ²	31,4±4,0	30,6±4,5	n.s.

Формат представления данных: средние значения — $M \pm SD$.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели пациентов на визите скрининга

Общий анализ крови			
Параметры	Основная группа	Контрольная группа	р-значение (¹ <i>t</i> -критерий Стьюдента; ² U-критерий Манна–Уитни)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,9± 0,5	4,9±0,5	n.s. ¹
Гемоглобин, г/дл	15,3(14,1;16,0)	15,0(13,9;16,0)	n.s. ²
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,9(5,8;7,9)	6,5(5,6;8,5)	n.s. ²
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	232,0(200,5;267,5)	231,5(196,5;281,5)	n.s. ²
Биохимический анализ крови			
Параметры	Основная группа	Контрольная группа	р-значение (¹ <i>t</i> -критерий Стьюдента; ² U-критерий Манна–Уитни)
Общий белок, г/л	74,4±5,6	74,3±4,9	n.s. ¹
Щелочная фосфатаза, ед/л	79,0(65,0;95,0)	80,5(67,0;95,5)	n.s. ²
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	92,5(61,0;149,5)	78,5(50,0;146,0)	n.s. ²
Амилаза	22,3(17,3;30,2)	26,5(19,8;33,4)	n.s. ²
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,4	5,4±1,2	0,017 ¹
Общий билирубин, ммоль/л	11,0(8,5;15,4)	10,8(9,1;16,0)	n.s. ²
Креатинин, ммоль/л	77,0(65,0;88,5)	73,5(61,5;85,0)	n.s. ²
Глюкоза, ммоль/л	5,8(5,3;6,4)	5,8(5,4;6,5)	n.s. ²
Общий анализ мочи			
Параметры	Основная группа	Контрольная группа	р-значение (U-критерий Манна–Уитни)
рН	6,0(5,5;6,0)	6,0(5,5;6,0)	n.s.
Плотность, г/мл	1,025(1,020;1,030)	1,025 (1,015;1,030)	n.s.

Формат представления данных: средние значения — $M \pm SD$, медианы — Me(q25; q75).

только медицинской, но и социальной эффективности.

Безопасность

Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии, были единичными; статистически значимых различий в частоте их возникновения между группами не зафиксиро-

вано (табл. 3). Частота развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была незначительной — 10,8 и 10,0% в группах Фосфоглива и плацебо соответственно. Как правило, они были низкой или умеренной степени тяжести; зарегистрировано только одно тяжелое нежелательное явление — в группе плацебо. Серьезных нежелательных явлений

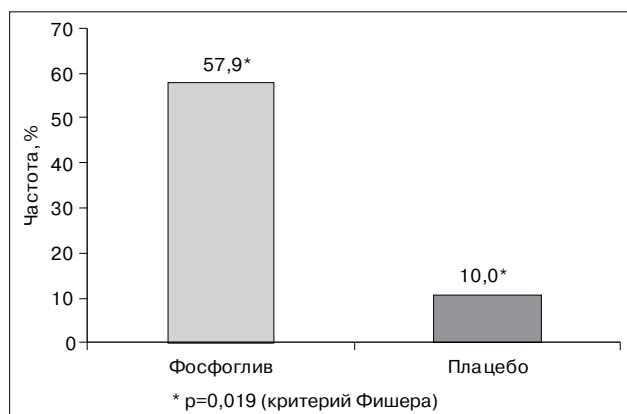


Рис. 1. Частота положительной динамики уровня адипонектина при умеренно высокой активности АлАТ (≥ 3 норм).

Fig. 1. Adiponectin level improvement rate at moderately high ALT activity (≥ 3 ULN).

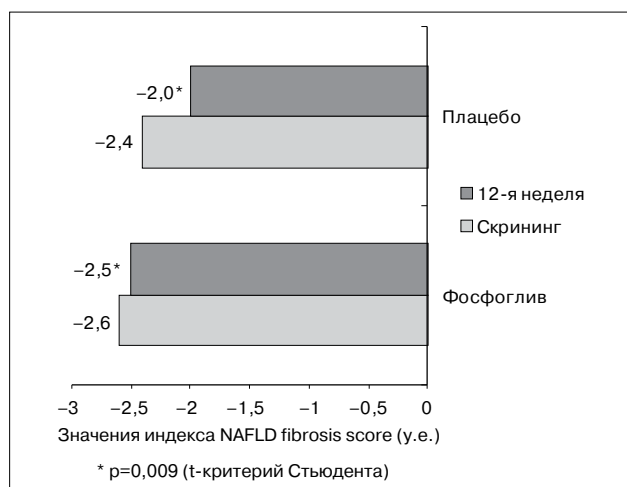


Рис. 2. Динамика средних значений индекса NAFLD fibrosis score на фоне терапии.

Fig. 2. Dynamics of the mean NAFLD fibrosis score at the background of treatment.

и непредвиденных нежелательных реакций ни в одной из групп не отмечено. Летальных исходов в течение всего курса лечения не зарегистрировано. После завершения исследования наблюдение за пациентами продолжают, для того чтобы иметь возможность проводить оценку долгосрочного влияния терапии препаратом «Фосфоглив» на общую смертность и летальность при заболеваниях печени.

Динамика основных физикальных параметров и лабораторных показателей в группах была сопоставимой. Единичные случаи статистически значимых различий, зафиксированных для значений уровня эритроцитов, их среднего объема, ширины распределения тромбоцитов, уровня лактатдегидрогеназы и холестерина липопротеинов низкой плотности клинической значимости не имели.

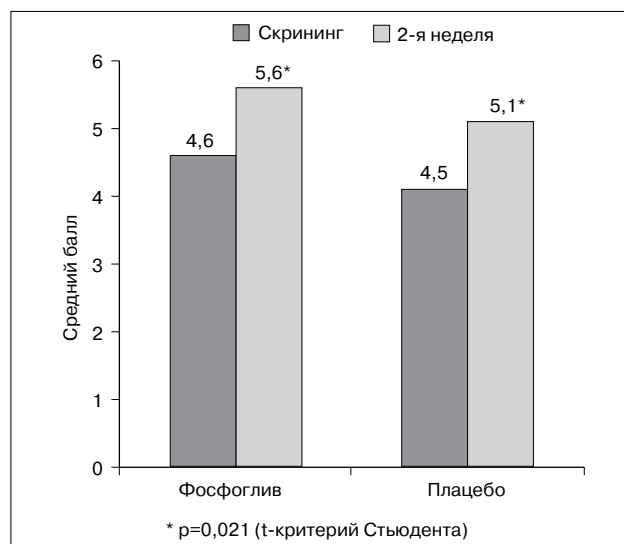


Рис. 3. Динамика субъективного восприятия вздутия живота на фоне терапии.

Fig. 3. Dynamics of flatulence the background of treatment.

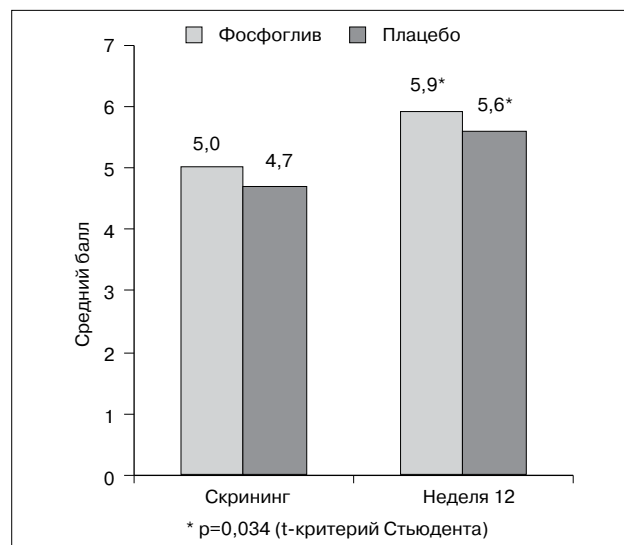


Рис. 4. Динамика субъективного восприятия уровня жизненной энергии на фоне терапии.

Fig. 4. Dynamics of level of energy perception of the background of treatment.

Выводы

Таким образом, назначение препарата «Фосфоглив» пациентам с НАЖБП дополнительно к диете и физическим упражнениям:

- обеспечивает статистически более значимое повышение уровня адипонектина;
- предотвращает отрицательную динамику индекса NAFLD fibrosis score;
- способствует улучшению качества жизни;
- характеризуется профилем безопасности сопоставимым с таковым плацебо.

Полученные результаты дают основание ожидать на фоне терапии НАЖБП, включающей

Таблица 3

Частота возникновения нежелательных явлений на фоне терапии, %

Нежелательные явления	Основная группа	Контрольная группа	р-значение (фи-критерий)
Повышение активности АЛАТ	8,3	5,0	n.s.
Повышение активности АсАТ	5,0	1,7	n.s.
Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	4,2	3,3	n.s.
Повышение активности креатинфосфокиназы	1,7	1,7	n.s.
Острое респираторное заболевание	1,7	1,7	n.s.
Дислипидемия	1,7	0,0	—
Гипергликемия	1,7	0,0	—
Повышение АД	1,7	0,0	—
Повышение активности щелочной фосфатазы	0,8	3,3	n.s.
Тромбоцитопения	0,8	0,0	—
Сухость во рту	0,8	0,0	—
Миозит	0,0	1,7	—
Гипотония	0,0	1,7	—
Суставной синдром	0,0	1,7	—

Фосфоглив, уменьшение активности стеатогепатита, замедление прогрессирования фиброза, улучшение прогноза заболевания, а также высокую

удовлетворенность пациентов при благоприятном профиле безопасности.

Конфликт интересов. Данное оригинальное исследование было проведено при финансовой поддержке компании «Фармстандарт».

Conflict of interest. This original investigation was supported by PJSC Pharmstandard.

Список литературы/References

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
2. Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2015; 6:31-41 [Ivashkin V.T., Dripkina O.M., Maev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 6:31-41].
3. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*. 2016; 65(8):1038-1048. doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012.
4. Sun Xiao-peng, Shi Ran-ran, Yuan Xue-qiang. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- α , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat. *Heilongjiang Med Pharm* 2011; http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm.
5. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. And its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22(6):709-24.
6. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10;83(15-16):531-9.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2016; 2:24-42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Diagnostics and treatment pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association // *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 2:24-42].
8. Jingze Zhang, Wenyuan Gao, Shufang Bai et al. Glycyrrhizic Acid-Phospholipid Complex: Preparation Process Optimization and Therapeutic and Pharmacokinetic Evaluation in Rats. *Lat Am J Pharm* 2011; 30 (8):1621-30.
9. Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прохоровский В.Н. Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив». *Биомед химия* 2012; 58(5):564-72. [Voskresenskaya A.A., Medvedeva N.V., Prozorovsky V.N. Absorption of glycyrrhizic acid as a part of a «Phosphogliv» drug. *Biomed Chem* 2012; 58(5):564-72].
10. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Фалеева О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых показателей воспаления и возможности их фармакологической коррекции у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Мед вестн Северного Кавказа* 2009; 2:25-30. [Geyvandova N.I., Belova N.G., Faleyeva O.V. et al. Clinical and pathogenic value of inflammatory

- parameters and their pharmacological correction options in nonalcoholic fatty liver disease. *Med vestn Severnogo Kavkaza* 2009; 2:25-30].
11. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2010; 3:3-11 [Vyuchnova Ye.S., Maev I.V., Babina S.M. Efficacy of essential phospholipids in treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2010; 3:3-11].
 12. Недогода С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Алгоритм выбора терапии при неалкогольном гепатите на фоне метаболического синдрома. *Вестн ВолГМУ* 2013; 2(46):92-5. [Nedogoda S.V., Sanina T.N., Pocheptsov D.A. Treatment algorithm for non-alcoholic hepatitis at metabolic syndrome. *Vestn VOLGGMU* 2013; 2(46):92-5].
 13. Мойсеенко В.А., Манжалий Э.Г. Возможности применения препарата «Фосфоглив» в лечении стеатогепатита с сопутствующим хроническим колитом. *Сучасна гастроентерологія* 2014; 2(76):107-14 [Moyseyenko V.A., Manzhaly E.G. Options of «Phosphogliv» application for the treatment of steatohepatitis combined to chronic colitis. *Suchasna gastroenterologiya* 2014; 2(76):107-14].
 14. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С. и др. Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12). *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2015; 5:16-22. [Nedogoda S.V., Chumachek Ye.V., Sanina M.S. et al. «Phosphogliv®» application in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: multicenter randomized double blind placebo-controlled study «Gepard» preliminary data (PHG-M2/P02-12). *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2015; 5:16-22].
 15. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 6(40):1387-95.
 16. Torres D.M., Harrison S.A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 6(134):1682-98.
 17. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 6(37): 1286-292.
 18. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 3(48): 792-8.
 19. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17(23):2801-2811. DOI: 10.3748/wjg.v17.i23.2801.
 20. Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R. et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-21. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x.
 21. Argentou M., Tiniakos D.G., Karanikolas M. et al. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2009;9(19):1313-23.
 22. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846-54. DOI: 10.1002/hep.21496.
 23. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 24. Treeprasertsuk S., Björnsson E., Enders F. et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19(8):1219-29. DOI:10.3748/wjg.v19.i8.1219.
 25. Younossi Z.M., Guyatt G., Kiwi M. et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45:295-300.
 26. Winston D., Maimes S. Adaptogens herbs for strength, stamina and stress relief. Vermont: Healing Arts Press. Rochester; 2007.

Влияние инфекции *Clostridium difficile* на клиническое течение цирроза печени

А.А. Дрига¹, М.В. Маевская², В.Т. Ивашкин^{1,2}

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

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

The effect of *Clostridium difficile* infection on the course of liver cirrhosis

A.A. Driga¹, M.V. Mayevskaya², V.T. Ivashkin^{1,2}

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training «The First Sechenov Moscow State Medical University» under Ministry of Health of the Russian Federation, chair of internal diseases propedeutics, 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, Scientific and research department of innovative therapy, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить частоту выявления инфекции *Clostridium difficile* (*C. difficile*) и ее влияние на тяжесть состояния и характер осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП).

Материал и методы. В исследование были включены 47 пациентов с декомпенсированным ЦП (класс В по Child–Pugh у 27 человек и класс С — у 20). У всех пациентов проводили сбор анамнеза, ежедневное измерение артериального давления (АД) с подсчетом уровня среднего АД, анализы крови, электрокардиографическое исследование сердца, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, эхокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной полости, водородный дыхательный тест с лактулозой, исследование кала с помощью иммуноферментного анализа для выявления *C. difficile*.

Результаты. Инфекция *C. difficile* была выявлена у 26 (55,3%) из 47 пациентов с декомпенсированным ЦП. Среди больных с алкогольным ЦП среднее количество баллов по индексу Maddrey в группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, достоверно превы-

Aim of investigation. To estimate the frequency of *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infection and its effect on severity and pattern of complications at the compensated liver cirrhosis (LC).

Material and methods. The original study included overall 47 patients with decompensated LC (Child-Pugh class B — 27 patients and class C — 20 patients). All patients underwent clinical interviewing with assessment of past history, daily blood pressure (BP) measurement with calculation of the mean blood pressure level, blood tests, ECG, abdominal ultrasound, esophagogastroduodenoscopy, echocardiography, chest X-ray, lactulose hydrogen breath test, *Clostridium difficile* ELISA stool test.

Results. *Clostridium difficile* infection was found in 26 (55.3%) of 47 patients with decompensated LC. Of patients with alcoholic LC the mean Maddrey score in *Clostridium difficile*-infected subgroup was significantly higher than the score of non-infected patients. For the last 6 months prior to the study enrollment 50% of patients with *Clostridium difficile* infection were hospitalized and received antibiotics significantly more frequently. Metronidazole was prescribed more frequently

Дрига Анастасия Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: driga2@mail.ru; 119435, 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»

Поступила: 30.01.17 / Received: 30.01.17

шало аналогичный показатель в группе неинфицированных пациентов. В течение последних 6 мес до момента включения в исследование 50% пациентов с инфекцией *C. difficile* были госпитализированы в стационар и значительно чаще получали антибактериальные препараты. Метронидазол назначали значительно чаще пациентам, инфицированным *C. difficile* (92,3% против 9,5%; $p < 0,001$), а ингибиторы протонной помпы получали 69,2% пациентов с инфекцией *C. difficile* и 85,7% неинфицированных пациентов ($p = 0,3$). На основании результатов лабораторных исследований выявлена тенденция к увеличению уровня фибриногена и выраженности микрогематурии у пациентов с клостридиальной инфекцией. При УЗИ брюшной полости отмечены достоверные различия в величине краниокаудальной размера левой доли печени между указанными группами больных ($p = 0,026$).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте развития инфекции *C. difficile* у пациентов с декомпенсированным ЦП (55,3%), при этом она протекает преимущественно бессимптомно (у 95,7% пациентов). Причины такого течения заболевания недостаточно изучены. Клостридиальная инфекция увеличивает тяжесть состояния больных с поражением печени алкогольной этиологии, что подтверждается большим количеством баллов по индексу Maddrey. Инфекция *C. difficile* значительно чаще развивается у пациентов, которые в течение последних 6 мес получали антибактериальную терапию метронидазолом. Несмотря на то что метронидазол является одним из препаратов выбора при эрадикации *C. difficile*, полученные данные свидетельствуют в пользу наличия описанной в литературе связи терапии метронидазолом с возникновением клостридиальной инфекции.

Ключевые слова: цирроз печени, клостридиальная инфекция, метронидазол.

to *Clostridium difficile*-infected patients (92.3% versus 9.5%; $p < 0.001$), 69.2% of infected patients received proton pump inhibitors vs 85.7% of non-infected patients ($p = 0.3$). According to laboratory test results the trend to increase of fibrinogen level and microhematuria severity at clostridial infection was found. At abdominal ultrasound significant difference in craniocaudal dimension of the left liver lobe between the studied groups of patients ($p = 0.026$) was found.

Conclusions. Study results indicate high frequency of *C. difficile* infection at decompensated liver cirrhosis (55.3%), but it is symptomless in most of the cases (in 95.7% of patients). The causes for such course of disease is poorly understood. Clostridial infection increases severity of the patient state with the alcoholic liver disease as confirmed by higher Maddrey score. *C. difficile* infection develops much more frequently in patients who previously received metronidazole treatment for the last 6 months. In spite of the fact, that metronidazole is one of drugs of choice at *C. difficile* eradication, obtained results indicate the possible interrelation of metronidazole treatment to clostridial infection that was previously described in the literature.

Key words: liver cirrhosis, clostridial infection, metronidazole.

Для цитирования: Дрига А.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние инфекции *Clostridium difficile* на клиническое течение цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):44-53.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-44-53

For citation: Driga A.A., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of *Clostridium difficile* infection on the course of liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):44-53.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-44-53

Введение

В ряде регионов РФ продолжает увеличиваться смертность при заболеваниях органов пищеварения (за 2015 г. на 4,1% [1]), несмотря на усилия врачей и регуляторных органов. Важную роль в этом играет *цирроз печени* (ЦП), который часто сопровождается развитием угрожающих жизни осложнений и высокой летальностью. В связи с этим в настоящее время перед российским здравоохранением стоит задача разработать мероприятия, которые способствовали бы снижению частоты развития осложнений ЦП.

Хронические заболевания печени, в частности ЦП, являются причиной развития вторичного иммунодефицита, вследствие чего в клинической практике часто наблюдается присоединение к этим заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, что, как правило, приводит к декомпенсации функции печени с возможным летальным исходом [2–4]. Факторами, предрасполагающими к развитию инфекционных осложнений у пациентов данной категории, служат сниженная опсонизирующая способность сыворотки крови, сниженная активность полиморфно-ядерных лейкоцитов, ослабленный клеточный и гуморальный

Таблица 1

Распределение пациентов с установленной инфекцией *C. difficile* и пациентов, у которых инфекция *C. difficile* не выявлена, по возрасту и полу

Показатель		<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	Значимость различий, p
Возраст, годы (среднее $\pm$ СКО)		52,08 $\pm$ 11,29	46,33 $\pm$ 10,32	p=0,078 (t-критерий Стьюдента)
Пол	женский	9 (34,6)	10 (47,6)	p=0,366 (критерий χ^2)
	мужской	17 (65,4)	11 (52,4)	

Примечание. В скобках — число больных в процентах.

Диагноз ЦП устанавливали на основании клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментального обследования, проведение гистологического исследования таким пациентам противопоказано из-за наличия ряда осложнений (выраженная тромбоцитопения, асцит и пр.). Тяжесть состояния пациентов оценивали с помощью классификации степени тяжести по Child–Pugh, а также оценочных шкал MELD и MELD-Na. В случае алкогольной этиологии поражения печени при поступлении у пациентов выявляли декомпенсацию ЦП и признаки алкогольного гепатита, вызванные предшествовавшим практически во всех случаях алкогольным эксцессом, тяжесть состояния и ближайший жизненный прогноз таких пациентов оценивали с помощью индекса Maddrey. Кроме того, пациентам дополнительно выполняли: исследование кала с помощью ИФА для выявления токсинов А и В *C. difficile*, водородный дыхательный тест с лактулозой с целью диагностики избыточного бактериального роста (ИБР) в тонкой кишке.

В исследование были включены 47 пациентов с ЦП различной этиологии с декомпенсированной функцией печени (класс В по Child–Pugh у 27 больных, класс С — у 20). Критериями исключения служили онкологические заболевания любой локализации, хронические заболевания органов и систем в стадии декомпенсации (почечная, дыхательная, сердечная недостаточность и др.). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS», ver. 20.0. Проверку результатов наблюдений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Для анализа данных применяли параметрические методы (для данных, подчиняющихся нормальному закону распределения) и непараметрические методы (для данных, не соответствующих нормальному распределению). Для сравнения переменных между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни или двухвыборочный t-критерий Стьюдента, а для множественных сравнений — критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение номинальных при-

знаков осуществляли с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. За уровень достоверности статистических показателей принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 47 пациентов с ЦП, включенных в исследование, инфекция *C. difficile* была выявлена у 26 (55,3%) больных ЦП классов В и С по Child–Pugh, из них у 9 (19,1%) больных при исследовании кала был обнаружен токсин А *C. difficile*, а у 26 (55,3%) — токсин В *C. difficile*. Только у 2 (4,3%) пациентов, у которых была диагностирована инфекция *C. difficile*, отмечались ее клинические проявления в виде диареи и дискомфорта в животе, у остальных пациентов клиническая картина укладывалась в характерную для декомпенсации состояния.

При обследовании у всех пациентов была выявлена ассоциация *C. difficile* с ИБР в тонкой кишке. С помощью водородно-дыхательного теста с лактулозой ИБР в тонкой кишке был установлен у 18 (38,3%) пациентов. Процент пациентов с инфекцией *C. difficile* в этой группе (n=10, 55,6%) и группе без ИБР в тонкой кишке (n=16, 55,2%) достоверно не различался (p=0,980, критерий χ^2).

Возраст пациентов с установленной клостридиальной инфекцией статистически значимо не отличался от возраста пациентов, у которых инфекция *C. difficile* не обнаружена, а распределение пациентов по полу было сопоставимым (табл. 1).

Процент пациентов с ЦП той или иной этиологии в группах больных с инфекцией *C. difficile* и без нее был сопоставим (p=0,400, критерий χ^2) (рис. 1).

Для оценки степени тяжести состояния больных ЦП использовали шкалу Child–Pugh: количество баллов в группах больных с установленной клостридиальной инфекцией и неинфицированных *C. difficile* достоверно не различалось (9,0 [8,0–10,25] в группе больных с инфекцией *C. difficile* и 9,0 [7,0–10,0] в группе не инфицированных; p=0,647, U-критерий Манна–Уитни). В то же время количество баллов по шкалам MELD и MELD-Na у пациентов с инфекцией *C. difficile*

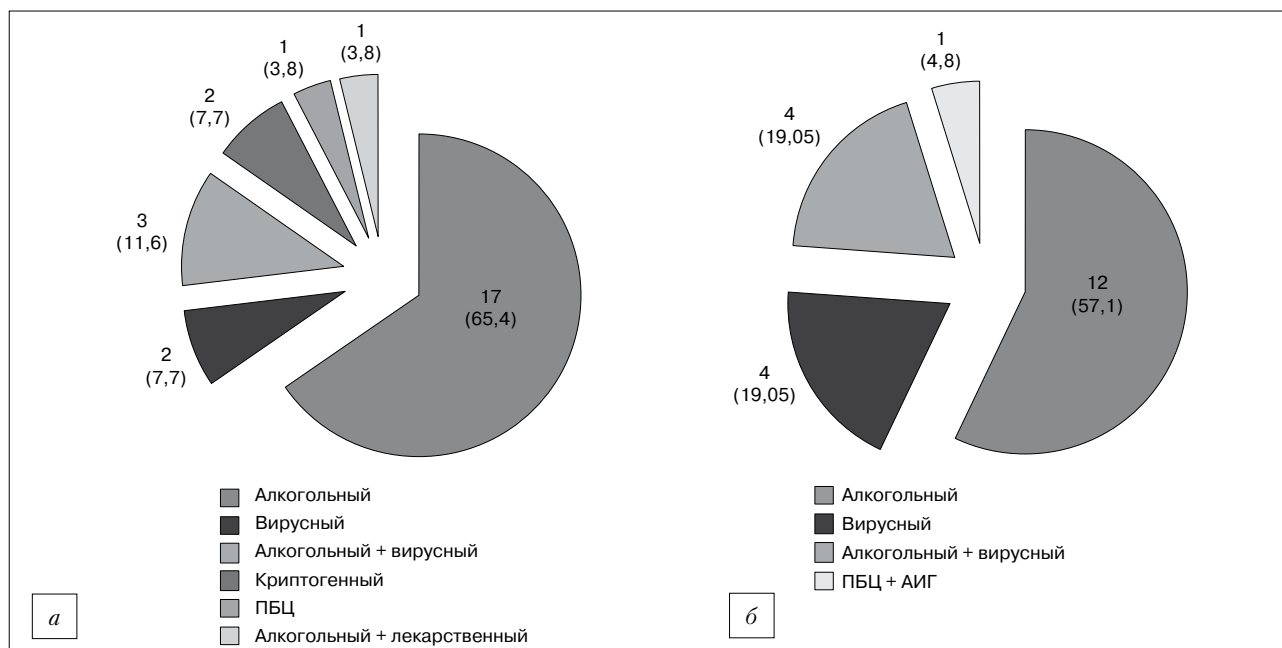


Рис. 1. Распределение пациентов с инфекцией *C. difficile* и пациентов, у которых инфекция *C. difficile* не выявлена, в зависимости от этиологии ЦП (в скобках — число больных в процентах). ПБЦ — первичный билиарный цирроз; АИГ — аутоиммунный гепатит.

Fig. 1. Distribution of patients with *C. difficile* infection and those in whom *C. difficile* was not diagnosed, according to LC etiology (%). PBC — primary biliary cirrhosis; AIH — autoimmune hepatitis.

и пациентов, неинфицированных *C. difficile*, было сопоставимым (15,0 [12,75–18,25] по сравнению с 15,0 [12,0–20,5], $p=0,957$ и 15,0 [13,0–20,0] по сравнению с 17,0 [14,0–21,0], $p=0,390$, U-критерий Манна–Уитни). Среди больных ЦП алкогольной этиологии среднее количество баллов по индексу Maddrey в группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, составило $74,48 \pm 34,35$ и достоверно превышало аналогичный показатель в группе не инфицированных пациентов ($67,5 \pm 26,16$, $p=0,002$, t-критерий Стьюдента; рис. 2).

При сопоставлении числа пациентов с асцитом разной степени выраженности по классификации IAS между группами пациентов с инфекцией *C. difficile* и не инфицированных пациентов статистически значимые различия не установлены ($p=0,810$, критерий χ^2).

Учитывая тот факт, что одним из факторов риска развития клостридиальной инфекции считают частые госпитализации пациентов, при оценке характера течения заболевания печени установлено, что 13 (50%) из 26 пациентов с инфекцией *C. difficile* были госпитализированы в течение полугода до момента включения в исследование. Число пациентов, неинфицированных *C. difficile*, которым потребовалась госпитализация, составило 11 (52,4%) ($p=0,871$, критерий χ^2).

Следующий независимый фактор риска, по данным литературы, — прием антибактериальных препаратов, поэтому в исследовании было изучено применение их у пациентов в течение полугода

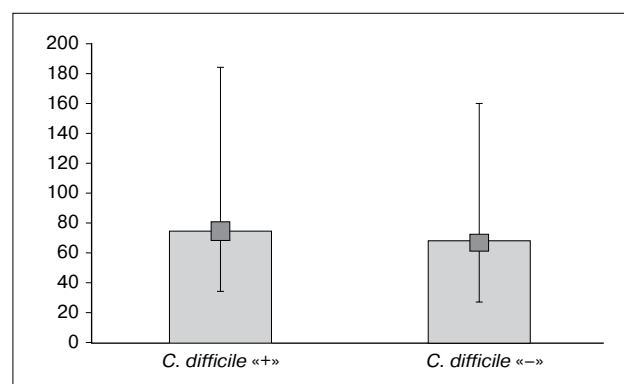


Рис. 2. Количество баллов по индексу Maddrey у пациентов, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*. Верхняя граница столбиков и маркер соответствуют среднему значению, планки погрешностей — среднеквадратичному отклонению. Среди пациентов с алкогольным ЦП, включенных в исследование, количество баллов по индексу Maddrey значительно выше у больных с клостридиальной инфекцией ($74,48 \pm 34,35$), чем у пациентов, у которых получены отрицательные результаты анализа кала на токсины *C. difficile* ($67,5 \pm 26,16$; $p=0,002$).

Fig. 2. Maddrey score according to the presence or absence of *C. difficile* infection. The top of columns and marker correspond to mean value, levels of errors — to root-mean-square deviation. Alcoholic LC patients with clostridial infection included in the study had higher Maddrey score (74.48 ± 34.35), then those with negative *C. difficile* toxins stool test (67.5 ± 26.16 ; $p=0.002$).

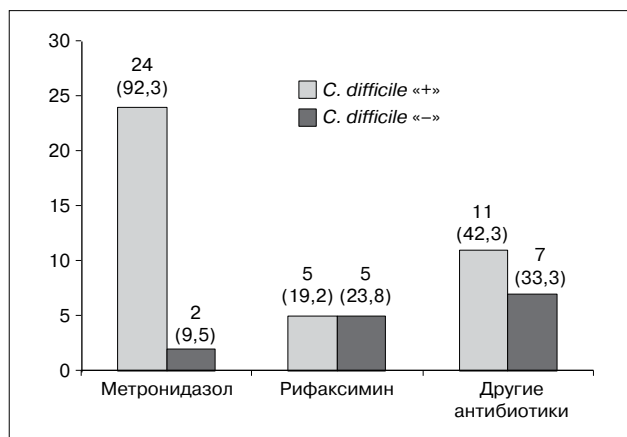


Рис. 3. Частота проведения антибактериальной терапии пациентам, инфицированным и неинфицированным *C. difficile*, включенным в исследование. Статистически значимые данные получены у пациентов, получавших метронидазол, который до включения в исследование чаще назначали пациентам с клостридиальной инфекцией (92,3% против 9,5%; $p < 0,001$, критерий χ^2). В скобках — число больных в процентах.

Fig. 3. Frequency of antibacterial therapy in relation to the presence or absence of *C. difficile* infection. Statistically significant data are obtained for metronidazole that patients with clostridial infection received more frequently (92.3% versus 9.5%; $p < 0.001$, χ^2). In brackets — the number of patients as a percentage.

до включения в исследование. Согласно полученным данным, пациенты с инфекцией *C. difficile* получали антибактериальные препараты в течение последнего полугодия значительно чаще, чем пациенты, неинфицированные *C. difficile* [10/16 (62,5%) по сравнению с 3/21 (16,7%) соответственно; $p = 0,065$, критерий χ^2].

На рис. 3 представлен спектр антибактериальных препаратов, назначенных пациентам с инфекцией *C. difficile* и неинфицированным *C. difficile*

в течение полугодия, который достаточно однообразен, учитывая принятые рекомендации по лечению ЦП [10]. Пациентам, инфицированным *C. difficile*, метронидазол назначали значительно чаще, чем неинфицированным [24 (92,3%) пациента по сравнению с 2 (9,5%) пациентами; $p < 0,001$, критерий χ^2]. Достоверные различия в частоте проведения антибактериальной терапии с применением рифаксимины или других антибактериальных препаратов не зарегистрированы ($p = 0,703$ и $p = 0,529$ соответственно, критерий χ^2).

Еще один значимый фактор риска развития клостридиальной инфекции — длительный прием ИПП, поэтому мы изучили этот фактор у обследуемых пациентов. Установлено, что ИПП получали 18 (69,2%) пациентов с инфекцией *C. difficile* и 18 (85,7%), не инфицированных пациентов ($p = 0,3$, критерий χ^2).

В связи с тем что в исследование были включены пациенты с декомпенсированным ЦП, мы решили выявить особенности гемодинамики в зависимости от наличия клостридиальной инфекции. В табл. 2 представлены показатели систолического, диастолического и среднего АД у пациентов с ЦП классов В и С по Child–Pugh в зависимости от наличия инфекции *C. difficile*. Установлено, что только уровень диастолического артериального давления у пациентов, инфицированных *C. difficile*, был статистически значимо выше по сравнению с таковым у пациентов, неинфицированных *C. difficile* ($p = 0,024$, U-критерий Манна–Уитни; рис. 4).

АД_{среднее} ниже 80 мм рт. ст. было выявлено у 3 (11,5%) из 26 пациентов, инфицированных *C. difficile*, и у 6 (28,6%) из 21 не инфицированного пациента ($p = 0,263$, критерий χ^2).

При сопоставлении описанных групп в зависимости от наличия гидроторакса (одно- или двустороннего), пневмонии, эрозивно-язвенного пораже-

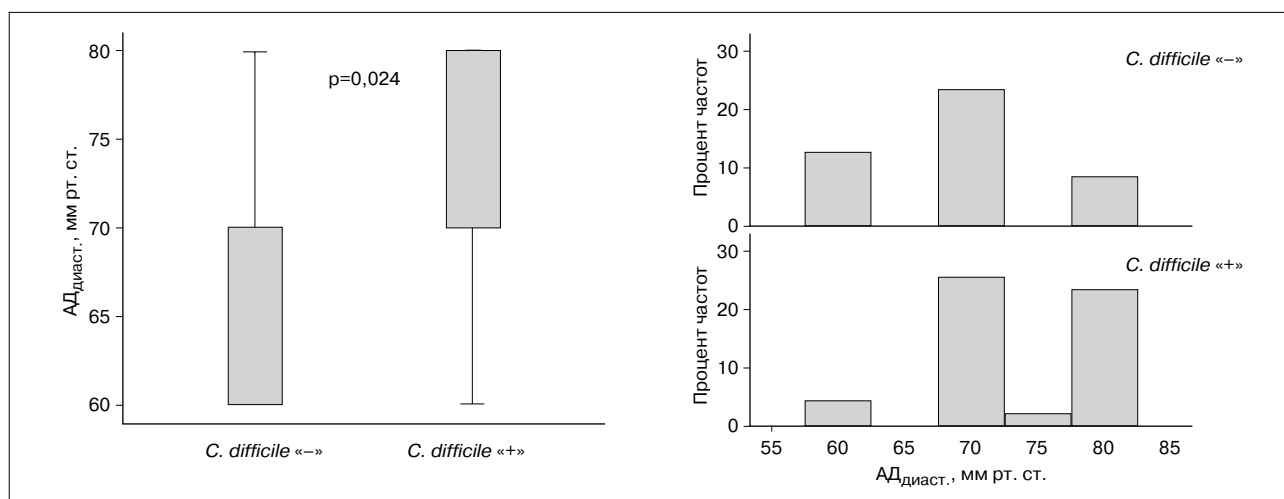


Рис. 4. Показатели АД_{диаст.} у пациентов, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*.

Fig. 4. DBP in infected and non-infected by *C. difficile*

Таблица 2

Уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления в зависимости от наличия инфекции *C. difficile*

Показатель	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	p**
АД _{сист}	110 (100–120)*	120 (100–120)	0,282
АД _{диаст}	70 (60–70)	70 (70–80)	0,024
АД _{среднее}	83,3 (75–86,7)	86,6 (80,0–93,3)	0,096

* Данные представлены как медианы (межквартильный интервал).

**U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 3

Лабораторные показатели, для которых установлены статистически значимые или близкие к ним различия между группами пациентов, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*

Показатель	<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	p
Фиброген, г/л	2,91 [2,32–3,825]*	2,08 [1,72–3,065]	0,018**
Количество эритроцитов в поле зрения в моче	2 [0–15]	0 [0–1,5]	0,029**
Креатинин, мг/дл	0,875 [0,698–1,125]	0,69 [0,53–1,035]	0,083**
Натрий, ммоль/л	139,192±3,556	137,095±3,974	0,067***

*Данные представлены как медианы (межквартильный интервал) для показателей, имеющих ненормальное распределение, или средние значения ± СКО для показателей, имеющих нормальное распределение.

**U-критерий Манна–Уитни.

***t-критерий Стьюдента.

ния верхних отделов желудочно-кишечного тракта, инфекции мочевыводящих путей, сахарного диабета 2-го типа и/или аутоиммунного тиреоидита, статистически значимые различия не выявлены ($p=0,190$, $p=0,437$, $p=0,696$, $p=0,081$, $p=0,351$ соответственно, критерий χ^2).

В табл. 3 представлены лабораторные показатели, для которых установлены статистически значимые различия между пациентами, инфицированными и неинфицированными *C. difficile*. Единственными показателями, которые достоверно различались в этих группах пациентов, оказались уровень фибриногена и выраженность микрогематурии ($p=0,018$ и $p=0,029$, U-критерий Манна–Уитни).

По данным ЭГДС, *варикозно-расширенные вены пищевода* (ВРВП) выявлены у 21 (80,8%) пациента с инфекцией *C. difficile* и 16 (76,2%) неинфицированных больных ($p=0,703$, критерий χ^2). При этом в первой группе преобладали пациенты с ВРВП 3 степени (42,3%), а во второй — пациенты с ВРВП 2 степени (47,6%). Число пациентов с ВРВП той или иной степени в группах больных, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*, достоверно не различалось ($p=0,053$, критерий χ^2).

Результаты УЗИ органов брюшной полости у пациентов с ЦП, включенных в исследование, в зависимости от наличия инфекции *C. difficile* приведены в табл. 4. При сравнении групп паци-

ентов с клостридиальной инфекцией и без нее достоверные различия между ними установлены только по величине краниокаудального размера левой доли печени ($p=0,026$, t-критерий Стьюдента).

При сопоставлении данных, полученных в ходе стандартной трансторакальной ЭхоКТ у пациентов, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*, статистически значимые различия не выявлены. Тем не менее следует отметить, что различия между величиной систолического давления в легочной артерии (28,5 [25,0–35,0] у пациентов с инфекцией *C. difficile* и 26,0 [24,0–29,0] у пациентов без нее) и отношением Е/А (1,0 [0,78–1,22] и 1,15 [1,01–1,27] соответственно) были близки к установленному в исследовании уровню значимости ($p<0,05$) и составили $p=0,057$ и $p=0,071$ соответственно.

Обсуждение результатов

Группе пациентов с ЦП различной этиологии было проведено исследование на наличие клостридиальной инфекции, в ходе которого инфекция *C. difficile* выявлена у 26 (55,3%) больных ЦП классов В и С по Child–Pugh. В группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, преобладали пациенты с ЦП класса В по Child–Pugh (15/26; 57,69%). По данным литературы, частота выявления инфекции *C. difficile* у пациентов

Таблица 4

Результаты УЗИ органов брюшной полости у пациентов, инфицированных
и неинфицированных *C. difficile*

Параметр	<i>C. difficile</i> «+» (n=26)	<i>C. difficile</i> «-» (n=21)	p**
Переднезадний размер правой доли печени, мм	125,73±30,16*	134,76±40,54	0,402
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	158,89±24,9	150,33±37,97	0,358
Переднезадний размер левой доли печени, мм	77,92±22,23	73,76±21,95	0,524
Краниокаудальный размер левой доли печени, мм	101,19±24,63	85,05±22,85	0,026
Диаметр воротной вены, мм	11,83±2,05	11,8±2,27	0,961
Продольный размер селезенки, мм	142,62±23,62	140,89±14,9	0,772
Поперечный размер селезенки, мм	56,0±7,78	55,14±10,86	0,754
Диаметр селезеночной вены, мм	9,3±2,29	9,55±2,26	0,729

*Данные представлены как средние значения ± СКО.

**t-критерий Стьюдента.

с ЦП в различных исследованиях колеблется от 1,6 до 5,7% [28, 29]. Частота обнаружения инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, относящихся к категории бессимптомных носителей, составляет 20% [30]. В настоящем исследовании частота диагностики инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП составила 55,3% и превышала таковую в работах, описанных ранее. Это можно объяснить тем, что исследование кала на токсины *C. difficile* выполняли всем пациентам, включенным в исследование. При использовании такой тактики обычно отмечается более высокая частота выявления инфекции *C. difficile* у пациентов.

Согласно результатам работ V.G. Loo и соавт. [26], G. Garcia-Tsao и соавт. [25], M.R. Brown и соавт. [31], наиболее значимым фактором риска развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП является прием антибактериальных препаратов, в частности цефалоспоринов третьего поколения, часто назначаемых этим пациентам, и фторхинолонов [26, 32]. Применение рифаксимины, наоборот, не сопровождается повышением риска развития инфекции *C. difficile* [33]. Более того, установлено, что этот препарат эффективен в лечении рецидивирующей инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, перенесших трансплантацию печени [21]. Несмотря на то что существует ряд антибактериальных препаратов, на фоне терапии которыми риск развития инфекции *C. difficile* наиболее высок, следует учитывать, что применение метронидазола и ванкомицина также может служить причиной возникновения инфекции *C. difficile* [32].

В соответствии с результатами настоящего исследования пациенты, у которых был установлен диагноз инфекции *C. difficile*, получали в течение последнего полугодия антибактериальные препараты, в том числе метронидазол, чаще, чем пациенты, неинфицированные *C. difficile*. Тем не менее эти различия достигли уровня стати-

стической значимости только при сопоставлении подгрупп больных, получавших и не получавших метронидазол. Эти данные нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку метронидазол является препаратом выбора при лечении инфекции *C. difficile*. Кроме того, следует отметить, что назначение рифаксимины не оказывало значимого влияния на частоту развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, включенных в исследование, что согласуется с данными литературы [21, 33].

Согласно результатам недавно проведенного исследования, терапию ИППП получают 78,3% пациентов с ЦП [34]. J.S. Bajor и соавт. [24] показали, что применение ИППП способствует увеличению риска возникновения инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП в 37,7 раза (отношение шансов 37,7, 95% доверительный интервал 6,22–227,6). В то же время, как свидетельствуют полученные в настоящем исследовании данные, прием ИППП не был ассоциирован с повышенным риском развития инфекции *C. difficile*, что согласуется с данными С.М. Surawicz [35].

Что касается остальных вероятных факторов риска возникновения инфекции *C. difficile*, перечисленных А. Trifan и соавт. [32], ни возраст пациентов, ни мужской пол, ни госпитализация в течение 6 мес, предшествовавшая проведению исследования, ни факт наличия сопутствующих заболеваний, ни иммуносупрессивная терапия не оказывали значимого влияния на частоту развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП, включенных в настоящее исследование. Объяснить это можно тем, что в нем число пациентов, у которых был установлен тот или иной потенциальный фактор риска возникновения инфекции *C. difficile* при ЦП, было незначительным (например, только 4 пациента получали иммуносупрессивную терапию, а сопутствующие заболевания были менее чем у 10 пациентов), поэтому взаимосвязь, уста-

новленную ранее другими исследователями, выявить не удалось. Аналогичные результаты были получены, в частности, в исследовании, проведенном J.S. Bajah и соавт. [24].

При анализе лабораторных параметров у пациентов, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*, установлено, что уровни фибриногена, креатинина и натрия в первой группе больных статистически значимо превышали таковые во второй. M. Hashimoto и соавт. [36] в своей работе показали, что уровень креатинина выше 1,5 мг/дл у пациентов с ЦП до трансплантации печени служит независимым фактором риска возникновения инфекции *C. difficile* в течение 3 мес после операции. Согласно результатам проведенного нами исследования, у пациентов с ЦП алкогольной этиологии количество баллов по индексу Maddrey выше в группе пациентов, инфицированных *C. difficile*, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания. Такой результат подтверждает и описанную в литературе закономерность — повышение частоты развития инфекции *C. difficile* у пациентов с ЦП по мере увеличения класса ЦП по Child—Pugh [32, 36].

Исследования по изучению влияния портальной гипертензии на риск возникновения инфекции *C. difficile* к настоящему времени не опубликованы. В выполненном нами исследовании частота

выявления БРВП при ЭГДС у пациентов, инфицированных и неинфицированных *C. difficile*, достоверно не различалась. Аналогично, по данным УЗИ органов брюшной полости, зависимость между наличием инфекции *C. difficile* и признаков портальной гипертензии не установлена.

Заключение

Частота выявления инфекции *C. difficile* у пациентов с декомпенсированным ЦП высокая (55,3% по данным проведенного нами исследования), при этом она протекает преимущественно бессимптомно (у 95,7% больных). Причины такого течения инфекции недостаточно изучены. Клостридиальная инфекция увеличивает тяжесть состояния больных с поражением печени алкогольной этиологии, что подтверждается большим количеством баллов по индексу Maddrey. Инфекция *C. difficile* значительно чаще наблюдается у пациентов, которые в течение последних 6 мес получали антибактериальную терапию метронидазолом. Несмотря на то что метронидазол является одним из препаратов выбора при эрадикации *C. difficile*, полученные данные свидетельствуют в пользу наличия описанной в литературе связи терапии метронидазолом с возникновением клостридиальной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest

Список литературы/References

1. Здравоохранение: некоторые важные результаты и показатели 2015 г. - <http://government.ru/info/22698/#22698=23:1:Aih,23:16:x10> - 19.04.2016 [Health care: selected important results and scores in 2015 - <http://government.ru/info/22698/#22698=23:1:Aih,23:16:x10> - 19.04.2016].
2. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. J. Hepatol 2004;41:522-7.
3. Морозова М.А. Дифференциальный диагноз лихорадки у больных с диффузными заболеваниями печени: Дис. ... канд мед наук. М.; 2012 [Morozova M.A. The differential diagnosis of fever in diffuse liver diseases: MD degree thesis. M.; 2012].
4. Wong F., Bernardi M., Balk R. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005; 54(5):718-25.
5. Wheeler G. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health 2003; 27(4):300-6.
6. Navasa M., Fernandez J., Rodes J. Bacterial Infections in liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:616-25.
7. Garcia-Tsao G. Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005; 42:585-92.
8. Жаркова М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени. Дис. ... канд мед наук. М.; 2012 [Zharkova M.S. Bacterial translocation in pathogenesis of infectious complications of liver cirrhosis MD degree thesis. M.; 2012].
9. Nanji A.A. Role of Kupffer cells in alcoholic hepatitis. Alcohol 2002; 27:13-5.
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Метод рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Fedosyina Ye.A. Treatment of liver cirrhosis complications: a reference for physicians. M.: Litterra; 2011].
11. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002; 35:140-8.
12. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015;6:5-17 [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O. S., Ivashkin K.V. Clostridium difficile-associated disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 6:5-17].
13. Moriarty H.J., Scobie B.A. Pseudomembranous colitis in a patient on rifampicin and ethambutol. N Z Med J 1980; 91:294-5.
14. Saginur R., Fogel R., Begin L., Cohen B., Mendelson J. Splenic abscess due to Clostridium difficile. J Infect Dis 1983;147:1105.
15. Gellad Z.F., Alexander B.D., Liu J.K. et al. Severity of Clostridium difficile-associated diarrhea in solid

- organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:276-80.
16. Wong N.A., Bathgate A.J., Bellamy C.O. Colorectal disease in liver allograft recipients - a clinicopathological study with follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:231-6.
 17. Vanjak D., Girault G., Branger C., Rufat P., Valla D.C., Fantin B. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in a hepatology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:202-4.
 18. Albright J.B., Bonatti H., Mendez J. et al. Early and late onset *Clostridium difficile*-associated colitis following liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:856-66.
 19. Gravel D., Miller M., Simor A. et al; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:568-76.
 20. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:1071-81.
 21. Neff G., Zacharias V., Kaiser T.E., Gaddis A., Kemmer N. Rifaximin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection after liver transplantation: A case series. *Liver Transpl* 2010; 16:960-3.
 22. Jump R.L., Pultz M.J., Donskey C.J. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2883-7.
 23. Kalaitzakis E., Bjornsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:512-8.
 24. Bajaj J.S., Ananthakrishnan A.N., Hafeezullah M. et al. *Clostridium difficile* is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:106-13.
 25. Garcia-Tsao G., Surawicz C.M. Editorial: *Clostridium difficile* infection: Yet another predictor of poor outcome in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:114-6.
 26. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442-9.
 27. Ito Y., Moriwaki H., Muto Y., Kato N., Watanabe K., Ueno K. Effect of lactulose on short-chain fatty acids and lactate production and on the growth of faecal flora, with special reference to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 1997; 46:80-4.
 28. Borzio M., Salerno F., Piantoni L., Cazzaniga M., Angeli P., Bissoli F. et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-8.
 29. Singal A.K., Salameh H., Kamath P.S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:105-12.
 30. Barbut F., Petit J.C. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:405-10.
 31. Brown M.R., Jones G., Nash K.L., Wright M., Guha I.N. Antibiotic prophylaxis in variceal hemorrhage: timing, effectiveness and *Clostridium difficile* rates. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5317-23.
 32. Trifan A., Stoica O., Stanciu C., Cojocariu C., Singeap A.M., Girleanu I., Miftode E. *Clostridium difficile* infection in patients with liver disease: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(12):2313-24.
 33. Neff G.W., Jones M., Jonas M., Ravinuthala R., Novick D., Kaiser T.E., Kemmer N. Lack of *Clostridium difficile* infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:188-92. doi:10.1097/MCG.0b013e318276be13.
 34. Dultz G., Piiper A., Zeuzem S., Kronenberger B., Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:459-66.
 35. Surawicz C.M. The acid test: is proton pump inhibitor therapy an independent risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease? *Gastroenterology* 2007;133:355-7.
 36. Hashimoto M., Sugawara Y., Tamura S., Kaneko J., Matsui Y., Togashi J., Makuuchi M. *Clostridium difficile*-associated diarrhea after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2072-6.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.В. Охлобыстин¹, С.А. Алексеенко³,
Е.В. Белобородова⁴, Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, А.С. Трухманов¹,
И.Б. Хлынов⁵, М.В. Чикунова⁵, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

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

³ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, г. Томск, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.V. Okhlobystin¹, S.A. Alekseyenko³, Ye.V. Beloborodova⁴,
Yu.A. Kucheryavyy², T.L. Lapina¹, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov⁵, M. V. Chikunova⁵,
A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹

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, Russian Federation

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

³ State educational government-financed institution of higher education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, the Russian Federation

⁴ The State educational institution of higher education «Siberian State Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Tomsk, the Russian Federation

⁵ The State educational institution of higher education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель публикации. Ознакомить практикующих врачей с современными представлениями о причинах развития и патогенезе экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), а также принятыми в настоящее время подходами к диагностике и лечению данного синдрома.

Основные положения. Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) развивается в том

The aim of publication. To present the modern concept of etiology and pathogenesis of exocrine pancreatic insufficiency to general practitioners as well as with the established approach to diagnostics and treatment of this syndrome.

Summary. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) develops if activity of the enzymes in duodenal lumen in response to meal stimulation is insufficient to main-

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: okhlobystin@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Okhlobystin Alexey V. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: okhlobystin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 01.12.16 / Received: 01.12.16

случае, если активность ферментов, секретируемых в просвет двенадцатиперстной кишки в ответ на прием пищи, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Это состояние может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хронический панкреатит, рак ПЖ, муковисцидоз), так и вторично, вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции или нарушения условий для действия пищеварительных ферментов. Основные клинические проявления ЭПН — синдромы мальдигестии и мальабсорбции, приводящие к развитию трофологической недостаточности. Стандартизованные методы оценки экзокринной функции ПЖ не разработаны, поэтому не существует общепринятых критериев диагностики ЭПН. В клинической практике ЭПН диагностируют на основании сниженных показателей эластазного теста у больных с доказанными заболеваниями, которые могут вызвать снижение экзокринной функции ПЖ. Основным методом лечения ЭПН — *заместительная ферментная терапия* (ЗФТ). За прошедшие 50 лет произошло существенное развитие ЗФТ, были разработаны многочисленные лекарственные формы панкреатина. Для ЗФТ необходимо использовать только препараты в виде капсул, содержащих микрочастицы, защищенные энтеросолюбильной оболочкой. Наибольшая доказательная база эффективности при ЭПН получена для минимикросфер панкреатина в капсулах. Начальная доза панкреатических ферментов для взрослых составляет 25 тыс. ед. липазы на прием пищи, которую в последующем следует увеличивать до достижения полного эффекта, подтвержденного клиническими или лабораторными показателями. Ферменты следует принимать во время приема пищи, для повышения эффективности терапии можно использовать антисекреторные препараты. В процессе подбора диетотерапии должен принимать участие диетолог. Пациентам необходимо рекомендовать употреблять пищу как минимум с нормальным содержанием жира и разделять дневной рацион на 6 приемов пищи и более. Пациентов следует мотивировать отказаться от употребления алкоголя и курения, поскольку они могут привести к дальнейшему ухудшению экзокринной функции ПЖ и увеличению выраженности симптомов ЭПН.

Ключевые слова: панкреатит хронический, осложнения, рентгенография, ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, диагностические методы визуализации, боли, качество жизни, стеаторея, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, лечение.

tain normal nutrient digestion. This state can develop primarily, due to various pancreatic diseases (chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis), and secondarily, due to impaired stimulation of pancreatic secretion or non-physiological conditions for activity of digestive enzymes. Basic manifestations of EPN - the syndromes of maldigestion and malabsorption leading to development of nutritional failure. At the present time there is no standardized diagnostic method for estimation of pancreatic exocrine function, therefore there are no standard diagnostic criteria for EPN. In clinical practice EPN is diagnosed according to decreased fecal elastase activity in patients with verified pancreatic disease, which can cause decrease of pancreatic exocrine function. The basic EPN treatment method is pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). For last 50 years there was a significant progress in development of PERT, numerous pancreatin-containing preparations were developed. Treatment of PERT require prescription of capsules, containing pancreatin microparticles protected by enteric coating. The highest evidential base at EPN is accumulated for pancreatin mini-microspheres. The starting dose of pancreatic enzymes for adults is 25 000 units of lipase per meal, which should be subsequently increased up to achievement of complete response confirmed by both clinical and laboratory scores. Digestive enzymes should be taken at the beginning of food intake, to increase treatment efficacy PERT should be accompanied by prescription of proton pump inhibitors. Patient's diet quantity and content should be adjusted with participation of nutritionist. Patient should intake at least normal daily amount of fat and divide daily ration to at least six meals. Patients should be motivated to restrain from alcohol consumption and smoking as they can lead to further progression of pancreatic exocrine insufficiency and symptoms of pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, complications, radiology, ultrasound investigation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, visualization methods of diagnostics, pain, quality of life, steatorrhea, pancreatic enzymes replacement therapy, treatment.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеенко С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):54-80. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-54-80

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Alekseyenko S.A., Beloborodova Ye.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Chikunova M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):54-80. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-54-80

Код по МКБ-10*

K86.0 — Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 — Другие хронические панкреатиты

K86.3 — Ложная киста поджелудочной железы

K87.1 — Поражение поджелудочной железы при болезнях, классифицированных в других рубриках

K86.9 — Болезнь поджелудочной железы неуточненная

Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года)

Термины и определения

Хронический панкреатит (ХП) — длительно протекающее воспалительное заболевание *поджелудочной железы* (ПЖ), проявляющееся ее необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боли и/или стойкое снижение функции органа.

Функциональные пробы ПЖ — методы определения ее внешне- или внутрисекреторной функции.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) — состояние, при котором количество секретируемых ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения; обычно возникает при разрушении более 90% активной паренхимы поджелудочной железы.

1. Краткая информация

Цель рекомендаций — разработка практического руководства по диагностике и коррекции ЭПН для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе стандартного методологического подхода, разработанного Министерством здравоохранения РФ.

1.1. Определение

Под ЭПН понимают нарушение функции ПЖ, которое выражается в снижении продукции *панкреатических ферментов* (ПФ) и/или бикарбонатов. Секретция ПФ может быть нарушена как вследствие разрушения самой ПЖ — первичная ЭПН, так и в результате нарушения нервной и/или гуморальной регуляции панкреатиче-

ской секреции — вторичная ЭПН, что приводит к недостаточности переваривания и всасывания пищевых веществ и в конечном итоге — к трофологической недостаточности.

Многие последствия нарушения питания и всасывания можно восстановить с помощью адекватной *заместительной ферментной терапии* (ЗФТ).

1.2. Этиология и патогенез**Экзокринная функция поджелудочной железы у здоровых людей**

ПФ, особенно липаза, амилаза, трипсин и химотрипсин, играют важную роль в переваривании макронутриентов. Секретцию ПФ после употребления пищи можно разделить на три фазы [1] (табл. 1). В I фазу секретция ПФ в просвет *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) быстро возрастает и достигает максимального уровня в течение 30–60 мин. Во II фазу темп секреции ПФ снижается и остается стабильным в течение 2–3 ч. В конце периода пищеварения, обычно через 3–4 ч после приема пищи, секретция ПФ возвращается к исходному уровню. Выраженность и длительность секреции ПФ зависит от энергетической ценности, соотношения основных пищевых веществ и физических свойств пищи.

ЭПН возникает в том случае, если количества ПФ, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, недостаточно для поддержания нормальных процессов пищеварения. Существует несколько основных механизмов, приводящих к уменьшению количества ПФ [1]:

- недостаточная способность ПЖ синтезировать ферменты вследствие разрушения или повреждения ее паренхимы;
- нарушение стимуляции секреции ПФ;
- асинхронное поступление ПФ и химуса в тонкую кишку;
- нарушение экскреции ПФ в просвет ДПК вследствие обструкции панкреатического протока.

Как правило, переваривание жира нарушается раньше, чем переваривание углеводов и белков, поскольку секретция липазы снижается на более ранних стадиях заболеваний ПЖ, чем секретция протеаз и амилазы [2]. Основное клиническое следствие ЭПН — нарушение переваривания

Таблица 1

Продукция панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки в разные фазы пищеварения

ПФ, ед/мин	Фаза I — максимальная секреция	Фаза II — стабильная секреция	Фаза III — исходный уровень
Липаза	3000–6000	2000–4000	1000
Амилаза	500–1000	500	50–250
Трипсин	200–1000	150–500	50–100

(мальдигестия) и всасывания (мальабсорбция) жиров, что приводит к развитию стеатореи.

1.2.1. ЭПН при остром панкреатите

Каким образом приступ *острого панкреатита* (ОП) влияет на экзокринную функцию ПЖ, до сих пор окончательно не установлено. Результаты проведенных исследований трудно интерпретировать, поскольку в них включали пациентов с ОП различной степени тяжести и этиологии на разных этапах восстановления, а также использовали различные методики оценки экзокринной функции ПЖ. Большинство авторов сообщали о дисфункции на основании результатов использования непрямых методов исследования, следовательно, частота клинически значимой недостаточности неясна.

При совместном анализе данных установлено, что у некоторых пациентов после приступа ОП возникает преходящая экзокринная дисфункция ПЖ. ЭПН чаще развивается при панкреатите алкогольной этиологии, а также при его тяжелом течении, в том числе у пациентов с панкреонекрозом или псевдокистами [3, 4].

1.2.1.1. Ранняя фаза острого панкреатита

Данных об экзокринной функции ПЖ в ранней фазе ОП немного. Исследование секреции ПЖ с помощью перфузии ДПК через зонд у 8 пациентов с ОП низкой или умеренной степени тяжести в течение первых 72 ч показало, что экзокринная панкреатическая секреция в ранней фазе оставалась в пределах нормы [5]. При определении уровня эластазы в кале в день начала приема пищи (в среднем через 11,2 дня от начала приступа) выявлено снижение панкреатической секреции у 9 из 75 пациентов с первым приступом ОП [6], при этом наличие ЭПН не зависело от тяжести заболевания.

1.2.1.2. Поздняя фаза острого панкреатита

Нарушение функции ПЖ выявляют у большинства пациентов с ОП на разных этапах периода выздоровления [7]. Постепенно происходит восстановление панкреатической секреции, и через полгода ЭПН сохраняется у 40% пациентов, через 1 год — у 20%, через 2 года — у 10% больных [8–10]. Не у всех пациентов ЭПН возникает непосредственно после приступа, иногда она развивается отсроченно, в течение первого года.

Через 1 мес после первого приступа некротического панкреатита ЭПН отмечается у 70–100% больных. Слабовыраженную и умеренной степени тяжести ЭПН выявляют у 74% пациентов, тяжелое нарушение функции — у 26% [11]. После панкреонекроза экзокринная функция

ПЖ начинает восстанавливаться только через 1–1,5 года [9]. Спустя 12–18 мес недостаточность функции ПЖ отмечалась у 80–85% пациентов, при этом у 5–10% пациентов была выявлена тяжелая ЭПН [11].

После ОП экзокринная недостаточность ПЖ достоверно чаще (у 80% больных) возникает при алкогольной этиологии заболевания, реже (у 23%) — при билиарной [4, 12]. Кроме того, восстановление функции ПЖ при алкогольном панкреатите происходит в более поздние сроки по сравнению с билиарным: через 1 год ЭПН выявляют у 78% больных алкогольным ОП и у 15% больных билиарным ОП. Через 12 мес после некрэктомии стеаторея сохранялась у 25% больных билиарным ОП. Среди больных, которым хирургическое лечение не проводили, стеаторея не зафиксирована [13]. При билиарном ОП не выявлено нарушений экзокринной функции ПЖ в сроки 1, 6 и 12 мес после приступа [14].

Согласно результатам проспективных исследований, существует достоверная корреляция между развитием ЭПН и объемом некроза ПЖ [3].

1.2.1.3. Отдаленный период после приступа острого панкреатита

После приступа ОП наблюдается постепенное восстановление экзокринной функции ПЖ. Длительность периода восстановления зависит от тяжести приступа: при его более тяжелом течении этот период более длительный.

Через 4–7 лет после ОП средней степени тяжести нарушение экзокринной функции ПЖ выявляют почти у ⅓ пациентов [15, 16]. Согласно данным некоторых авторов, после тяжело протекавшего ОП признаки выраженной экзокринной дисфункции сохранялись у 10–25% больных в течение 2–7 лет [17–20]. По другим данным, в течение 4 лет после некротического панкреатита происходит полное восстановление экзокринной функции ПЖ [21, 22].

1.2.2. ЭПН при хроническом панкреатите

ХП характеризуется прогрессирующим необратимым повреждением как экзокринной, так и эндокринной части ПЖ [23–26].

ЭПН при ХП является следствием нарушения различных механизмов регуляции переваривания и абсорбции питательных веществ [27]. Выраженность ЭПН зависит от этиологии ХП [24, 28–30]. При алкогольном, тропическом и идиопатическом панкреатите с поздним началом ЭПН развивается раньше, чем при идиопатическом панкреатите с ранним началом. При алкогольном панкреатите ЭПН возникает в течение 5–6 лет от начала заболевания [12]. Основные клинические проявления ЭПН — стеаторея и уменьшение массы тела (МТ), дискомфорт в животе и его

вздутие — обычно возникают только на поздней стадии ХП [31].

1.2.3. ЭПН после резекции поджелудочной железы

Заболевания, по поводу которых выполняют оперативное вмешательство, — ХП и опухоли ПЖ, — сами по себе могут быть причиной развития недостаточности ее экзокринной функции [32], а резекция органа сопровождается еще более значительно выраженными нарушениями эндокринной и экзокринной функций [33]. Тем не менее даже дренирующие операции, резекции с сохранением нормального пассажа пищи и экономные резекции (дистальная резекция ПЖ, привратниксохраняющая *панкреатодуоденальная резекция* — ПДР — и латеральная панкреатикоеюностомия) могут привести к значительному увеличению выраженности нарушений переваривания и всасывания пищи, трофологических расстройств [34]. Современные достижения хирургии ПЖ и успехи в послеоперационном ведении больных позволили снизить интраоперационную смертность и риск краткосрочных осложнений [35], что привело к увеличению числа пациентов, которым требуются длительный контроль трофологического статуса и нутриционная поддержка.

Задержка опорожнения желудка и энтерогастральный рефлюкс значительно снижают эффективность переваривания пищи даже у пациентов с частично сохранившейся экзокринной функцией ПЖ [36, 37]. Диарея и стеаторея приводят к прогрессирующей недостаточности питания и существенному ухудшению качества жизни [38, 39].

Степень изменения пищеварительной функции ПЖ после ее резекции зависит от объема удаленной паренхимы, функциональных резервов оставшейся части органа и характера анатомических изменений после операции [40]. Масса тела, экзокринная и эндокринная функции ПЖ коррелируют с объемом сохраненной паренхимы органа [41]. В отличие от пациентов, имеющих нормальную остаточную часть ПЖ (например, при опухолях), функция органа у больных ХП часто снижена еще до операции. У таких пациентов экзокринная и эндокринная функции ПЖ после ее обширной резекции продолжают прогрессивно ухудшаться и возникает необходимость в назначении более активной заместительной терапии [33].

При сочетании резекции ПЖ с резекцией желудка нарушаются синхронность поступления пищи и ферментов, а также регуляция секреции ПЖ гормонами, вырабатываемыми в стенке ДПК: секретинном, панкреатическим полипептидом и холецистокинином [32]. Еще одним фактором нарушения экзокринной функции ПЖ является ранняя инактивация ПФ кислотой желудка,

которая в наибольшей степени выражена у пациентов после классической ПДР [33, 42].

1.2.4. ЭПН при неоперабельном раке поджелудочной железы

Рак ПЖ — относительно редко возникающее заболевание, при котором смертность очень высокая. Частота встречаемости заболевания и смертность практически идентичны [32]. Пятилетняя выживаемость составляет менее 5% [43]. Потенциально радикальная резекция возможна только у 10–20% всех пациентов с карциномой ПЖ, соответственно уже на момент первичной диагностики при лечении большинства пациентов могут быть использованы только паллиативные методы [44].

Цели паллиативного лечения пациентов с неоперабельным раком ПЖ — предотвращение или устранение механической желтухи, обструкции ДПК и уменьшение выраженности болей [45]. Многие врачи не уделяют должного внимания ЭПН, которая также способствует уменьшению продолжительности жизни больного. У 90% больных раком ПЖ к моменту выявления заболевания наблюдается уменьшение МТ [44, 46].

Уменьшение МТ и кахексия часто наблюдаются при многих формах рака, их генез имеет комплексный характер, включая первичные и вторичные опухолевые эффекты. Первичные метаболические нарушения — увеличение продукции глюкозы, усиление процессов распада белков, истощение запасов жира в организме [47]. Эти эффекты могут усиливаться вторичными расстройствами, такими как обструкция кишечника вследствие прогрессии опухоли, или побочными эффектами химиотерапии, например снижением аппетита и тошнотой. Нарушение выделения панкреатического сока вследствие механической обструкции протока ПЖ при локализации опухоли в ее головке значительно ускоряет развитие трофологической недостаточности [1, 44, 48].

1.2.5. ЭПН при синдроме короткой тонкой кишки

Резекцию тонкой кишки проводят пациентам с болезнью Крона, опухолями, язвами, инфарктом, обструкцией (например, вследствие ущемления грыжи) или травматическим повреждением тонкой кишки. Риск развития мальабсорбции и трофологической недостаточности после резекции тонкой кишки во многом зависит от тяжести основного заболевания, обусловившего необходимость выполнения операции, состояния здоровья пациента и длины удаленного сегмента кишки. Если после резекции сохранено менее 100 см тощей кишки, прием пищи часто сопровождается выраженной секреторной реакцией, что в сочетании с мальабсорбцией воды, электроли-

тов и микроэлементов обуславливает развитие не только дефицита питания, но и дегидратации.

После обширной резекции тонкой кишки происходят сложные, разнонаправленные изменения. Так, в оставшейся части пищеварительного тракта повышается продукция гастрина [49, 50], активируется пролиферация париетальных клеток желудка [51]. Гастрин оказывает трофическое действие на ПЖ и стимулирует ее экзокринную функцию [52, 53], но гиперсекреция кислоты способствует инактивации ферментов. Кроме того, в экспериментах на животных установлено, что после резекции кишечника содержание пищеварительных ферментов в ткани ПЖ уменьшается. Снижение ферментативной активности может компенсироваться гиперплазией ацинарных клеток [54].

После тотального или частичного удаления тонкой кишки нарушается сложное взаимодействие секреторной функции тонкой кишки, желудка и ПЖ, что может быть причиной развития вторичной ЭПН разной степени выраженности [55].

1.2.6. ЭПН при целиакии

У пациентов с нелеченой целиакией нередко выявляют ЭПН [56]. В значительной степени снижение секреции ПЖ обусловлено нарушением секреции гормонов, стимулирующих функцию ПЖ, из проксимальных отделов тонкой кишки [57]. Кроме того, недостаток поступления белков тормозит активный синтез пищеварительных ферментов ПЖ и способствует развитию атрофии ацинарных клеток и фиброза ПЖ [57].

ЭПН при целиакии обычно имеет преходящий характер, степень ее выраженности уменьшается после восстановления пораженной слизистой оболочки тонкой кишки [58]. Согласно результатам дыхательного теста с триглицеридами, мечеными ^{13}C , активность липазы снижена у 23% пациентов [59]. У небольшой части пациентов нарушение экзокринной функции ПЖ сохраняется, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты в течение 2 мес [60, 61].

В то же время ЭПН может быть одной из причин более тяжелого течения и рецидивирования целиакии или неэффективности безглютеновой диеты [62–64].

1.2.7. ЭПН при постгастрорезекционном синдроме

Механические и химические процессы, происходящие в желудке, обуславливают его уникальную роль в переваривании пищи и биодоступности нутриентов [65]. Нарушение питания может быть связано с утратой желудочного резервуара. Гипоталамические факторы могут вызывать подавление аппетита [65]. Резекция желудка нередко сопровождается нарушением экзокринной функции ПЖ вследствие ее денервации после диссек-

ции лимфатических узлов и пересечения ветвей блуждающего нерва [66]. Усиление перистальтики и избыточный рост микрофлоры ускоряют транзит химуса по тонкой кишке. Кроме того, после частичной или тотальной резекции желудка снижается эндогенная стимуляция секреции ПЖ, уменьшается длительность контакта пищи и ферментов, возникает асинхрония между поступлением нутриентов из культи желудка, желчи и ПФ в просвет тонкой кишки [1, 67]. После резекции желудка обнаружено снижение содержания липазы в ацинарных клетках ПЖ [68, 69]. В результате этих изменений создаются условия для развития как относительной, так и абсолютной панкреатической недостаточности.

Даже после частичной резекции желудка снижается или полностью прекращается продукция внутреннего фактора Кастла и возникает дефицит витамина B_{12} . Кроме того, при выключении ДПК из пассажа нутриентов развивается дефицит железа.

1.2.8. ЭПН при сахарном диабете

Экзокринная и эндокринная части ПЖ связаны анатомически и физиологически (инсулярно-ацинарная ось), поэтому заболевание, при котором поражена одна часть органа, способно повлиять и на другую [70]. Тем не менее по-прежнему неясно, ЭПН — следствие или причина эндокринной дисфункции либо результат действия некоего общего патологического процесса, оказывающего влияние на всю ПЖ [71, 72].

1.2.9. ЭПН при синдроме раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное заболевание, которое имеется у 20% населения земного шара. Оно характеризуется нарушением транзита по кишечнику, что может служить одной из причин нарушения переваривания и абсорбции жира. В то же время СРК может быть ошибочно диагностирован при субклинической ЭПН [73].

Исследование, проведенное в 1986 г. по методу «случай—контроль» [125], показало снижение показателей дыхательного теста с ^{14}C -триолеином у 20% пациентов с СРК. При диарейном варианте СРК признаки тяжелой ЭПН (уровень фекальной эластазы менее 100 мкг/г) обнаружены у 19 (6,1%) пациентов [107].

Эпидемиология

Чаще всего ЭПН возникает у больных панкреатитом, со злокачественными опухолями ПЖ и после резекции органа. Реже причинами ее развития служат резекция желудка или тонкой кишки, муковисцидоз, синдром Швахмана—Даймонда, синдром Йоханссона—Близзарда, врож-

денный дефицит трипсина, энтерокиназы, α_1 -антитрипсина.

В связи с высокими компенсаторными возможностями ПЖ и наличием механизмов, которые частично компенсируют недостаточное количество ПФ, клинические симптомы ЭПН обычно не проявляются до тех пор, пока уровень липазы в просвете ДПК не составит менее 5–10% от уровня, определяемого после приема пищи у здоровых людей [1, 74].

Частота развития ЭПН после инфицированного панкреонекроза существенно не отличается от таковой у больных с некротическим панкреатитом. Из 9 пациентов с инфицированным некрозом ПЖ, которым проводили только дренирование и некрэктомию, через 30 мес слабовыраженную и средней степени тяжести ЭПН диагностировали у 5 пациентов, тяжелую — у 2, а нормальная функция ПЖ сохранилась у 1 пациента [75].

В то же время, при объеме некроза 27% выявляли нормальную функцию ПЖ, что свидетельствует о возможной связи между обширностью некроза и степенью тяжести панкреатической недостаточности.

Стеаторея отмечается примерно у 30% пациентов с ХП [76], однако при тропическом панкреатите экзокринную и эндокринную панкреатическую недостаточность на момент установления диагноза выявляют у 70% больных [77].

Согласно статистике, целиакия встречается примерно у 1 из 100 человек [78]. По разным данным, на момент установления диагноза целиакии у 40% пациентов имеется ЭПН различной степени тяжести [56–58].

В послеоперационном периоде ЭПН развивается приблизительно у 70% пациентов, перенесших частичную резекцию желудка, и почти у всех пациентов после тотальной резекции желудка [79]. Риск развития ЭПН мало зависит от типа выполненной резекции желудка [80, 81].

ЭПН развивается у пациентов с *сахарным диабетом 1-го и 2-го типов* (СД-1 и СД-2) [32, 72, 82]. Согласно результатам эластазного теста, частота возникновения ЭПН составляет среди больных СД-1 45–55%, СД-2 30–35% [83–87] (табл. 2).

2. Диагностика

2.1. Опрос больного и сбор анамнеза

Основной клинический симптом ЭПН — стеаторея (увеличение содержания жира в кале), которая в тяжелых случаях проявляется макроскопическими изменениями: зловонным или плавающим в воде калом большого объема. В клинической практике диагностика ЭПН нередко основывается на жалобах больных на панкреатическую стеаторею и похудание либо задержку роста у детей.

Из других симптомов ЭПН могут встречаться боль в животе, его вздутие, уменьшение МТ у взрослых или ее недостаточное увеличение у детей. При отсутствии лечения нарушение переваривания жира может привести к трофологической недостаточности — снижению уровня циркулирующих макронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеидов, что сопровождается высокой смертностью вследствие инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений [88, 89].

2.2. Физикальное обследование

Нарушение переваривания и всасывания жира нередко приводит к трофологической недостаточности [90], при этом выявляют клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), в частности остеопороз [31].

Оценка трофологического статуса. Причиной уменьшения МТ у больных ХП служат не только нарушения переваривания и/или всасывания, но и боязнь пациента употреблять пищу из-за болей, поэтому уменьшение МТ обычно отмечается на ранних стадиях заболевания, еще до развития ЭПН. Очень быстро дефицит МТ развивается при раке ПЖ. К моменту установления диагноза трофологическая недостаточность формируется у 90% больных [47]. У взрослых наиболее распространенный метод оценки трофологического статуса — определение *индекса массы тела* (ИМТ). Применение ИМТ имеет ограничения вследствие вариабельности массы нежировой ткани и скелетной массы. Оценка исходной МТ пациента и определение ИМТ в динамике позво-

Таблица 2

Частота развития ЭПН при сахарном диабете по результатам эластазного теста (в %)

Авторы	СД-1		СД-2		Контроль	
	<200*	<100	<200	<100	<200	<100
P.D. Hardt и соавт. [83]	56,7	30,0	35,0	16,9	18,1	4,8
W. Rathmann и соавт. [84]	—	—	30,3	11,9	14,3	3,7
A. Icks и соавт. [85]	45,5	25,9	—	—	13,8	5,2
P.D. Hardt и соавт. [86]	51,1	28,5	35,4	19,9	—	—
N. Ewald и соавт. [87]	—	21,1	—	—	—	—

* — в мкг/г.

ляют установить обоснованную целевую МТ для конкретного пациента.

Мониторинг компонентного состава организма, возможно, является наилучшим индикатором трофологического статуса и позволяет выявлять расстройство питания в более ранние сроки.

Измерение толщины кожно-жировой складки в различных частях тела отражает изменения массы жировой ткани [91].

Определение мышечной массы и белкового статуса проводят посредством измерения *окружности мышц на уровне середины плеча* (ОМСП). При измерении ОМСП требуется определить обхват плеча и толщину кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча. Окружность мышц плеча рассчитывают по формуле, а результат сравнивают с показателями в таблице должных значений. ОМСП целесообразно определять в тех случаях, когда МТ может неадекватно отражать трофологический статус, например при заболеваниях печени, сопровождающихся асцитом. При ЭПН чаще возникает дефицит жировой, а не мышечной ткани [34].

Эффективность заместительной терапии ПФ (нормализация трофологического статуса) можно использовать как косвенное подтверждение диагноза ЭПН.

2.3. Лабораторная диагностика

Адекватная оценка экзокринной функции ПЖ затруднена, поскольку специфические методы диагностики дороги и труднодоступны. Существуют прямые и непрямые методы оценки экзокринной функции. Прямые исследования включают сбор панкреатического секрета при интубации панкреатического протока или ДПК и стимуляции ПЖ экзогенными гормонами или пищей. Несмотря на то что прямые методы наиболее чувствительны и специфичны в отношении оценки экзокринной функции ПЖ, их высокая стоимость и инвазивность создают ограничения для широкого использования в клинической практике.

2.3.1. Прямые методы

Прямой метод оценки функции ПЖ (секретин-панкреозиминовый тест) инвазивный, дорогой и сложный. На момент подготовки настоящих Рекомендаций он недоступен, в связи с тем что основной стимулятор панкреатической секреции — секретин — не зарегистрирован как препарат для медицинского применения на территории РФ, а единственный аналог холецистокинина — Takus® — не доступен на рынке. По результатам прямых исследований невозможно различить ХП и недостаточность функции ПЖ без ХП.

2.3.2. Непрямые методы

Непрямые тесты дешевле и проще, однако характеризуются низкой чувствительностью

и специфичностью, поскольку изначально были разработаны только для выявления нарушений мальдигестии вследствие поражения ПЖ.

2.3.2.1. Исследования кала

Микроскопическое исследование кала на содержание капелек жира может быть использовано в качестве скринингового теста на наличие мальабсорбции. В этой простой и качественной методике применяют краситель судан III, с помощью которого визуализируют капельки нейтрального жира. Методика характеризуется низкой воспроизводимостью, поэтому полученные данные необходимо подтвердить с помощью других методов.

Количественное определение содержания жира в 3-дневном кале считают «золотым стандартом» диагностики и количественной стратификации стеатореи, хотя с его помощью нельзя дифференцировать панкреатические и непанкреатические причины ее развития. Наиболее часто применяют метод, разработанный van de Kramer и соавт. [92]. Пациент в течение 3–5 дней должен принимать пищу, содержащую 100 г жира [93]. В течение 72–96 ч проводят сбор образцов кала для анализа. Если пациент теряет более 15% принятого жира, стеаторею считают доказанной [93, 94]. Неудобства, обусловленные техникой проведения, как для пациентов, так и для сотрудников лабораторий сделали этот тест малоприменимым.

Определение содержания жира в кале методом кислотного стеатокрита. Гомогенизированный кал центрифугируют при скорости 15000 об./мин для разделения жировой и водной фаз и отделения их от общего осадка [95]. В норме у взрослых и детей старше 6 мес липидная фаза составляет менее 10% объема кала. Для повышения чувствительности этого теста к гомогенату кала можно добавить перхлорную кислоту [96]. Результаты теста для определения кислотного стеатокрита хорошо коррелируют с результатами определения содержания жира в 3-дневном кале [97, 98].

Фотометрическое измерение содержания химотрипсина в кале проводят после растворения химотрипсина посредством добавления детергента [99]. Этот тест удобен, хорошо воспроизводим и обладает удовлетворительной чувствительностью, а также позволяет оценить эффективность заместительной терапии, поскольку оценивает активность как человеческого, так и животного химотрипсина. Результаты теста коррелируют с результатами тестов прямой оценки секреции после гуморальной стимуляции холецистокинином-секретином [100, 101].

Определение активности эластазы-1 в кале с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Этот показатель считается более чувствительным и специфичным в диагностике панкреатической недостаточности по сравнению

с определением активности химотрипсина в кале [102–104]. Более того, специфичность по отношению к человеческой эластазе позволяет проводить исследование без отмены ферментной терапии, поэтому в клинической практике этот анализ получил большее распространение. Уровень активности эластазы в кале менее 200 мкг/г свидетельствует о наличии слабовыраженной ЭПН, менее 100 мкг/г — тяжелой, тогда как показание к определению химотрипсина в кале — контроль за соблюдением назначенной терапии.

2.3.2.2. Определение метаболитов жира в выдыхаемом воздухе

Методы диагностики с определением радиоактивных или нерадиоактивных изотопов в выдыхаемом воздухе основаны на том, что принятые с пищей жиры подвергаются гидролизу в основном панкреатической липазой и всасываются в тонкой кишке в виде свободных жирных кислот и моноглицеридов, после чего поступают в печень, где в ходе окислительного метаболизма происходит высвобождение углекислоты. Наиболее часто используют три триглицерида — триоктаноин, трипальмитат и триолеин. Триолеиновый дыхательный тест считают более специфичным по сравнению с остальными [105], однако он не прошел полной валидации как метод диагностики стеатореи в отличие от количественного определения жира в кале [90, 106]. Кроме того, эти тесты не позволяют дифференцировать панкреатические и непанкреатические причины мальабсорбции жира. Дыхательные пробы с мечеными жирами для диагностики ЭПН выполняют только в крупных специализированных центрах вследствие высокой стоимости и нестабильности субстратов, а также из-за дли-

тельности процедуры с забором многочисленных проб.

2.3.2.3. Определение продуктов гидролиза в моче

При исследовании мочи используют невсасывающиеся субстраты, которые специфически разрушаются ПФ. Это приводит к высвобождению быстро всасываемого маркера, который конъюгируется в печени и затем выделяется с мочой. В этих исследованиях используют два субстрата — бентиромид и дилаурат флюоресцина [107–109]. После приема субстрата внутрь пациент в течение определённого времени собирает образцы мочи. Тест повторяют на 2-й день для внесения поправки на почечный клиренс. Исследования метаболитов в моче в настоящее время вытеснены более простыми анализами, которые имеют сравнимую специфичность и чувствительность.

2.3.2.4. Оценка трофологического статуса

Лабораторную оценку трофологического статуса проводят на основании простых общеклинических показателей: уровня общего белка, альбумина, гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Расширение спектра биохимических маркеров трофологического недостаточности до определения концентраций ретинолсвязывающего белка, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить пищевой статус больного ХП [110]. Нарушение всасывания жира также приводит к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) [91]. У пациентов с ЭПН содержание этих витаминов в крови рекомендуют определять при установлении диа-

Таблица 3
Чувствительность и специфичность основных методов диагностики ЭПН (в %)

Метод	Слабовыраженная ЭПН	ЭПН средней степени тяжести	Тяжелая ЭПН		УДД
	чувствительность	чувствительность	чувствительность	специфичность	
Определение активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА	54	75	95	85 (96/79) ¹	1a/b
Определение содержания жира в кале	0	0	78	70 ²	
Оценка активности химотрипсина в кале	<50	ок. 60	80–90	80–90	1a/b
Дыхательный тест с жирами, мечеными ¹³ C	62–100		90–100	80–90	1b/2b

¹ Приведена средняя специфичность, в скобках — специфичность для здоровых и пациентов с заболеваниями ПЖ.

² Чувствительность и специфичность рассчитывали относительно результатов количественного определения жира в кале.
Примечание. УДД — уровень достоверности доказательств.

гноза и контролировать ежегодно. Пониженный уровень жирорастворимых витаминов является самостоятельным показанием к проведению *заместительной ферментной терапии* (ЗФТ), даже в отсутствие клинически выраженной стеатореи, при доказанном поражении ПЖ (ХП, перенесенный ОП, резекция, опухоль) [111].

Возможно возникновение дефицита витамина В₁₂, поскольку нарушается его высвобождение из связи с внутренним фактором Кастла эндопептидазами ПЖ.

Кроме того, наличие ЭПН может проявляться дефицитом железа, особенно после операций на ПЖ, при которых ДПК, где в основном всасывается железо, исключают из пассажа пищи. Вследствие снижения желудочной секреции после резекции желудка или при длительном приеме *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) нарушается восстановление трехвалентного иона железа в более доступную для абсорбции двухвалентную форму.

2.4. Инструментальная диагностика

Проведение **магнитно-резонансной панкреато-холангиографии после стимуляции панкреатической секреции** для полуколичественной оценки функции ПЖ по объему панкреатического сока, поступающего в ДПК, показало свою эффективность в клинической практике [112, 113]. Однако этот метод исследования не доступен в РФ, поскольку секретин не зарегистрирован как препарат для применения в медицине.

Совершенствование методики **эндоскопического ультразвукового исследования со стимуляцией панкреатической секреции** позволяет, помимо осмотра протоков ПЖ, осуществлять повременную эвакуацию содержимого ДПК после введения секретина, воспроизводя таким образом классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемой является небольшой опыт применения этого метода и отсутствие валидации, вследствие чего он не включен в национальные зарубежные рекомендации по диагностике панкреатической недостаточности. В России основным фактором, ограничивающим использование этого метода, является отсутствие регистрации секретина.

Наиболее точным методом определения соотношений компонентов МТ является **двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия**, однако эта методика дорога и инвазивна.

Рекомендации по диагностике ЭПН

- ЗФТ показана больным при повышении выделения жира с калом (более 15 г/сут). Если количественная оценка стеатореи невозможна, то ЗФТ назначают в тех случаях, когда снижение функции ПЖ, установленное с помощью лабораторных или инструментальных проб,

сопровождается клинической симптоматикой мальдигестии и/или мальабсорбции (**УДД 1б, СУР А**).

- Пациентам с трофологической недостаточностью ЗФТ показана при умеренно выраженной стеаторее (7–15 г/сут) (**УДД 1б, СУР А**).

- В клинической практике для диагностики ЭПН показано проведение неинвазивного теста для определения активности эластазы-1 в кале с использованием ИФА (**УДД 5, СУР В**).

- При появлении или увеличении выраженности симптоматики, которая может быть обусловлена ЭПН, необходимо повторно выполнить лабораторные исследования функции ПЖ для своевременной коррекции терапии (**УДД 2б, СУР В**).

3. Лечение

3.1. Консервативная терапия

Основная цель терапии ЭПН — устранение синдрома мальдигестии/мальабсорбции и поддержание адекватного трофологического статуса. В идеале лечение должно в точности имитировать ритм экзокринной секреции нормальной ПЖ по таким параметрам, как количество и состав ферментов, время начала их действия и продолжительность активности в желудочно-кишечном тракте.

3.1.1. Диетотерапия и модификация образа жизни

В лечении пациента с ЭПН необходимо участие диетолога для первоначальной оценки адекватности питания пациента и оптимизации потребления белков и энергетических веществ, а также для обеспечения поступления адекватного количества витаминов и микроэлементов [111]. Диетолог также может участвовать в дальнейшем ведении пациента, контролируя соблюдение им диетических рекомендаций, прием ферментных препаратов и оценивая степень дефицита питательных веществ.

Употребление жиров

Нередко пациентам с заболеваниями ПЖ рекомендуют диету с потреблением жира 20 г в сутки [88]. Чаще всего основанием для ограничения употребления жиров с пищей является минимизация панкреатической секреции, абдоминальной боли и прогрессирования панкреатита. Кроме того, больные с ЭПН и мальабсорбцией нередко самостоятельно еще больше ограничивают прием жира для уменьшения выраженности симптомов стеатореи: вздутия живота и болей, связанных с нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке. Диета с низким содержанием жиров включает меньшее количество энергетических веществ, а вследствие ограничения употре-

бления жира уменьшается поступление жирорастворимых витаминов, всасывание которых уже снижено на фоне ЭПН [111]. Более того, для сохранения активности липазы во время прохождения пищи по тонкой кишке требуется присутствие триглицеридов [114, 115]. При исследовании экспериментальной модели ЭПН установлено, что в тех случаях, когда прием ферментных препаратов сочетали с диетой, обогащенной жирами, переваривание и всасывание жира были более активными, чем при использовании диеты с пониженным содержанием жира [116].

В клинических исследованиях использование диет с высоким содержанием жиров и адекватной ЗФТ давало хорошие результаты. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования было установлено, что пациентам с ХП и ЭПН не требуется ограничение потребления жира, если им назначают адекватную ферментную терапию [117]. В этом исследовании пациенты потребляли 100 г жира в сутки и более. В другом РКИ оценивали эффективность диетотерапии в сочетании с ЗФТ при неоперабельном раке ПЖ [43]. Пациентам рекомендовали употреблять столько жира, сколько они могут перенести, и разделять суточный рацион на 6 приемов. Энергетическая ценность пищи пациентов, которым назначали ферментную терапию, составила 8,42 МДж в сутки, тогда как в группе пациентов, получавших плацебо, — 6,66 МДж в сутки.

Таким образом, пациентам с ЭПН не рекомендуется ограничивать потребление жиров. После определения количества жиров в рационе показан прием нормального количества жира (за счет жиров должно обеспечиваться примерно 30% калорийности пищи) [111]. Некоторым пациентам, например при прогрессирующем уменьшении МТ, может быть рекомендовано более высокое содержание жиров в пище. Адекватное потребление жира приводит к увеличению общей энергетической ёмкости пищи и нормализации поступления жирорастворимых витаминов.

Вопрос о целесообразности применения *среднецепочечных триглицеридов* (СЦТ) в диетотерапии пациентов с ЭПН по-прежнему вызывает споры. СЦТ обладают важными свойствами, которые теоретически могут быть полезны при лечении ЭПН. Во-первых, для их всасывания не требуется присутствие ПФ или желчи; во-вторых, они не стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию. Оценка терапевтической эффективности СЦТ проведена в нескольких РКИ.

В перекрёстном исследовании с участием 6 больных ХП с тяжелой ЭПН не выявлено преимуществ назначения СЦТ как в отсутствие, так и на фоне ЗФТ [118]. При этом ЗФТ улучшает абсорбцию СЦТ у детей с муковисцидозом и пациентов, находящихся на элементной диете после тотальной панкреатэктомии [119, 120].

Многие пациенты плохо переносят СЦТ, они могут вызывать у них такие побочные эффекты, как боли в животе, тошнота и диарея. Кроме того, масло с СЦТ чувствительно к нагреванию, поэтому его нельзя использовать для жарки или выпечки. Лучше всего добавлять такое масло в салаты и уже приготовленную пищу или намазывать на что-либо. СЦТ как источник дополнительных калорий, могут быть полезны больным с тяжелой трофологической недостаточностью.

При достаточной переносимости пищи можно повышать ее энергетическую ценность, используя следующие рекомендации:

- использовать молочные продукты с нормальной жирностью вместо обезжиренных;
- использовать мягкие жиры (например, сливочное масло, маргарин, арахисовое масло, сливочный сыр), при достаточной переносимости — вместе с крекерами, овощами, картофельным пюре. Моно- или полиненасыщенные жиры предпочтительнее, чем насыщенные;
- употреблять продукты с высоким содержанием жира: орехи, семечки, сыр, крекеры и печенье;
- после приема пищи употреблять десерты с высоким содержанием жира (например, чизкейк, пудинг, мороженое, крем);
- основное блюдо должно содержать в основном белок (например, мясо, рыба, курица, яйца, соевый/овощной белок);
- при потреблении продуктов с пониженным содержанием жира (свежие и сушеные фрукты, овощи, хлеб) дополнительно потреблять жиры: маргарин, орехи, сливки или масло;
- обогащать молоко (добавлять к свежему молоку сухое обезжиренное молоко) для повышения содержания белка и энергетической ёмкости, добавлять его к сухим завтракам, чаю и кофе, при изготовлении крема и десертов и т.д.;
- использовать доступные пищевые добавки, если по-прежнему не удастся добиться увеличения МТ.

Частота приема пищи и размер порций

Поступление питательных веществ следует равномерно распределять в течение дня, разделив потребляемую пищу на 6 порций небольшого размера. При использовании порций меньшего размера с соответствующей ферментной терапией снижается потеря жира вследствие нарушения всасывания. Пациенты с ЭПН хуже переносят большие порции пищи из-за тошноты или снижения аппетита, кроме того, при большем объеме пищи требуется больше времени для перемешивания ее с ферментами в желудке.

Пациенты обычно лучше переносят дробное питание, что способствует более быстрому восстановлению энергетического, белкового и микроэлементного баланса.

Воздержание от алкоголя

Алкоголь подавляет секрецию желудочной липазы и ухудшает всасывание жира [88], поэтому при любой форме ЭПН важно строгое воздержание от алкоголя [111]. Данные о возможности восстановления экзокринной функции ПЖ после прекращения приема алкоголя противоречивы. Согласно результатам некоторых исследований, ЭПН может быть обратима [121, 122], другие исследования показывают, что ЭПН прогрессирует, несмотря на отказ от алкоголя [123], тем не менее у пациентов, которые продолжают употреблять алкоголь, ЭПН прогрессирует быстрее [124].

3.1.2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами

ЗФТ — основной компонент терапии ЭПН. Важно обеспечить достаточную ферментную активность в просвете ДПК одновременно с поступлением пищи, чтобы восстановить нарушенное переваривание химуса и нормализовать всасывание пищевых веществ.

В капсулированных препаратах используют рН-чувствительное покрытие, которое защищает ферменты панкреатина от разрушения кислым содержимым желудка. Таким образом, интактные ферменты поступают в ДПК, где в щелочной среде покрытие быстро растворяется и ферменты высвобождаются в просвет кишки [125].

Эффективность ЗФТ зависит от нескольких факторов:

- содержания ферментов;
- размера частиц препарата;
- способности энтеросолюбивой оболочки растворяться в среде, оптимальной для действия ферментов.

Эти факторы следует учитывать при выборе режима дозирования. Они также оказывают влияние на биоэквивалентность различных лекарственных композиций.

В разных странах приняты различные единицы измерения содержания ПФ и их активности. Коэффициенты перевода единиц активности ПФ представлены в табл. 4. Качество препарата и содержание ПФ в нем или лекарственной композиции должны соответствовать описанию,

приведенному в соответствующей фармакопее. Поскольку ферменты представляют собой белки, при хранении их активность со временем уменьшается. Измеренная активность ферментов, как правило, выше заявленной, что позволяет обеспечить минимальную необходимую активность на конец срока годности препарата.

В случае неадекватного ответа на терапию доза должна быть повышена в 2–3 раза или дополнительно назначены препараты для подавления желудочной секреции — ИПП. Если ответ на терапию по-прежнему отсутствует, следует исключить другие возможные причины (например, нарушение всасывания или избыточный рост микрофлоры).

Согласно данным J.H. Meuer и соавт. [127], размер частиц ферментного препарата является более значимым фактором транзита из желудка по сравнению с объемом пищи. Продолжительность желудочного транзита находилась в обратной пропорциональной зависимости от размера частиц. Частицы диаметром 1 мм проходили желудок быстрее, чем сферы диаметром 2,4 или 3,2 мм, при приеме вместе с порциями куриной печени массой 420 или 100 г. Идеальный диаметр сферы, который позволял проходить желудок с той же скоростью, что и пробная порция пищи, составил $1,4 \pm 0,3$ мм. При одновременном поступлении пищевых веществ и ферментов в просвет ДПК может значительно снизиться эффективность ЗФТ [125].

Рекомендации

Для лечения мальабсорбции рекомендуеться использовать капсулированный панкреатин** в форме микроtabletок и минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (УДД1b, СУР А).

Комментарии. Микроtabletки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку улучшена их фармакокинетика, обеспечивающая более высокую вероятность и большую площадь контакта ферментов с химусом [128]. Мини-микросферы диаметром 1,0–1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по

Таблица 4

Коэффициенты пересчета единиц активности ферментов [126]

Ферменты	Европейская фармакопея (Eur Ph)	Международная фармацевтическая федерация (FIP)	Британская фармакопея (BP)	Фармакопея США (US Ph)
Липаза	1	1	1	1
Амилаза	1	1	1	4.15
Протеаза	1	1	1*	62,5

*Только свободные протеазы для панкреатина; общие протеазы для экстракта ПЖ (панкреалипаза).

сравнению с таковой микросфер и микротаблеток размером 1,8–2,0 мм [88, 129].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что частицы диаметром до 1,7 мм ($1,4 \pm 0,3$) перемешиваются с пищей в желудке и одновременно с химусом попадают в просвет ДПК.

Все пищеварительные ферменты, особенно липаза, подвержены инактивации в кислой среде. В современных препаратах ферменты защищены от денатурации энтеросолюбильной оболочкой, чувствительной к pH окружающей среды. Полимерное покрытие этих препаратов разработано таким образом, чтобы высвобождать ферменты при контакте с более щелочной средой в просвете ДПК. Если после попадания в просвет кишечника высвобождение ферментов происходит слишком медленно, ферменты активируются лишь в дистальных отделах тонкой кишки. В просвете ДПК pH в норме составляет 6,0–7,0, однако после приема пищи он снижается до значений около 5,5. По данным исследований *in vitro*, покрытие большинства препаратов растворяется в течение различного времени при pH 5,0–6,0 [130–132]. Большинство препаратов растворяется более чем на 90% в течение 30 мин при pH выше 6,0. Так, минимикросферы панкреатина через 15 мин обеспечивают максимальное высвобождение липазы до 82%. Эти данные свидетельствуют о том, что даже препараты, содержащие одинаковую дозу ферментов, могут различаться по клиническому эффекту в зависимости от скорости начала действия и динамики активности ферментов.

Ферментные препараты следует принимать с каждым приемом пищи, которая содержит по меньшей мере небольшое количество жира. Однако ферменты не следует принимать вместе с пищевыми продуктами, не содержащими жир, такими как фрукты, соки, морсы и т.п.

У пациентов с ЭПН адекватная ЗФТ приводит к уменьшению дефицита питания, устранению биохимических признаков нарушения питания, способствует восстановлению исходной МТ пациента и улучшает качество жизни [133, 134].

3.1.3. Применение антисекреторных препаратов

Вследствие нарушения продукции бикарбонатов при заболеваниях ПЖ pH в просвете ДПК у пациентов с ХП может быть существенно ниже нормы [1]. У некоторых пациентов с ЭПН, развившейся вследствие ХП, через 100 мин после приема пищи pH в ДПК снижается ниже 4,0 [135]. В кислой среде может нарушиться высвобождение ПФ, заключенных в энтеросолюбильную оболочку, и соответственно ухудшается их эффективность. Таким образом, подавление кислотности может способствовать улучшению абсорбции жиров благодаря созданию более бла-

гоприятной среды для ферментной активности в просвете ДПК.

Для оценки роли антисекреторной терапии в лечении ЭПН были использованы несколько препаратов из группы ИПП [136]. В целом не все результаты исследований подтверждают улучшение переваривания и всасывания жира у больных с ЭПН на фоне антисекреторной терапии [137]. Однако эти препараты могут оказаться полезными при лечении тех пациентов, у которых сохраняются симптомы ЭПН, чаще всего стеаторея, на фоне монотерапии ферментами.

Эти данные согласуются с результатами другого исследования, включавшего 11 пациентов с муковисцидозом, у которых на фоне ферментной терапии экскреция жира с калом составляла более 10% [138]. В ходе этого двойного слепого плацебоконтролируемого исследования проводили оценку степени подавления желудочной кислотности на фоне приема омепразола. Добавление 20 мг омепразола к проводимой терапии вызвало достоверное уменьшение потери жира с калом.

Эффективность омепразола также оценивали в другом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 15 пациентов с муковисцидозом, у которых отмечалась остаточная стеаторея, несмотря на проведение высокодозной ЗФТ (≥ 10 тыс. ед. липазы/кг в сутки) [139]. В ходе этого исследования было установлено, что омепразол приводит к значимому улучшению переваривания и абсорбции жиров. Средняя потеря жира с калом за день снизилась с 13 до 5,5 г, отмечено также улучшение всасывания жира. Коэффициент абсорбции жира составил 87% в случае отсутствия антисекреторной терапии и 94% на фоне приема омепразола.

У здоровых лиц количество пищеварительных ферментов, высвобождающихся после приема пищи, намного превышает их количество, необходимое для нормального пищеварения [125]. При ЭПН количества ферментов, составляющего 5–10% от их нормального суммарного объема, может оказаться вполне достаточно для улучшения пищеварения и уменьшения выраженности клинической симптоматики [140].

Зависимость между дозировкой ПФ и сохранением мальабсорбции и мальдигестии не является линейной, необходим индивидуальный подбор эффективной дозы.

У взрослых начальная рекомендуемая доза составляет 25–50 тыс. ед. липазы с каждым приемом пищи [88, 126]. Далее ее можно титровать до достижения максимальной дозы в 75–80 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 25–50 тыс. ед. — на промежуточный.

Время приема ферментов относительно времени употребления пищи может влиять на их эффективность. Результаты перекрестного исследования, в ходе которого пациенты последова-

тельно получали по 40 тыс. ед. липазы на прием пищи в течение одной недели непосредственно перед, во время или сразу после приема пищи свидетельствуют, что переваривание жира более эффективно, если ферменты принимают во время или сразу после еды [141].

Особенности ЗФТ при отдельных состояниях описаны в последующих разделах.

ЗФТ является основой медикаментозного лечения ЭПН. Современные препараты содержат экстракт ПЖ в виде минимикросфер или микротаблеток с pH-чувствительным энтеросолюбильным покрытием, заключенных в капсулы. В желудке ферменты перемешиваются с химусом, однако при этом они защищены от инактивации энтеросолюбильной оболочкой. После этого ферменты одновременно с химусом попадают из желудка в ДПК, более высокий pH в которой обуславливает растворение покрытия, в результате чего освобождаются ферменты, которые должны обеспечивать переваривание и последующее всасывание пищи в начальных отделах тощей кишки. Не все препараты, используемые для ЗФТ, равноценны, хотя для оценки клинического значения этих различий требуется дальнейшее проведение исследований.

Лечение пациентов с ЭПН следует начинать с применения ПФ в наименьших рекомендуемых дозах и далее постепенно повышать дозу, титруя ее до наименьшей эффективной. У взрослых максимальная рекомендуемая доза составляет 75–80 тыс. ед. липазы на одну порцию пищи. При лечении пациентов, у которых симптомы ЭПН сохраняются, несмотря на прием ферментов в высоких дозах, к ферментной терапии можно добавить антисекреторные препараты.

Рекомендации по ведению пациентов с ЭПН

- Пациентам с ЭПН необходима консультация диетолога для подбора оптимальной диеты (**УДД 5, СУР В**).

- Пациенты с ЭПН должны воздерживаться от употребления алкоголя (**УДД 3а, СУР А**).

- Пациентам с ЭПН, которым проводят ЗФТ, следует назначать диету с нормальным содержанием всех основных компонентов пищи и витаминов (жиры должны составлять не менее 30% калорийности пищи) (**УДД 2b, СУР А**).

- Показан дробный прием пищи: малыми порциями и часто (**УДД 5, СУР В**).

- Препараты пищеварительных ферментов следует принимать во время или сразу после приема пищи (**УДД 2b, СУР В**).

- Пациентам с длительно сохраняющейся трофологической недостаточностью можно назначить СЦТ в качестве дополнительного источника энергии (**УДД 5, СУР В**).

- Эффективность ЗФТ оценивают прежде всего по клиническим показателям: ИМТ, клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов и абдоминальные симптомы (**УДД 2b, СУР В**).

- Для лечения мальабсорбции рекомендуют использовать капсулированный панкреатин с минимальным размером частиц, имеющих кишечнорастворимую оболочку.

3.1.4. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при остром панкреатите

У большинства пациентов в течение первого года после ОП развивается ЭПН. В связи с этим следует исследовать функцию ПЖ в первые 6–12 мес после приступа, а при выявлении ЭПН необходимо контролировать показатели переваривания пищи и трофологический статус пациента в течение 7 лет.

Проведено только одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором была проведена оценка эффективности ПФ при ОП [142]. Пациенты получали по 3 капсулы 4 раза в день (общая суточная доза 96 тыс. ед. липазы) в течение 5 дней и более. В результате не было выявлено значимых различий в оценках по шкале боли, потребности в анальгетиках, длительности госпитализации или частоты развития осложнений по сравнению с аналогичными показателями при лечении плацебо.

Всех пациентов, перенесших острый панкреатит, необходимо обследовать на наличие симптомов ЭПН. После панкреонекроза все пациенты независимо от наличия клинических проявлений стеатореи должны получать ПФ с последующим контрольным исследованием в период восстановления.

Поскольку длительность восстановления экзокринной функции ПЖ зависит от тяжести ОП, целесообразно назначать ферменты больным, перенесшим приступ острого некротического панкреатита, сразу после восстановления нормального приема пищи, затем контролировать восстановление экзокринной функции в восстановительном периоде.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при остром панкреатите

- После приступа ОП пациенты должны находиться под наблюдением в течение 6–18 мес для своевременной диагностики ЭПН (**УДД 2b, СУР В**).

- Пациентам, перенесшим приступ острого некротического панкреатита, следует назначать прием ПФ внутрь и затем контролировать экзокринную функцию в восстановительном периоде (**УДД 5, СУР В**).

3.1.5. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

ХП — наиболее частая причина развития ЭПН [143]. Мальдигестия и мальабсорбция развиваются у большинства пациентов, однако клинически выраженная стеаторея часто не проявляется вплоть до поздней стадии заболевания, поэтому, для того чтобы своевременно начать терапию, рекомендуется активно обследовать пациентов с ХП.

Общие принципы терапии ХП — купирование симптомов, диетотерапия и лечение осложнений [144]. К пациентам с ХП применимы общие диетические рекомендации для пациентов с ЭПН (частое дробное питание, потребление достаточного количества жира с пищей). Они позволяют не только уменьшить выраженность стеатореи и болей, но также существенно повысить качество жизни [145]. ЗФТ улучшает абсорбцию жира, однако при недостаточной дозе может сохранять стеаторею [117, 146, 147].

В небольшом РКИ, включавшем 29 пациентов с ХП [146], не выявлено статистически значимых различий между группами в отношении большинства симптомов ЭПН, однако у пациентов, получавших ЗФТ, отмечалась тенденция к уменьшению частоты дефекации и улучшению консистенции кала [148]. Проведение ЗФТ больным ХП в многоцентровом РКИ обеспечило достоверное снижение выраженности стеатореи, нормализацию консистенции кала и уменьшение частоты дефекаций [117].

Использование протеаз для купирования болей основывается на концепции подавления экзокринной панкреатической секреции по механизму обратной связи [149]. Снижение протеолитической активности в ДПК при ХП может быть причиной непрерывной стимуляции секреции ПЖ [150]. Существует предположение, что препараты панкреатина могут стимулировать рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускать механизм отрицательной обратной связи, который подавляет базовую панкреатическую секрецию [151], что ведет к снижению внутрипротокового давления и уменьшению болей [150, 152, 153]. Кроме того, ЗФТ может способствовать устранению нарушения моторики толстой кишки, возникшего как следствие стеатореи и мальабсорбции [154].

В 1997 г. был проведен мета-анализ, согласно результатам которого существенного уменьшения болей при ХП на фоне ферментной терапии не отмечено [155], однако в проспективном многоцентровом исследовании наблюдалось достоверное улучшение качества жизни на фоне приема ферментных препаратов [134]. Таким образом, в настоящее время нет однозначного представле-

ния о влиянии ферментной терапии на выраженность болей при ХП [156]. Тем не менее в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению пациентов с болевой формой ХП имеется положение о проведении пробной терапии ПФ в высокой дозе в сочетании с антисекреторными препаратами перед тем, как перейти к эндоскопическому или хирургическому лечению [157].

Свидетельств эффективности зарегистрированного в России таблетированного панкреатина, покрытого энтеросолюбильной оболочкой, нет, так как он не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не установлено также преимуществ применения микрокапсул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для купирования панкреатической боли. Для сравнения отметим, что в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено уменьшение выраженности болей в отличие от исследований с применением плацебо. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих продукцию кислоты (H_2 -блокаторы или ИПП), которые, вероятно, способны оказывать влияние на выраженность панкреатической боли [137] и повышать эффективность панкреатина.

Опубликованы большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения панкреатина только в виде микрокапсул или минимикросфер в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [35, 77, 158], а также перекрестное исследование, в котором выявлены преимущества минимикросфер панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [148]. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) использования современных минимикросфер и минитаблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином.

Рекомендации

Ферментная терапия при ХП у пациентов с доминирующей болью в животе рекомендуется при отсутствии дилатации протоков или минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [150, 159] (**УДД 3, СУР С**).

Комментарии. В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [23, 144, 156, 160] о проведении пробной терапии ферментами ПЖ (в форме табле-

ток без защитной оболочки) в высоких дозах длительностью 6 нед [156, 161] ввиду отсутствия таких лекарственных средств на отечественном фармацевтическом рынке. При этом в контролируемых исследованиях получено недостаточно доказательств эффективности подобной терапии [155], главным образом из-за противоречивости результатов [151], отчасти обусловленной коротким периодом наблюдения. Результаты рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о достоверном уменьшении выраженности абдоминальной боли у больных, принимавших минимикросферы панкреатина в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение 1 нед [162] и 50 нед [163].

Прямой зависимости между дозой ПФ и эффективностью ЗФТ нет [77]. Минимальной дозой, которая может обеспечить нормальное переваривание пищи, считают 5% от нормального количества секретируемых пищеварительных ферментов [164], т.е. 25–50 тыс. ед. липазы на прием пищи [165]. Основным фактором, снижающим биодоступность пищеварительных ферментов при ХП, является их инактивация под воздействием кислоты, чему способствует снижение продукции бикарбонатов ПЖ [88]. В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно несколько видов препаратов ПФ в форме капсул, содержащих микрокапсулы (минимикросферы или минитаблетки) в энтеросолюбильной оболочке [166].

Проведение антисекреторной терапии повышает эффективность ЗФТ, даже если пациент принимает ферменты в виде микрокапсул в энтеросолюбильной оболочке, предотвращая преципитацию желчных кислот и обеспечивая нормальную эмульгацию жира [167].

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии требуются дополнительное обследование и, возможно, пересмотр диагноза [166], исключение других причин развития ЭПН [190]. Также необходимо проверить приверженность пациента терапии по активности химотрипсина кала [67]. Если пациент действительно принимает препараты в назначенной дозе, показано постепенное увеличение начальной дозы в 2–3 раза [148].

Применение препаратов, содержащих кополимеры метакриловой кислоты в составе энтеросолюбильной оболочки микрокапсул, может способствовать развитию фиброзирующей колонопатии [168–170], при этом риск ее возникновения не связан с дозировкой препаратов, в частности содержанием липазы [171].

Для замедления прогрессирования ЭПН важно добиться полного отказа от употребления алкоголя.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

- ЭПН развивается у большинства пациентов с ХП, хотя ее симптоматика часто проявляется на поздних стадиях заболевания (**УДД 3а, СУР В**).
- ЗФТ купирует симптомы мальдигестии/мальабсорбции при ХП (**УДД 3а, СУР А**).
- ЗФТ улучшает качество жизни пациентов с ХП (**УДД 4, СУР А**).
- Начальная доза панкреатина составляет от 25 000 до 50 000 липолитических ед. на прием пищи (**УДД 5, СУР А**).
- При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4/5, СУР В**).
- Пациенты с ХП должны воздерживаться от употребления алкоголя (**УДД 3а, СУР А**).

3.1.6. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции поджелудочной железы

После резекции ПЖ больным показано назначение антисекреторной терапии в ранние сроки [172]. Поскольку у пациента после операции невозможно прогнозировать сочетанное влияние различных факторов на эффективность переваривания пищи, дозу ПФ следует подбирать индивидуально в зависимости от симптоматического ответа (титрование дозы) [126, 133, 173]. У всех пациентов не реже 1 раза в 6 мес необходимо проводить оценку адекватности ЗФТ по крайней мере по клиническим показателям (продолжающееся уменьшение МТ, диарея, стеаторея) [133].

Результаты РКИ свидетельствуют, что прием панкреатина в течение 4 нед после резекции ПЖ достоверно улучшает общее усвоение энергетических субстратов и увеличивает абсорбцию жира. Кроме того, исследование продемонстрировало целесообразность продолжения терапии [34].

У пациентов с ЭПН после резекции ПЖ или тотальной панкреатэктомии обнаружена равная эффективность как высокодозной, так и стандартной ЗФТ [174]. Для большинства пациентов достаточно поступления в тонкую кишку 25–50 тыс. ед. липазы с каждой порцией пищи [67, 133, 165]. Антисекреторные препараты, как и у неоперированных больных ХП, повышают эффективность ЗФТ и рекомендованы при сохранении тяжелой стеатореи на фоне адекватных доз панкреатина [133, 165, 167].

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции поджелудочной железы

- При различных вариантах резекции ПЖ ЭПН развивается с разной частотой. После опе-

рации на ПЖ даже пациентов без клинических симптомов необходимо активно обследовать для своевременного выявления ЭПН (**УДД 3а, СУР А**).

- После операции со временем экзокринная функция ПЖ может как ухудшаться, так и восстанавливаться. Пациентам необходимо проводить ежегодное динамическое обследование для коррекции терапии (**УДД 4, СУР В**).

- Дозу препаратов для ЗФТ следует подбирать индивидуально. Начальная доза 25–50 тыс. ед. на прием пищи (**УДД 5, СУР В**).

- Длительная (пожизненная) ЗФТ повышает качество жизни пациентов с ЭПН (**УДД 4, СУР В**).

- При сохранении стеатореи на фоне ЗФТ показано назначение антисекреторных препаратов (**УДД 4/5, СУР В**).

3.1.7. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при неоперабельном раке поджелудочной железы

В разработке индивидуального плана лечения пациентов с анорексией, истощающей тошнотой, рвотой, болями и при уменьшении МТ должны принимать участие как гастроэнтеролог, так и онколог. ЗФТ — важный компонент лечения пациентов, у которых на фоне рака ПЖ начинает уменьшаться МТ [175]. ЗФТ способна уменьшить выраженность симптомов, обусловленных панкреатической недостаточностью, и восстановить трофологический статус [117].

Проспективное клиническое исследование, включавшее 21 пациента с неоперабельным раком головки ПЖ, показало, что умеренно выраженная и тяжелая мальабсорбция жира и белка, диарея и похудание могут быть устранены с помощью высокодозной ЗФТ в сочетании с коррекцией диеты [44]. Эффект от ЗФТ при мальабсорбции жира и белка легкой степени при раке ПЖ не получен [175].

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при неоперабельном раке поджелудочной железы

- ЗФТ необходимо применять при лечении ЭПН у пациентов с неоперабельным раком ПЖ, для того чтобы поддерживать МТ, улучшать качество жизни и увеличить ее продолжительность (**УДД 2а, СУР В**).

3.1.8. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами после операций на тонкой кишке

Развитие вторичной ЭПН после операций на тонкой кишке является показанием к назначению ЗФТ, хотя контролируемых исследований, доказывающих эффективность ферментов при

лечении этой группы пациентов, не проводили [1]. Рекомендуется назначать липазу в стандартных дозах — 25–40 тыс. ед. на основные приемы пищи [176], при употреблении порций пищи меньшего размера достаточно 10 тыс. ед. [67]. Если эффективного купирования симптоматики достичь не удается, дозу можно увеличить до 75 тыс. ед. на прием пищи [126].

Подбор диеты необходимо проводить индивидуально с учетом анатомии желудочно-кишечного тракта, первичного заболевания и образа жизни пациента [177]. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами после операций на тонкой/толстой кишке

- После резекции тонкой кишки снижается секреция ПФ (**УДД 2а, СУР В**).

- У пациентов, особенно после обширной резекции тонкой кишки, может развиваться клинически выраженная ЭПН (**УДД 2а, СУР В**).

- Дозы ферментов при проведении ЗФТ нужно подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. на основные приемы пищи и 10 тыс. ед. при употреблении небольших порций (**УДД 5, СУР А**).

- Сочетание ЗФТ с антисекреторной терапией способствует оптимизации пищеварения в начальных отделах пищеварительного тракта (**УДД 5, СУР В**).

- Диетотерапию необходимо подбирать индивидуально с учетом особенностей послеоперационной анатомии желудочно-кишечного тракта, основного заболевания и образа жизни больного. Рекомендуется направлять пациентов к диетологу (**УДД 5, СУР А**).

3.1.9. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при целиакии

Адекватная терапия целиакии способствует нормализации функции ПЖ. Так, на фоне проводимого лечения ЭПН возникает у 30% больных с целиакией в сочетании с диареей и только у 6% пациентов без клинических симптомов [178]. ЗФТ может уменьшить выраженность симптоматики у пациентов с целиакией, которая сохраняется на фоне безглютеновой диеты [62, 63]. У большинства больных с целиакией, сочетающейся с диареей и низким уровнем эластазы в кале, ЗФТ приводит к нормализации частоты дефекаций и консистенции кала [178]. Проведенные РКИ показывают, что ЗФТ обеспечивает достоверно более значительное увеличение МТ по сравнению с плацебо [179]. При целиакии ЗФТ показана в том случае, если ее симптомы сохраняются, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при целиакии

- У всех пациентов с целиакией при сохранении ее симптомов на фоне соблюдения безглютеновой диеты необходимо исследовать состояние экзокринной функции ПЖ (УДД 2b, СУР В).

- ЗФТ показана всем пациентам с целиакией, у которых на фоне соблюдения безглютеновой диеты сохраняются ее симптомы и снижена функция ПЖ (УДД 2b, СУР В).

3.1.10. Особенности заместительной терапии ферментными препаратами после резекции желудка

Пациентам после резекции желудка показана ЗФТ в сочетании с высококалорийной диетой, прием пищи должен быть дробным (6–8 раз в день). Это способствует снижению экскреции жира с калом, уменьшению выраженности симптомов (диспепсия, раннее насыщение), улучшению качества жизни и трофологического статуса [126, 180–183].

Несмотря на недостаточное количество РКИ, ЗФТ следует рассматривать как неотъемлемую часть послеоперационного ведения таких пациентов [183]. Показаны капсулированные формы панкреатина [67] (поскольку для разрушения желатиновой оболочки не требуется соляная кислота, нет необходимости высыпать содержимое из капсул даже пациентам после тотальной гастрэктомии). Необходимую дозу ферментов подбирают индивидуально [183]. Начинают со стандартных доз препаратов панкреатина: 25–40 тыс. ед. липазы на основные приемы пищи [176], 10 тыс. ед. — на промежуточные [67]. В случае отсутствия клинического ответа дозу увеличивают в 2–3 раза. После резекции желудка не происходит полного выключения желудочной секреции, поэтому для повышения эффективности ЗФТ следует применять антисекреторные препараты. Рекомендуется начать с проведения пробной ЗФТ и продолжить ее, если получен симптоматический ответ. Дозу необходимо подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес. Также следует проводить адекватную нутриционную поддержку, особенно в отношении потребления жира, витамина В₁₂ и препаратов железа.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами после резекции желудка

- После резекции желудка у большинства пациентов развивается ЭПН разной степени тяжести, в связи с чем им показана ЗФТ (УДД 2a, СУР В).

- Дозу ферментов необходимо подбирать индивидуально. Начальная доза составляет 25–40 тыс. ед. липазы на основные приемы пищи, 10 тыс. ед. — на промежуточные (УДД 5, СУР В).

- В случае отсутствия клинического ответа (уменьшение выраженности стеатореи) дозу увеличивают в 2–3 раза (максимально до 75 тыс. ед. липазы на один прием пищи) (УДД 5, СУР В).

- Для повышения эффективности ЗФТ также можно применять антисекреторные препараты (УДД 5, СУР В).

- Пациентам, у которых отмечается ускоренное опорожнение желудка, следует назначать капсулированные формы панкреатина (УДД 5, СУР С).

- В том случае, если выраженность симптомов ЭПН и субъективных ощущений на фоне лечения не уменьшается, ЗФТ нужно прекратить (УДД 5, СУР С).

3.1.11. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при сахарном диабете

У больных ХП и инсулинзависимым СД ЗФТ не вызывает достоверного повышения уровня гликемии или потребности в инсулине по сравнению с лечением плацебо [184]. У больных на фоне ЗФТ отмечена тенденция к менее выраженным колебаниям уровня глюкозы. Как начало, так и прекращение ферментной терапии может ухудшать контроль гликемии у пациентов с ХП и СД [146]. В то же время у пациентов с тропическим калькулезным ХП и СД проведение ЗФТ в течение 6 мес привело к значительному снижению уровня гликемии после приема пищи и уровня гликозилированного гемоглобина [185].

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при сахарном диабете

- При наличии у больного СД симптоматики, которая может быть обусловлена ЭПН, необходимо провести лабораторные исследования экзокринной функции ПЖ (УДД 2b, СУР В).

- Пациентам с СД и подтвержденным нарушением экзокринной функции ПЖ необходимо проводить ЗФТ (УДД 4/5, СУР В).

3.1.12. Особенности заместительной терапии панкреатическими ферментами при синдроме раздраженного кишечника

Терапия ПФ способствует достоверному уменьшению частоты дефекаций, нормализации консистенции кала и уменьшению выраженности болей в животе у большинства пациентов с диарейным вариантом СРК, особенно при низком уровне эластазы в кале (менее 100 мкг/г), по сравнению с контрольной группой [73, 186]. Имеется опыт

успешного лечения таких больных препаратами ПФ в течение по крайней мере 4 лет.

Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при синдроме раздраженного кишечника

- Пациентов с СРК с преобладанием диареи необходимо обследовать на наличие ЭПН (УДД 2b, СУР В).

- ЗФТ может привести к клинически значимым улучшениям при СРК с преобладанием диареи и признаками ЭПН (УДД 3b, СУР В).

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение ЭПН отсутствует.

4. Реабилитация

Оценка трофологического статуса пациентов важна, поскольку мальабсорбция может оказывать существенное влияние на трофологический статус. Нутритивная поддержка различается в зависимости от этиологии ЭПН, особенно в том, что касается оценки и последующего мониторинга показателей трофологического статуса, рекомендаций по объему порций пищи и частоте ее приема, оценки потребности в дополнительном питании [187]. Рекомендации по питанию необходимо согласовывать с диетологом. Важны полное прекращение употребления алкоголя и прием пищи небольшими порциями, диета должна содержать по крайней мере нормальное количество жира, ферменты нужно принимать во время или сразу после приема пищи. Пациентам, у которых мальабсорбция сохраняется, несмотря на терапию ферментами, и отмечается прогрессирующее похудание или недостаточное увеличение МТ можно дополнительно назначить СЦТ. Следует ежегодно проводить контроль клинических и лабораторных показателей дефицита витаминов и при необходимости назначать заместительную витаминотерапию.

После резекции тонкой кишки развивается вторичная ЭПН, в связи с чем требуется проведение ЗФТ, а у части пациентов — также антисекреторной терапии для оптимизации пищеварения в верхних отделах тонкой кишки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ЭПН основывается на данных, полученных в когортных эпидемиологических исследованиях, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения может быть фактором, способствующим снижению риска прогрессирования внешнесекреторной недостаточности

ПЖ (УДД 3, СУР С). У пациентов с симптоматической желчнокаменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом и билиарным ОП методом профилактики ЭПН можно считать своевременно выполненную холецистэктомию (УДД 1b, СУР А).

Эмпирические рекомендации по диетической профилактике, необходимости отказа от многих продуктов, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно доказательств), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием: ожирение, переедание и гипокinezия после приема пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола и компонентов табачного дыма и т.п. В то же время необходимо помнить о том, что некоторые высококомплаентные больные (как правило, лица без алкогольного анамнеза и некурящие) соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита, в результате чего у них развивается нутритивная недостаточность с явлениями поливитаминозного дефицита, квашиоркора, анемии и др.

Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с клинически выраженной ЭПН с оценкой клинической симптоматики, основных показателей переваривания пищи (копрограмма, при необходимости оценка активности эластазы-1 в кале), базовых лабораторных показателей трофологического статуса (определение уровня общего белка, альбумина, холестерина сыворотки, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, уровня гемоглобина) не реже 1 раза в 6 мес. Проведение денситометрии костей показано не реже 1 раза в год. Дозы ферментов при ЗФТ необходимо подбирать индивидуально и корректировать не реже 1 раза в 6 мес.

6. Критерии качества оказания медицинской помощи больным хроническим панкреатитом

- Определение активности эластазы-1 в кале с помощью ИФА для установления показаний к проведению ЗФТ у пациентов с первичной или вторичной ЭПН.

- Оценка трофологического статуса по лабораторным показателям у пациентов с ЭПН любого происхождения.

- Оценка экзокринной функции ПЖ с помощью эластазного теста — активность эластазы-1 в кале установлена.

- Форма препаратов панкреатина, используемых для проведения ЗФТ, — капсулы.

- При проведении ЗФТ назначение панкреатина в капсулах в дозе от 25 тыс. ед. липазы на прием пищи не менее 5 раз в сутки.
- Назначение ИПП.

• Контроль эффективности ЗФТ по клиническим показателям трофологического статуса через 6 мес от начала ее проведения.

• Трофологический статус стабилизирован или улучшился.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Keller J., Laver P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 (Suppl 6): vi1-28. 10.1136/gut.2005.065946
2. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1975;252:200-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1056723>
3. Boreham B., Ammori B.J. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003;3(4):303-8. DOI: 10.1159/000071768
4. Migliori M., Pezzilli R., Tomassetti P., Gullo L. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28(4):359-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097850>
5. Dominguez-Munoz J.E., Pieramico O., Buchler M., Malfertheiner P. Exocrine pancreatic function in the early phase of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(2):186-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537386>
6. Pezzilli R., Simoni P., Casadei R., Morselli-Labate A.M. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8(3):316-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502175>
7. Mitchell C.J., Playforth M.J., Kelleher J., McMahon M.J. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(1):5-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6609418>
8. Pelli H., Lappalainen-Lehto R., Piironen A., Jarvinen S., Sand J., Nordback I. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate. *Pancreatology* 2009;9(3):245-51. DOI: 10.1159/000212089
9. Bavare C., Prabhu R., Supe A. Early morphological and functional changes in pancreas following necrosectomy for acute severe necrotizing pancreatitis. *Ind J Gastroenterol: Official J Ind Soc Gastroenterol* 2004;23(6):203-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627657>
10. Gupta R., Wig J.D., Bhasin D.K., Singh P., Suri S., Kang M. et al. Severe acute pancreatitis: the life after. *J Gastrointest Surg: Official J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13(7):1328-36. DOI: 10.1007/s11605-009-0901-z
11. Bozkurt T., Maroske D., Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1995;42(1):55-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7782037>
12. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямликханова А.Ю., Максимов В.Н., Мироненко Т.В., Воевода М.И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности: Бюлл Сиб отд РАМН 2009(3):42-7. [Grigoryeva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu., Maksimov V.N., Mironenko T.V., Voyevoda M.I. Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features: Bull Sib otd RAMN 2009(3):42-7].
13. Sabater L., Pareja E., Aparisi L., Calvete J., Camps B., Sastre J. et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas* 2004;28(1):65-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707732>
14. Pareja E., Artigues E., Aparisi L., Fabra R., Martinez V., Trullenque R. Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2(5):478-83. DOI: 10.1159/000064715
15. Malecka-Panas E., Juszynski A., Wilamski E. Acute alcoholic pancreatitis does not lead to complete recovery. *Mat med Polona Polish J Med Pharm* 1996;28(2):64-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9088129>
16. Symersky T., van Hoorn B., Masclee A.A. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *J Pancreas* 2006;7(5):447-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998241>
17. Appelros S., Lindgren S., Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg = Acta chirurgica* 2001;167(4):281-6. DOI: 10.1080/110241501300091462
18. Connor S., Alexakis N., Raraty M.G., Ghaneh P., Evans J., Hughes M. et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery* 2005;137(5):499-505. 10.1016/j.surg.2005.01.003
19. Tsiotos G.G., Luque-de Leon E., Sarr M.G. Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998;85(12):1650-3. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00950.x
20. Tzovaras G., Parks R.W., Diamond T., Rowlands B.J. Early and long-term results of surgery for severe necrotizing pancreatitis. *Dig Surg* 2004;21(1):41-6; discussion 6-7. DOI: 10.1159/000075825
21. Angelini G., Pederzoli P., Calziari S., Fratton S., Brocco G., Marzoli G. et al. Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4-year follow-up. *Digestion* 1984;30(3):131-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6500192>
22. Reszetow J., Hac S., Dobrowolski S., Stefaniak T., Wajda Z., Gruca Z. et al. Biliary versus alcohol-related infected pancreatic necrosis: similarities and differences in the follow-up. *Pancreas* 2007;35(3):267-72. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31805b8319
23. Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):508-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11982735>
24. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132(4):1557-73. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001
25. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006;16(6):79-86. [Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006;16(6):79-86].

26. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г., Ивлев А.С., Селезнев Ю.К., Никитин В.Г. О классификации хронического панкреатита. Клин мед 1990;68(10):96-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2077297>. [Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G., Ivlev A.S., Seleznyov Yu.K., Nikitin V.G. On chronic pancreatitis classification. Klin med 1990; 68(10):96-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2077297>].
27. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. World J Gastroenterol 2009;15(14):1673-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360910>
28. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.Л., Лемина Т.Л. et al. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2007;17(1):20-4. [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolova I.A., Leonovich A.Ye., Ashitko M.L., Lemina T.L. et al. Clinical features of a chronic pancreatitis at calcific atherosclerosis of mesenteric blood vessels. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2007; 17(1):20-4].
29. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2010(6):3-10. [Kucheryavy Yu.A., Oganessian T.S. Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnosis and approaches to treatment. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2010(6):3-10].
30. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. ЭИКГ 2011(7):7-12. [Kucheryavy Yu.A., Petrova N. V., Tibilova Z.F. Pancreatic secretory trypsin inhibitor gene N34S mutations at chronic idiopathic pancreatitis. EIKG 2011(7):7-12].
31. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis and malabsorption. Am J Gastroenterol 2004;99(7):1355-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.70661.x
32. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х т. М.: Медицина, Шико; 2008. 976 с. [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A. Diseases of the pancreas. 2 vol. set. M.: Medicine, Shiko; 2008. 976 p.].
33. Kahl S., Malferttheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18(5):947-55. DOI: 10.1016/j.bpg.2004.06.028
34. Van Hoozen C.M., Peeke P.G., Taubeneck M., Frey C.F., Halsted C.H. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. Pancreas 1997;14(2):174-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057190>.
35. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1993(1):6-12. [Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 1993(1):6-12].
36. Closset J., Gelin M. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. Acta Chir Belg 2003;103(3):338-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12914377>
37. Williamson R.C., Bliouras N., Cooper M.J., Davies E.R. Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. Surgery 1993;114(1):82-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102817>
38. McLeod R.S. Quality of life, nutritional status and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. Ann Oncol: Official J Eur Soc Med Oncol/ESMO 1999;10(Suppl 4):281-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436841>
39. McLeod R.S., Taylor B.R., O'Connor B.I., Greenberg G.R., Jeejeebhoy K.N., Royall D. et al. Quality of life, nutritional status, and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. Am J Surg 1995;169(1):179-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817989>
40. Falconi M., Mantovani W., Crippa S., Mascetta G., Salvia R., Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. Br J Surg 2008;95(1):85-91. 10.1002/bjs.5652
41. Nakamura Y., Higuchi S., Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. Pancreatol 2005;5(4-5):422-31. DOI: 10.1159/000086543
42. Jang J.Y., Kim S.W., Park S.J., Park Y.H. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. World J Surg 2002;26(3):366-71. DOI: 10.1007/s00268-001-0234-x
43. Bruno M.J., Haverkort E.B., Tijssen G.P., Tytgat G.N., van Leeuwen D.J. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. Gut 1998;42(1):92-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9505892>
44. Freelove R., Walling A.D. Pancreatic cancer: diagnosis and management. Am Fam Phys 2006;73(3):485-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477897>
45. Heber D., Tchekmedyan N.S. Pathophysiology of cancer: hormonal and metabolic abnormalities. Oncology 1992;49 (Suppl 2):28-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1461623>
46. Perez M.M., Newcomer A.D., Moertel C.G., Go V.L., Dimagno E.P. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. Cancer 1983;52(2):346-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6305473>
47. Smith R.C., Talley N.J., Dent O.F., Jones M., Waller S.L. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study. Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol 1991;8(3):253-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2051063>
48. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L. The relationships between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man. Mayo Clinic Proc 1979;54(3):157-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/431121>
49. Buxton B. Small bowel resection and gastric acid hypersecretion. Gut 1974;15(3):229-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4601524>
50. D'Sa A.A., Buchanan K.D. Role of gastrointestinal hormones in the response to massive resection of the small bowel. Gut 1977;18(11):877-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/590847>
51. Winborn W.B., Seelig L.L., Jr., Nakayama H., Weser E. Hyperplasia of the gastric glands after small bowel resection in the rat. Gastroenterology 1974;66(3):384-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813504>
52. Johnson L.R. The trophic action of gastrointestinal hormones. Gastroenterology 1976;70(2):278-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/765181>
53. Reber H.A., Johnson F., Deveney K., Montgomery C., Way L.W. Trophic effects of gastrin on the exocrine pancreas in rats. J Surg Res 1977;22(5):554-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/859315>
54. Haegel P., Stock C., Marescaux J., Petit B., Grenier J.F. Hyperplasia of the exocrine pancreas after small bowel resection in the rat. Gut 1981;22(3):207-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7227855>
55. Gelinas M.D., Morin C.L., Morisset J. Exocrine pancreatic function following proximal small bowel resection in rats. J Physiol 1982;322:71-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6121911>
56. Regan P.T., DiMagno E.P. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure. Gastroenterology 1980;78(3):484-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7351287>
57. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F.,

- Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status. *Dig Dis Sci* 1994;39(10):2235-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924748>
58. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut* 1991;32(7):796-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855688>
 59. Perri F., Pastore M., Festa V., Clemente R., Quitadamo M., D'Altilia M.R. et al. Intraduodenal lipase activity in celiac disease assessed by means of 13C mixed-triglyceride breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(4):407-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779968>
 60. Carroccio A., Iacono G., Lerro P., Cavataio F., Malorgio E., Soresi M. et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 1997;112(6):1839-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178674>
 61. Carroccio A., Iacono G., Ippolito S., Verghi F., Cavataio F., Soresi M. et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(5):500-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836106>
 62. Collins B.J., Bell P.M., Boyd S., Kerr J., Buchanan K.D., Love A.H. Endocrine and exocrine pancreatic function in treated coeliac disease. *Pancreas* 1986;1(2):143-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3554222>
 63. Fine K.D., Meyer R.L., Lee E.L. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112(6):1830-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178673>
 64. Abdulkarim A.S., Burgart L.J., See J., Murray J.A. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2016-21. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x
 65. Papini-Berto S.J., Burini R.C. [Causes of malnutrition in post-gastrectomy patient]. *Arq Gastroenterol* 2001;38(4):272-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068539>
 66. Friess H., Bohm J., Muller M.W., Glasbrenner B., Riepl R.L., Malfertheiner P. et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91(2):341-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607504>
 67. Keller J., Layer P. Pancreatic Enzyme Supplementation Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6(5):369-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954143>
 68. Buchler M., Malfertheiner P., Glasbrenner B., Beger H.G. Rat exocrine pancreas following total gastrectomy. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1986;1(5-6):389-98. DOI: 10.1007/BF02801871
 69. Malfertheiner P., Buchler M., Glasbrenner B., Schafmayer A., Ditschuneit H. Adaptive changes of the exocrine pancreas and plasma cholecystokinin release following subtotal gastric resection in rats. *Digestion* 1987;38(3):142-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2450798>
 70. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Z., Jr., Wittmann T., Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology* 2009;9(4):351-9. DOI: 10.1159/000181169
 71. Andren-Sandberg A., Hardt P.D. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. *J Pancr* 2008;9(4):541-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648151>
 72. Hardt P.D., Hauenschild A., Jaeger C., Teichmann J., Bretzel R.G., Kloer H.U. et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003;48(9):1688-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560984>
 73. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simmonette A., Azadbakht N., Hoggard N. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol: Official Clin Pract J Am Gastroenterol Ass* 2010;8(5):433-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.09.032
 74. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288(16):813-5. DOI: 10.1056/NEJM197304192881603
 75. Endlicher E., Volk M., Feuerbach S., Scholmerich J., Schaffler A., Messmann H. Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):2225-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14696503>
 76. Lankisch P.G., Droge M., Hofses S., Konig H., Lembcke B. Steatorrhea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. *Lancet* 1996;347(9015):1620-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667884>
 77. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека* 2011(2):32-9. [Mayev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavy Yu.A. Long-term pancreatic enzyme replacement therapy by various pancreatin agents at chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka* 2011(2):32-9].
 78. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Буверов А.О., Буклис Э.Р., Гуревич К.Г. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей: Литтерра; 2003. 1046 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Buyeverov A.O., Buklis E.R., Guryevich K.G. Rational pharmacotherapy of digestive organs: manual for physicians: Litterra; 2003. 1046 p.]
 79. Gullo L., Costa P.L., Ventrucchi M., Mattioli S., Viti G., Labo G. Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(4):401-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/482852>
 80. Griffiths A., Taylor R.H. Postgastrectomy pancreatic malabsorption: is there a case for intervention? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):219-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333191>
 81. Saito A., Noguchi Y., Yoshikawa T., Doi C., Fukuzawa K., Matsumoto A. et al. Gastrectomized patients are in a state of chronic protein malnutrition analyses of 23 amino acids. *Hepatogastroenterology* 2001;48(38):585-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379360>
 82. Rathmann W., Haastert B., Icks A., Lowel H., Meisinger C., Holle R. et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;46(2):182-9. DOI: 10.1007/s00125-002-1025-0
 83. Hardt P.D., Krauss A., Bretz L., Porsch-Ozcurumez M., Schnell-Kretschmer H., Maser E. et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000;37(3):105-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277309>
 84. Rathmann W., Haastert B., Icks A., Giani G., Hennings S., Mitchell J. et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(10):1056-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589378>
 85. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001;39(10):823-30. DOI: 10.1055/s-2001-17867

86. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A.M., Jaeger C., Teichmann J.* et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003;3(5):395-402. DOI: 10.1159/000073655
87. *Ewald N., Bretzel R.G., Fantus I.G., Hollenhorst M., Kloer H.U., Hardt P.D.* et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multicentre trial. *Diabet/Metabol Res Rev* 2007;23(5):386-91. DOI: 10.1002/dmrr.708
88. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9(2):116-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>
89. *Montalto G., Soresi M., Carroccio A., Scafidi E., Barbagallo C.M., Ippolito S.* et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9(1):137-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8108368>
90. *Dumas V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J.* Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1350-4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30661.x
91. *Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.* Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *ЭиКГ* 2012(7):10-6. [*Kucheryavy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* Nutritional status as risk factor of chronic pancreatitis complications and development of pancreatic insufficiency. *EIKG* 2012(7):10-6].
92. *Van de Kramer J.H., Ten Bokkel Huinink H., Weyers H.A.* Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177(1):347-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18107439>
93. *Thompson J.B., Su C.K., Ringrose R.E., Welsh J.D.* Fecal triglycerides. II. Digestive versus absorptive steatorrhea. *J Labor Clin Med* 1969;73(3):521-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5766197>
94. *Fomon S.J., Ziegler E.E., Thomas L.N., Jensen R.L., Filer L.J., Jr.* Excretion of fat by normal full-term infants fed various milks and formulas. *Am J Clin Nutr* 1970;23(10):1299-313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5536289>
95. *Colombo C., Maiavacca R., Ronchi M., Consalvo E., Amoretti M., Giunta A.* The steatocrit: a simple method for monitoring fat malabsorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6(6):926-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3681578>
96. *Van den Neucker A.M., Kerkvliet E.M., Theunissen P.M., Forget P.P.* Acid steatocrit: a reliable screening tool for steatorrhea. *Acta Paediatr* 2001;90(8):873-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529533>
97. *Neucker A.V., Bijleveld C.M., Wolthers B.G., Swaaneburg J.C., Kester A.D., Kreel B.* et al. Comparison of near infrared reflectance analysis of fecal fat, nitrogen and water with conventional methods, and fecal energy content. *Clin Biochem* 2002;35(1):29-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937075>
98. *Amann S.T., Josephson S.A., Toskes P.P.* Acid steatocrit: a simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2280-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399770>
99. *Kaspar P., Moller G., Wahlefeld A.* New photometric assay for chymotrypsin in stool. *Clin Chem* 1984;30(11):1753-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6548423>
100. *Bonin A., Roy C.C., Lasalle R., Weber A., Morin C.L.* Fecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function in children. *J Pediatr* 1973;83(4):594-600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4729982>
101. *Brown G.A., Sule D., Williams J., Puntis J.W., Booth I.W., McNeish A.S.* Faecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function. *Arch Dis Child* 1988;63(7):785-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3415294>
102. *Walkowiak J., Herzig K.H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M.* Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):e7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093988>
103. *Loser C., Mollgaard A., Folsch U.R.* Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39(4):580-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944569>
104. *Glasbrenner B., Schon A., Klatt S., Beckh K., Adler G.* Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(11):1117-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944376>
105. *Newcomer A.D., Hofmann A.F., DiMagno E.P., Thomas P.J., Carlson G.L.* Triolein breath test: a sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 1979;76(1):6-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/758149>
106. *Pedersen N.T., Jorgensen B.B., Rannem T.* The [¹⁴C]-triolein breath test is not valid as a test of fat absorption. *Scand J Clin Labor Invest* 1991;51(8):699-703. DOI: 10.3109/00365519109104583
107. *Mitchell C.J., Humphrey C.S., Bullen A.W., Kelleher J., Losowsky M.S.* Improved diagnostic accuracy of a modified oral pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 1979;14(6):737-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/316915>
108. *Scharpe S., Iliano L.* Two indirect tests of exocrine pancreatic function evaluated. *Clin Chem* 1987;33(1):5-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542296>
109. *Toskes P.P.* Bentiromide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency. Determination of appropriate dose and urinary collection interval. *Gastroenterology* 1983;85(3):565-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6603385>
110. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12(4):305-10. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006
111. *Ивашкин В.Т., Шевченко В.П.* Питание при болезнях органов пищеварения. *Военно-мед журн* 2006;327(1):54. [*Ivashkin V.T., Shevchenko V.P.* Nutrition in digestive diseases. *Voen-med zhurn* 2006; 327(1):54].
112. *Bali M.A., Sztantics A., Metens T., Arvanitakis M., Delhaye M., Deviere J.* et al. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results. *Eur Radiol* 2005;15(10):2110-21. DOI: 10.1007/s00330-005-2819-5
113. *Bali M.A., Golstein P., Deviere J., Chatterjee N., Matos C.* Evaluation of somatostatin inhibitory effect on pancreatic exocrine function using secretin-enhanced dynamic magnetic resonance cholangiopancreatography: a crossover, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Pancreas* 2006;32(4):346-50. DOI: 10.1097/01.mpa.0000220858.93496.a8
114. *Holtmann G., Kelly D.G., Sternby B., DiMagno E.P.* Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am J Physiol* 1997;273(2 Pt 1):G553-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9277437>
115. *Thiruvengadam R., DiMagno E.P.* Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol* 1988; 255(4 Pt 1): G476-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2459971>

116. Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R., Sarr M.G., DiMango E.P. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 1999;116(2):431-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9922325>
117. Safdi M., Bekal P.K., Martin S., Saeed Z.A., Burton F., Toskes P.P. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33(2):156-62. DOI: 10.1097/01.mpa.00000226884.32957.5e
118. Caliri S., Benini L., Sembenini C., Gregori B., Carnielli V., Vantini I. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(1):90-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8927947>
119. Durie P.R., Newth C.J., Forstner G.G., Gall D.G. Malabsorption of medium-chain triglycerides in infants with cystic fibrosis: correction with pancreatic enzyme supplement. *J Pediatr* 1980;96(5):862-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7365588>
120. Caliri S., Benini L., Bonfante F., Brentegani M.T., Fioretta A., Vantini I. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(8):749-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8210993>
121. Begley C.G., Roberts-Thomson I.C. Spontaneous improvement in pancreatic function in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1985;30(12):1117-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4064863>
122. Garcia-Puges A.M., Navarro S., Ros E., Elena M., Ballesta A., Aused R. et al. Reversibility of exocrine pancreatic failure in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1986;91(1):17-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3486791>
123. Nagata A., Homma T., Oguchi H., Tamura Y., Hirabayashi H., Sasaki Y. et al. Study of chronic alcoholic pancreatitis by means of serial pancreozymin-secretin tests. *Digestion* 1986;33(3):135-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2419191>
124. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988;95(4):1063-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3410221>
125. Охлобистин А.В., Нямаа Б. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. *Фарматека* 2008(13):80-4 [Okhlobystin A.V., Nyamaa B. Efficacy of microcapsulated enzymes with enteric coating at chronic pancreatitis. *Farmateka* 2008(13):80-4].
126. Laver P., Keller J., Lankisch P.G. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3(2):101-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276376>
127. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V., Dressman J., Amidon G.L. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988;94(6):1315-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3360258>
128. Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., Andersen D.K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5(3):507-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707261>
129. Halm U., Loser C., Lohr M., Katschinski M., Mossner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Alim Pharmacol Ther* 1999;13(7):951-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10383531>
130. Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., Lamers C.B., Heijerman H.G. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. *Alim Pharmacol Ther* 1996;10(5):771-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899086>
131. Case C.L., Henniges F., Barkin J.S. Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. *Pancreas* 2005;30(2):180-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714141>
132. Littlewood J.M., Kelleher J., Walters M.P., Johnson A.W. In vivo and in vitro studies of microsphere pancreatic supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7 (Suppl 1): S22-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457072>
133. Braga M., Cristallo M., De Franchis R., Manziagalli A., Zerbi A., Agape D. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in post-pancreatectomy patients. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1989; 5(Suppl):37-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702249>
134. Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L. et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Canad J Gastroenterol = J Canad Gastroenterol* 2003;17(10):597-603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571298>
135. DiMaggio E.P., Malagelada J.R., Go V.L., Moertel C.G. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med* 1977;296(23):1318-22. DOI: 10.1056/NEJM197706092962304
136. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомерпазола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. *Клин перспект гастроэнтерол гепатол* 2005(6):35-41. [Kucheryavy Yu.A. Experience of esomeprazole application at complex treatment of chronic pancreatitis relapse. *Klin perspekt gastroenterol gepatol* 2005(6):35-41].
137. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2004(2):78-83. [Kucheryavy Yu.A. Assessment of efficacy of the combined antisecretory and polyezyme therapy at chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2004(2):78-83].
138. Heijerman H.G., Lamers C.B., Bakker W., Dijkman J.H. Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancreatin in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. *Dig Dis Sci* 1993;38(1):1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420740>
139. Proesmans M., De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):760-3. DOI: 10.1007/s00431-003-1309-5
140. Baker S.S. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):1079-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209287>
141. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Alim Pharmacol Ther* 2005;21(8):993-1000. 10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x
142. Patankar R.V., Chand R., Johnson C.D. Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. *World J Hepatol Pancreat Biliary Surg* 1995;8(3):159-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7547617>
143. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: Литтерра; 2012. [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. Chronic pancreatitis and

- steatosis of the pancreas. M.: Litterra; 2012].
144. Pancreas Study Group CSoG. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). Chin J Dig Dis 2005;6(4):198-201. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00232.x
 145. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В., Устинова Н.Н., Оганесян Т.С., Свиридова А.В. др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2011(4):18-25 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Troshina I.V., Ustinova N.N., Oganessian T.S., Sviridova A.V. et al. Pharmacoeconomical scores of pancreatic enzyme replacement therapy at exocrine pancreatic insufficiency. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2011(4):18-25].
 146. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2001;32(4):319-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276275
 147. Stern R.C., Eisenberg J.D., Wagener J.S., Ahrens R., Rock M., doPico G. et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Am J Gastroenterol 2000;95(8):1932-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x
 148. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Казюлин А.Н. и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2010(6):29-37 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Samsonov A.A., Oganessian T.S., Kazyulin A.N. et al. Efficacy of different pancreatin-containing drugs at supplementation therapy. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2010(6):29-37].
 149. Gupta V., Toskes P.P. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 2005;81(958):491-7. DOI: 10.1136/pgmj.2003.009761
 150. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2001(2):38 [Okhlobystin A.V. Digestive enzymes in gastroenterology. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2001(2):38].
 151. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2009(3):3-8 [Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of digestive enzymes in the treatment of painful chronic pancreatitis. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2009(3):3-8].
 152. Slaff J., Jacobson D., Tillman C.R., Curington C., Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. Gastroenterology 1984;87(1):44-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202586.
 153. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Trypsin as a regulator of pancreatic secretion in the rat. Scand J Gastroenterol 1979;14(7):873-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/94175.
 154. Winstead N.S., Wilcox C.M. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis — a review. Pancreatolgy 2009;9(4):344-50. 10.1159/000212086.
 155. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1997;92(11):2032-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362186.
 156. Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998;115(3):765-76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721175.
 157. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998;115(3):763-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721174.
 158. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. Фарматека 2008(13):103-8 [Belousova Ye.A., Nikitina N.V., Tsodikov G.V. Improvement of pancreatic enzyme supplementation therapy for chronic pancreatitis. Farmateka 2008(13):103-8].
 159. Lieb J.G., 2nd, Forsmark C.E. Review article: pain and chronic pancreatitis. Alim Pharmacol Ther 2009;29(7):706-19. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03931.x
 160. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., Smith M.D., Van der Merwe S., Watermeyer G.A. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. South Afr Med J = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 2010;100(12 Pt 2):845-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414280
 161. Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L., Choe K.A., Gelrud A., Howington J.A. et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. Curr Probl Surg 2006;43(3):127-238. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2005.12.005
 162. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010;105(10):2276-86. DOI: 10.1038/ajg.2010.201
 163. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., Bapaye A., Kini D. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Pancreatolgy 2013;13(2):133-9. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009
 164. DiMagno E.P. A short, eclectic history of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. Gastroenterology 1993;104(5):1255-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482439
 165. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. Pharmacotherapy 2007;27(6):910-20. DOI: 10.1592/phco.27.6.910
 166. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Трошина И.В., Москалева А.Б., Устинова Н.Н. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью. Фарматека 2010(15):98-104 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganessian T.S., Troshina I.V., Moskaleva A.B., Ustinova N.N. et al. Pharmacoeconomical efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy at chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka 2010(15):98-104].
 167. Marotta F., O'Keefe S.J., Marks I.N., Girdwood A., Young G. Pancreatic enzyme replacement therapy. Importance of gastric acid secretion, H2-antagonists, and enteric coating. Dig Dis Sci 1989;34(3):456-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2563963
 168. Smyth R.L., van Velzen D., Smyth A.R., Lloyd D.A., Heaf D.P. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. Lancet 1994;343(8889):85-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903780
 169. Stevens J.C., Maguiness K.M., Hollingsworth J., Heilman D.K., Chong S.K. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26(1):80-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443125
 170. Pawel B.R., de Chadarevian J.P., Franco M.E. The pathology of fibrosing colonopathy of cystic fibrosis: a study of 12 cases and review of the literature. Hum

- Pathol 1997;28(4):395-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9104936>
171. *Prescott P., Bakowski M.T.* Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 1999;8(6):377-84. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1557(199910/11)8:6<377:: AID-PDS448>3.0.CO;2-C
 172. *Toyota N., Takada T., Yasuda H., Amano H., Yoshida M., Isaka T.* et al. The effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on early gastric stagnation after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a randomized study. *Hepatogastroenterology* 1998;45(22):1005-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755997>
 173. *Morrow J.D.* Pancreatic enzyme replacement therapy. *Am J Med Sci* 1989;298(5):357-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683774>
 174. *Neoptolemos J.P., Ghaneh P., Andren-Sandberg A., Bramhall S., Patankar R., Kleibeuker J.H.* et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1999;25(3):171-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10453419>
 175. *Damerla V., Gotlieb V., Larson H., Saif M.W.* Pancreatic enzyme supplementation in pancreatic cancer. *J Supp Oncol* 2008;6(8):393-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149324>
 176. *Lager P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagna E.P.* The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107(5):1481-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926511>
 177. *Matarese L.E., Steiger E.* Dietary and medical management of short bowel syndrome in adult patients. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 (Suppl 2): S85-93. DOI: 10.1097/01.mcg.0000212678.14172.7a
 178. *Leeds J.S., Hopper A.D., Hurlstone D.P., Edwards S.J., McAlindon M.E., Lobo A.J.* et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Alim Pharmacol Ther* 2007;25(3):265-71. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03206.x
 179. *Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Greco L.* et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci* 1995;40(12):2555-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8536512>
 180. *Sategna-Guidetti C., Bianco L.* Malnutrition and malabsorption after total gastrectomy. A pathophysiologic approach. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(5):518-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2794431>
 181. *Bragelmann R., Armbricht U., Rosemeyer D., Schneider B., Zilly W., Stockbrugger R.W.* The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):231-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333193>
 182. *Armbricht U., Lundell L., Stockbrugger R.W.* The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy. *Alim Pharmacol Ther* 1988;2(6):493-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2979271>
 183. *Friess H., Bohm J., Ebert M., Buchler M.* Enzyme treatment after gastrointestinal surgery. *Digestion* 1993;54 (Suppl 2):48-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224572>
 184. *Glasbrenner B., Malfertheiner P., Kerner W., Scherbaum W.A., Ditschuneit H.* Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1990;28(6):275-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2238755>
 185. *Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C.S.* Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol: Official J Int Ass Pancreatol* 1998;24(1):19-22. DOI: 10.1007/BF02787526
 186. *Money M.E., Hofmann A.F., Hagey L.R., Walkowiak J., Talley N.J.* Treatment of irritable bowel syndrome-diarrhea with pancrealipase or colessevelam and association with steatorrhea. *Pancreas* 2009;38(2):232-3. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31817c1b36
 187. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б., Сайдуллаева М.Г., Цуканов В.В., Джаватханова Р.Т.* et al. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита 2012(2):100-4 [*Kucheryavy Yu.A., Mayev I.V., Moskaleva A.B., Saydullayeva M.G., Tsukanov V.V., Dzhatkhanova R.T.* et al. The impact of nutritional status on the course of chronic pancreatitis. *Med sovet* 2012(2):100-4].

Приложения

Приложение А1. Состав рабочей группы.

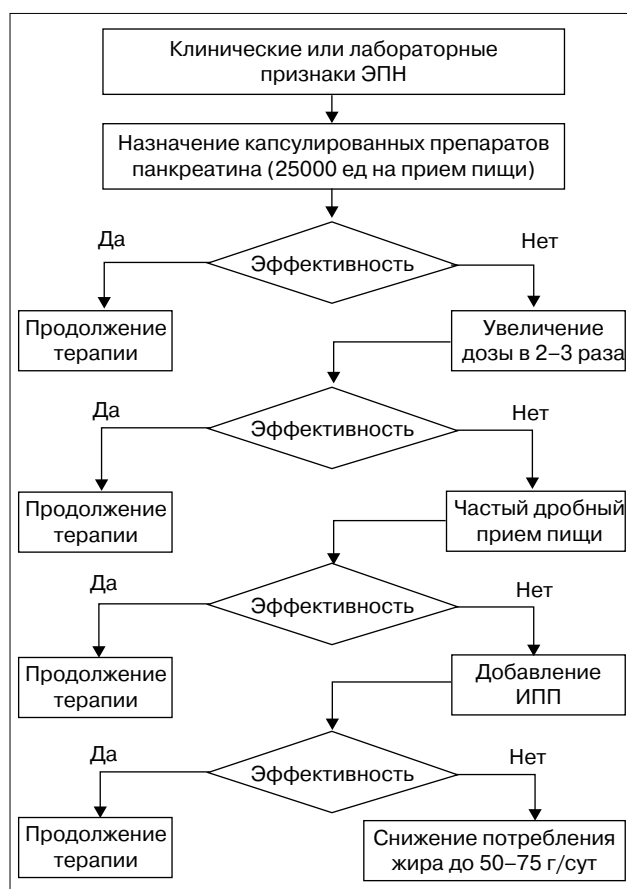
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций (см. на сайте Российской гастроэнтерологической ассоциации).

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

При ЭПН показаны дробное питание (4–5 раз в день равномерными порциями с одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе), отказ от переедания, употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (количество нерафинированных растительных жиров несколько ограничивают только в рационе лиц с избыточной массой тела), выбор продуктов, содержащих достаточное количество пищевых волокон (зерновые, овощи, фрукты). Диету следует подбирать индивидуально с учётом степени тяжести ЭПН, особенностей анатомии желудочно-кишечного тракта (если была выполнена операция), основного заболевания и образа жизни. Следует соблюдать баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации массы тела, стремясь к идеальной массе тела с учетом возраста).

Между Сциллой и Харибдой

О.Ю. Киселева, Д.С. Гацולהва, Н.П. Балахонова,
А.А. Крутова, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин

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

On the horns of dilemma

O.Yu. Kiseleva, D.S. Gatsolayeva, N.P. Balakhonova, A.A. Krutova,
M.R. Skhirtladze, V.T. Ivashkin

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

Для цитирования: Киселева О.Ю., Гацולהва Д.С., Балахонова Н.П., Крутова А.А., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Между Сциллой и Харибдой. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):81-90.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-81-90

For citation: Kiseleva O.Yu., Gatsolayeva D.S., Balakhonova N.P., Krutova A.A., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. On the horns of dilemma. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):81-90.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-81-90

Пациентка Б., 82 лет, поступила в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТиР) 07.11.16 г. в связи с жалобами на эпизод болей давящего и сжимающего характера в левой половине грудной клетки, иррадиировавших в плечи, которые возникли 03.11.16 г. и сохранялись в течение 1 ч, одышку при физической нагрузке, выраженную общую слабость, кал черного цвета. На момент осмотра боли в области сердца отсутствовали.

На основании жалоб пациентки можно выделить следующие клинические симптомы: боли в грудной клетке, одышка, черный кал. Боли в грудной клетке могут быть как кардиогенными (коронарогенные и некоронарогенные), так и некардиогенными. Возможные причины некардиогенных болей — патология крупных сосудов, расположенных в грудной клетке, бронхолегочного аппарата и плевры, позвоночника, грудной клетки, пищевода и органов средостения, забо-

левания органов брюшной полости и патология диафрагмы. Одышка может развиваться вследствие болезни легких, заболеваний сердечно-сосудистой системы, патологии грудной клетки, анемии, выраженного ожирения, при синдроме гипервентиляции. Черный кал может быть проявлением кровотечения из желудочно-кишечного тракта, а также следствием терапии препаратами висмута и железа. Общая слабость является неспецифическим симптомом.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 8 лет у больной при интенсивной физической нагрузке отмечаются боли в грудной клетке сжимающего характера, проходящие в покое. Известно также, что около 2 лет назад стали возникать синкопальные состояния. Диагностирован синдром слабости синусового узла, в 2014 г. установлен электрокардиостимулятор (ЭКС) в режиме DDDR. Длительно принимала оральные антикоагулянты. С 2015 г. наблюдается повыше-

Киселева Ольга Юрьевна — врач Клиники пропаганды внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Kiselyova Olga Yu. — Dr., Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 03.01.17 / Received: 03.01.17

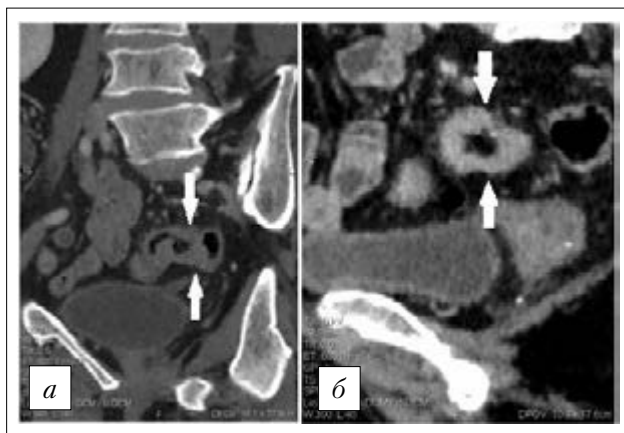


Рис. 1. КТ органов брюшной полости. В дистальной трети сигмовидной кишки визуализируется циркулярная опухоль (указана стрелками) протяженностью 4 см, толщина стенки кишки до 1,2 см. Признаков инвазии за пределы кишечной стенки нет.

a — фронтальная проекция; *б* — сагиттальная проекция.

Fig. 1. Abdominal CT. Circular tumor 4 cm in length is visible in the distal third of the sigmoid colon, intestinal wall thickness is up to 1.2 cm. No signs of invasion beyond intestinal wall are found. *a* — anterior projection; *б* — sagittal projection.

ние *артериального давления* (АД), максимально до 180/90 мм рт. ст., в связи с чем принимала аналаприл по 5 мг 2 раза в сутки, АД оставалось в пределах 150–130/90–80 мм рт. ст. Кроме того, в последний год отмечает учащение частоты и интенсивности приступов болей в груди.

С сентября 2016 г. отмечает эпизоды выделения черного кала без изменения его консистенции и частоты дефекаций. Примерно в то же время стала возникать одышка при умеренной физической нагрузке. Амбулаторно выполнена колоноскопия, согласно результатам которой на расстоянии 25 см от заднего прохода в нижней трети сигмовидной кишки видна полуциркулярная опухоль протяженностью около 7 см, красно-белесая, ригидная, мелкобугристая, занимающая $\frac{3}{4}$ окружности кишки, суживающая ее просвет до 2,5 см. Выявлены также множественные дивертикулы без признаков воспаления и кровотечения, множественные полипы (результаты биопсии не предоставлены). Выполнена также *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), на основании результатов которой диагностирован эрозивный гастрит. Пациентка проконсультирована колопроктологом, который рекомендовал хирургическое лечение. В рамках предоперационной подготовки выполнена *компьютерная томография* (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки. При КТ в дистальной трети сигмовидной кишки визуализируется циркулярная опухоль протяженностью 4 см, толщина стенки кишки до 1,2 см. Признаков инвазии опухоли за пределы стенки кишки нет. Единичные регионарные лим-

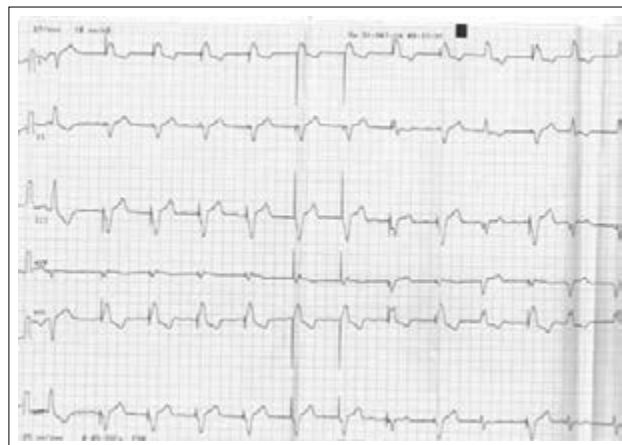


Рис. 2. ЭКГ. Ритм искусственного водителя ритма на фоне синусового ритма с частотой сокращения желудочков 70 в 1 мин; БЛНПГ.

Fig. 2. ECG. A rhythm of artificial pacemaker at the background of sinus rhythm with ventricular rate of 70 per minute; LBBB.

фатические узлы размером до 0,5 см без убедительных КТ-признаков метастатического поражения. Метастазы в легких, органах брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлены (рис. 1).

В рамках предоперационной подготовки пациентка проконсультирована также кардиологом. Выполнены *электрокардиограмма* (ЭКГ) и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. На ЭКГ: ритм искусственного водителя ритма на фоне синусового ритма с *частотой сокращений желудочков* (ЧСС) 70 в 1 мин, *блокада левой ножки пучка Гиса* (БЛНПГ) (рис. 2).

Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру:

- чередование собственного ритма и ритма ЭКС в режиме DDDR (стимуляция предсердий, двухкамерная стимуляция);
- короткие эпизоды фибрилляции предсердий;
- ЧСС_{ср.} 68 в 1 мин, ЧСС_{мин} 59 в 1 мин, ЧСС_{макс} 124 в 1 мин;
- полная БЛНПГ в течение всего исследования;
- *атриовентрикулярная* блокада (АВ) I степени (АВ-задержка проведения 300 мс) на фоне собственного синусового ритма;
- 376 полиморфных политопных наджелудочковых экстрасистол, четыре эпизода пароксизмальной наджелудочковой тахикардии;
- 738 полиморфных политопных желудочковых экстрасистол, в том числе четыре ранние «R на T»;
- в некоторых желудочковых экстрасистолах отмечалось нанесение стимула, попадающего на сегмент ST.

07.11.16 г. была запланирована повторная консультация кардиолога, однако 03.11.16 г.

у пациентки возникли боли давящего и сжимающего характера в левой половине грудной клетки, иррадиировавшие в плечи, длительностью до 1 ч, прошедшие в покое после приема валидола и корвалола, отмечалось нарастание одышки и общей слабости. За медицинской помощью не обращалась. Амбулаторно самостоятельно сдала кровь на кардиоспецифические маркеры: отмечено повышение *МВ-фракции креатинфосфокиназы* (КФК МВ) в 2 раза (6 нг/мл при норме до 2,9 нг/мл), повышение уровня тропонина I до 1,1 нг/мл (норма до 0,05 нг/мл). 07.11.16 г. проведена запланированная консультация кардиолога, больная была госпитализирована в ОИТиР.

Таким образом, в момент госпитализации ведущим синдромом был острый коронарный синдром (ОКС). Кроме того, у пациентки имелось сопутствующее заболевание — рак сигмовидной кишки, в связи с чем было необходимо оперативное вмешательство, которое нежелательно было откладывать на длительный срок в связи с прогрессированием злокачественного процесса.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в Москве, имеет высшее образование, по профессии инженер-конструктор, в настоящее время пенсионерка. Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Из перенесенных операций — экстирпация матки с придатками по поводу миомы в 1985 г., установка ЭКС в 2014 г. Из сопутствующих заболеваний — аутоиммунный тиреоидит, в связи с чем получает заместительную терапию L-тироксинном по 50 мкг/сут. Наследственный анамнез отягощен: у отца (умер в 43 года) — рак желудка, у брата (умер в 69 лет) — рак гортани, у сестры (79 лет) — рак сигмовидной кишки.

Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, в том числе по раку сигмовидной кишки (больна родная сестра пациентки).

При осмотре: состояние средней степени тяжести, температура тела 36,3 °С; телосложение нормостеническое: индекс массы тела 22,3 кг/м²; кожа бледная, чистая, умеренной влажности; периферические лимфатические узлы не увеличены; отеков нет; частота дыхательных движений 20 в 1 мин; SatO₂ = 98% при дыхании воздухом; в легких при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритмичные, I тон ослаблен на верхушке, систолический шум на верхушке, в точке Боткина—Эрба; ЧСС 67 в 1 мин; АД 120/60 мм рт. ст.; язык розовый, сухой, не обложен; живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается, симптомы раздражения брюшины отрицательные; печень не выступает из-под края реберной дуги; селезенка не пальпируется; симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих

сторон; стул регулярный 1 раз в сутки, кал черного цвета, оформленный; диурез сохранен; при исследовании *per rectum* — на перчатке кал черного цвета.

При анализе результатов объективного осмотра обращают на себя внимание бледность кожи и кал черного цвета. Эти симптомы свидетельствуют об анемическом синдроме, который, наиболее вероятно, обусловлен эрозивным поражением желудка и опухолевым образованием в сигмовидной кишке.

Результаты лабораторных исследований: в общем анализе крови отмечены повышение уровня ретикулоцитов — 4,1% (норма 0,5–2,0%), снижение уровня гемоглобина — 59 г/л (норма 117–180 г/л), эритроцитов — $3,0 \times 10^{12}$ /л (норма $3,8\text{--}6,1 \times 10^{12}$ /л), снижение гематокрита — 31,1% (норма 32–52%), цветового показателя — 0,59 (0,85–1,05), среднего объема эритроцитов — 72 фл (норма 76–96 фл), среднего содержания гемоглобина в эритроците — 19,9 пг (норма 30–38 пг), концентрации гемоглобина в эритроците — 277 г/л (норма 300–380 г/л). Общий анализ мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови — повышение уровня глюкозы — 8,9 ммоль/л (норма 4,1–6,1 ммоль/л), снижение уровня железа — 4,5 мкмоль/л (норма 9,0–30,4 мкмоль/л). Уровень КФК МВ 14 ед/л (норма 0–24 ед/л), аспаратаминотрансферазы 19 ед/л (норма 0–34 ед/л), аланинаминотрансферазы 21 ед/л (норма 0–49 ед/л) — в пределах нормальных значений. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 84,8 мл/мин/1,73 м². В коагулограмме повышение уровня фибриногена — 5,38 г/л (норма 1,89–4,0 г/л). Тиреотропный гормон 1,6 мМЕ/мл — в пределах нормальных значений (норма 0,4–4,0). Уровень тропонина Т при поступлении (4–5-е сутки после ОКС) 95 нг/мл (норма <50 нг/мл), на 6-е сутки 45 нг/мл. Анализ кала на скрытую кровь положительный.

Результаты лабораторных исследований подтвердили наличие у пациентки железодефицитной анемии (гипохромия, анизоцитоз, микроцитоз, снижение уровня сывороточного железа), обусловленной кровопотерей из желудочно-кишечного тракта (положительный анализ кала на скрытую кровь). Учитывая регенераторный характер анемии, можно предположить состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Кроме того, при динамическом контроле общего анализа крови уровень гемоглобина сохранялся в пределах 58–60 г/л. Отмечена также диагностически значимая для ОКС динамика снижения уровня тропонина и КФК МВ. Кроме того, при обследовании пациентки не получено клинических данных о возможных некоронарогенных причинах повышения уровня тропонина, таких как:

- хроническая и острая почечная дисфункция;
- тяжелая застойная сердечная недостаточность — острая и хроническая;
- гипертонический криз;
- тахи- или брадиаритмия;
- тромбоэмболия легочной артерии, тяжелая легочная гипертензия;
- воспалительные заболевания, например миокардит;
- острые неврологические заболевания, включая инсульт и субарахноидальное кровоотечение;
- расслоение стенки аорты, порок аортального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия;
- ушиб сердца, абляция, стимуляция, кардиоверсия или биопсия миокарда;
- гипотиреоз;
- кардиомиопатия Такоцубо;
- инфильтративные заболевания, в том числе амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, склеродермия;
- токсическое действие лекарств (адриамин, 5-фторурацил, герцептин, змеиный яд);
- ожоги (более 30% площади поверхности тела);
- рабдомиолиз;
- критическое состояние (особенно дыхательная недостаточность или сепсис).

На ЭКГ, полученной при поступлении, ритм искусственного водителя ритма с частотой сокращения желудочков 66 в 1 мин; БЛНПГ; АВ-задержка проведения 360 мс (рис. 3).

Результаты эхокардиографии: зон гипокинеза не выявлено; дилатация предсердий; митральная регургитация I степени; трикуспидальная регургитация I степени; аортальная регургитация 0–I степени; гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ); систолическая функция ЛЖ удовлетворительная; фракция выброса (ФВ) ЛЖ 57%; диастолическая дисфункция по рестриктивному типу.

Поскольку на всех ЭКГ регистрировалась БЛНПГ, диагностическая ценность положения сегмента ST по отношению к изолинии для оценки ишемии или повреждения миокарда сомнительна. При сравнительном анализе ЭКГ, полученных до поступления и при поступлении, обращает на себя внимание предсердная стимуляция (на исходной — желудочковая стимуляция) с АВ-задержкой проведения до 360 мс, что может свидетельствовать о наличии ишемии в месте проведения импульса.

Рабочей группой Европейского кардиологического общества, Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Всемирной федерации сердца сформулированы критерии диагностики острого инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Термин «инфаркт миокарда» должен быть использован в том случае, если

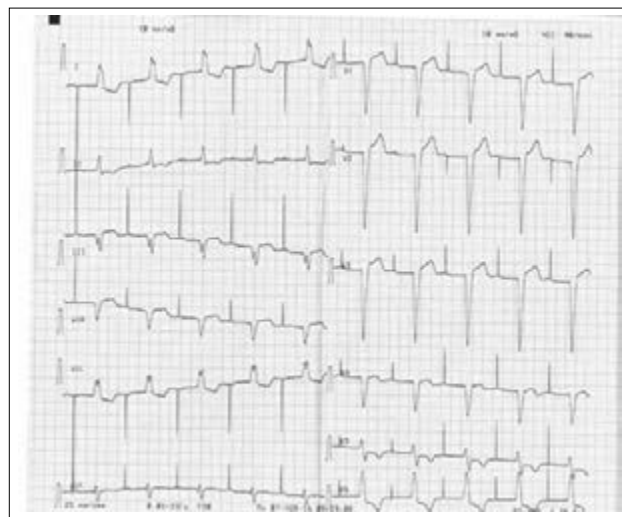


Рис. 3. ЭКГ. Ритм искусственного водителя ритма с частотой сокращения желудочков 66 в 1 мин; БЛНПГ; АВ-задержка проведения 360 мс.

Fig. 3. ECG. Artificial pacemaker rhythm with ventricular rate of 66 per minute; LBBB; AV-delay is 360 ms.

есть свидетельства некроза миокарда в клинической ситуации, соответствующей ишемии миокарда:

- Выявление повышения и/или снижения уровня сердечных биомаркеров (предпочтителен сердечный тропонин) хотя бы с одним значением, превышающим 99-й перцентиль верхнего референсного уровня, в сочетании хотя бы с одним из перечисленных свидетельств ишемии:

- ✓ симптомы ишемии;
- ✓ изменения ЭКГ, свидетельствующие о новом эпизоде ишемии (новые изменения ST/T или полная БЛНПГ);
- ✓ появление патологических зубцов Q на ЭКГ;

- ✓ визуализационные свидетельства утраты нового участка жизнеспособного миокарда или новых нарушений его локальной сократимости.

Согласно «третьему универсальному определению инфаркта миокарда» [1], у пациентки отмечены динамика снижения уровня тропонина в течение нескольких суток и клиническая картина ОКС.

Однако при анализе клинических данных, результатов осмотра и лабораторных исследований обращает на себя внимание, вероятно, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, которое могло привести к развитию ИМ 2-го типа (проведение колоноскопии и ЭГДС противопоказано из-за тяжелого состояния). Согласно «третьему универсальному определению инфаркта миокарда» ИМ 2-го типа — это повреждение миокарда вследствие ишемического дисбаланса, т.е. дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

Это состояние у нашей пациентки могло быть вызвано как кардиальной (установленный ЭКС, гипертрофия миокарда ЛЖ), так и экстракардиальной (состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение) патологией.

На основании полученных данных был сформулирован клинический диагноз:

Основное заболевание: рак сигмовидной кишки.

Осложнения: состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (03.11.16); острый ИМ 2-го типа без подъема сегмента ST (03.11.16); тяжело протекающая анемия смешанного генеза (постгеморрагическая, железодефицитная).

Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), атеросклероз коронарных артерий; нарушения ритма сердца и проводимости: БЛНПГ, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного ЭКС (DDDR) в 2014 г.; гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска; атеросклероз аорты и мозговых артерий; нарушение толерантности к глюкозе; хроническая болезнь почек II стадии (СКФ 84,8 мл/мин/1,73 м²); эрозивный гастрит в стадии обострения; первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация.

В настоящее время отдельных рекомендаций относительно тактики ведения пациентов с ИМ 2-го типа нет. В ОИТиР пациентка получала терапию бета-блокаторами (бисопролол по 1,25 мг/сут), антиагрегантную терапию одним препаратом (клопидогрел по 75 мг/сут), учитывая высокий риск развития повторного желудочно-кишечного кровотечения, терапию ингибитором протонной помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки), диуретическую терапию (спиронолактон по 25 мг/сут), терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл по 2,5 мг 2 раза в сутки) под контролем АД, ЧСС, диуреза, терапию статином (аторвастатин по 20 мг/сут), гормональную терапию (L-тироксин по 50 мкг/сут), трансфузию эритроцитарной массы.

На фоне проводимой терапии: боли в грудной клетке не рецидивировали, одышка в покое и при минимальной физической нагрузке не беспокоила, уровень гемоглобина повысился до 78 г/л.

В связи с невозможностью окончательно исключить атеротромботический генез ИМ для уточнения наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий была необходима их визуализация для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Поскольку ИМ — нестабильное состояние, при котором нельзя выполнить оперативное вмешательство по поводу новообразования сигмовидной кишки,

в связи с чем необходимо было разработать дальнейшую тактику ведения пациентки, прогноз на тот момент определял именно ИМ.

Обсуждение

Первоначально пациентке планировали выполнить абдоминальную операцию по поводу опухолевого образования в сигмовидной ободочной кишке, в связи с чем проводили предоперационное обследование для оценки риска возникновения кардиальных осложнений внесердечных оперативных вмешательств, который зависит от состояния пациента и вида операции. Однако у пациентки развился ОКС, поэтому потребовалось изменить тактику ведения.

Наличие нарушений проводимости (ритм ЭКС, полная БЛНПГ при регистрации собственного ритма) снижало ценность ЭКГ в оценке ишемии и повреждения миокарда, поэтому дальнейшие диагностика и тактика ведения основывались на клинической картине и динамике биохимических маркеров некроза миокарда.

Наиболее чувствительные и специфичные маркеры некроза миокарда — сердечные тропонины I и T, КФК МВ и миоглобин. Уровень КФК МВ повышается до диагностически значимого раньше, чем уровень тропонинов. Еще более ранним маркером некроза миокарда является миоглобин, но он характеризуется низкой специфичностью и его уровень быстро возвращается к исходному. Важное свойство сердечных тропонинов — длительный период повышения концентрации в крови: до 10 сут для тропонина I и до 14 сут для тропонина T.

Пациентка поступила в отделение на 4–5-е сутки после развития клинической картины ОКС. Нами была прослежена диагностическая динамика снижения уровня тропонина. На основании клинической картины ОКС, значимого повышения уровня тропонина на следующие сутки после его развития и дальнейшего его снижения был диагностирован ИМ, по всей вероятности, 2-го типа, обусловленный ишемическим дисбалансом, однако нельзя было исключить атеросклеротическое поражение коронарных артерий и интракоронарный тромбоз.

ИМ определял дальнейшую тактику ведения пациентки. Учитывая ее возраст, наличие сопутствующего заболевания, высокий риск массивных кровотечений необходимо было выбрать тактику, которая обеспечила бы наименьший риск развития периоперационных осложнений.

Европейским обществом кардиологов в рекомендациях по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных оперативных вмешательств [2] выделены состояния, которые относятся к нестабильным, поэтому при их возникновении необходимо отме-

Таблица 1
Шкала оценки рисков ишемических
исходов GRACE

Категория риска	Индекс GRACE	Госпитальная смертность, %
В клинике		
низкая	≤108	<1
средняя	109–140	1–3
высокая	>140	>3
Через 6 мес	Индекс GRACE	Смертность в течение 6 мес после выписки, %
низкая	≤88	<3
средняя	89–118	3–8
высокая	>118	>8

нить плановую внесердечную операцию и продолжить диагностику и лечение:

- нестабильная стенокардия;
- острая сердечная недостаточность;
- выраженные нарушения ритма сердца;
- симптомные клапанные пороки сердца;
- недавно перенесенный ИМ (в течение 30 сут, согласно универсальному определению ИМ) и резидуальная ишемия.

Таким образом, пациентка входит в группу больных, нуждающихся в дальнейшем обследовании и лечении перед планируемой абдоминальной операцией.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента *ST* [3] следующим шагом является оценка риска и решение вопроса об инвазивном вмешательстве и методе реваскуляризации.

Согласно Шкале оценки рисков ишемических исходов GRACE (Global registry of acute coronary events), у пациентки на момент поступления было 132 балла (возраст 82 года, ЧСС 66 в 1 мин, систолическое АД 120 мм рт. ст., уровень креатинина 53 мкмоль/л, сердечная недостаточность

I класса по классификации Killip, остановки сердца и девиация сегмента *ST* не было, уровень повышения кардиоспецифических ферментов незначимый), что соответствует среднему риску (1–3%) госпитальной смертности (табл. 1). Таким образом, при наличии среднего риска по шкале GRACE и двух критериев высокого риска показаний к инвазивному лечению (у пациентки — повышение уровня тропонинов и средний риск по шкале GRACE; табл. 2) инвазивное исследование может быть отложено, однако его следует провести в течение данной госпитализации [3].

Рекомендации по выбору метода реваскуляризации у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* соответствуют рекомендациям по ведению пациентов со стабильной ИБС [3].

Реваскуляризацию миокарда необходимо проводить в том случае, если риск развития периперационного осложнения реваскуляризации миокарда, рассчитанный по шкале EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; табл. 3), не превышает риск возникновения кардиальных осложнений внекардиальной операции (табл. 4) [4].

У пациентки риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 30 дней после внекардиальной (абдоминальная) операции средний (1–5%), риск развития периперационных осложнений реваскуляризации миокарда 8 баллов по шкале EuroSCORE (старческий возраст, женский пол, ИМ), что соответствует 9% вероятности летального исхода. Таким образом, риск возникновения осложнений реваскуляризации на момент госпитализации был выше, чем риск неблагоприятных исходов предполагаемой внекардиальной операции.

Кроме того, у пациентки очень высок риск сильного кровотечения в стационаре после ОКС без подъема сегмента *ST* по шкале CRUSADE (Coronary Reserve Utilization for Stent and Angiography: Doppler Endpoint): исходный гематокрит 31,1% (7 баллов), клиренс креатини-

Таблица 2

Критерии высокого риска (показания к инвазивному лечению)

Первичные
Повышение уровней тропонинов
Изменения ST/T в динамике (сопровождающиеся или не сопровождающиеся симптомами)
Вторичные
Сахарный диабет
Почечная недостаточность (расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)
Снижение функции ЛЖ ФВ <40%
Ранняя постинфарктная стенокардия
Недавно выполненное <i>чрескожное коронарное вмешательство</i> (ЧКВ)
Недавно выполненное <i>аортокоронарное шунтирование</i> (АКШ)
Средний или высокий индекс GRACE

Таблица 3

Риск возникновения периоперационных осложнений реваскуляризации миокарда по шкале EuroSCORE

Фактор риска	Определение фактора риска	Баллы
Факторы риска, связанные с характеристикой пациента		
Возраст	Каждые 5 лет после 60 лет	1
Пол	Женский	1
Хронические заболевания легких	Длительное применение бронхолитиков и стероидов по поводу хронических заболеваний легких	1
Экстракардиальная артериопатия	Окклюзия сонной артерии или стеноз более 50% Перенесенное или планируемое вмешательство на сонной артерии либо брюшной аорте	2
Неврологические отклонения	Неврологические отклонения, затрудняющие передвижение и повседневную деятельность	2
Предшествовавшие кардиохирургические вмешательства	Перенесенные операции, при выполнении которых потребовалось вскрытие перикарда	3
Уровень креатинина в сыворотке крови	Более 200 ммоль/л до операции	2
Активный эндокардит	Антибиотикотерапия активного эндокардита на момент выполнения операции	3
Критический дооперационный статус	Критические состояния: желудочковая тахикардия, фибрилляция, внезапная смерть, массаж сердца или искусственная вентиляция легких до поступления в операционную и т.п.	3
Факторы риска, связанные с состоянием сердца		
Стенокардия покоя	Стенокардия покоя, для устранения которой требуется внутривенное введение нитратов до поступления в операционную	2
Дисфункция ЛЖ	Умеренная — ФВ ЛЖ 30–50%	1
	Выраженная — ФВ ЛЖ <30%	3
Перенесенный («свежий») ИМ	Меньше 90 дней	2
Легочная гипертензия	Систолическое АД в легочной артерии выше 60 мм рт. ст.	2
Факторы риска, связанные с операцией		
Экстренность	Экстренная операция (выполняют в течение 1 сут после поступления в стационар)	2
Все операции, за исключением изолированного АКШ	Сложные кардиохирургические вмешательства	2
Операции на грудной аорте	Операция на дуге аорты, восходящей или нисходящей аорте	3
Постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки		4

на 28,47 мл/мин (28 баллов), ЧСС 68 в 1 мин (0 баллов), женский пол (8 баллов), отсутствие признаков сердечной недостаточности при госпитализации (0 баллов), сосудистого заболевания в анамнезе (периферический атеросклероз или инсульт) (0 баллов), сахарного диабета (6 баллов), систолическое АД 120 мм рт. ст. (5 баллов).

Таким образом, даже если будет проведено ЧКВ с установкой стента, то потребуется проведение двойной антитромбоцитарной терапии [5],

в результате чего повысится риск кровотечения. Если же не проводить двойную антитромбоцитарную терапию, то вероятность смерти в результате тромбоза стента при выполнении внесердечных оперативных вмешательств в течение нескольких недель после его установки достигает 20% [2]. В связи с этим рекомендуется отложить выполнение плановых операций до истечения 4 нед (в идеале 3 мес) после имплантации стента. При малейшей возможности необходимо продолжать

Таблица 4

Оценка риска оперативного вмешательства в зависимости от его вида

Низкий риск (<1%)	Средний риск (1–5%)	Высокий риск (>5%)
Поверхностные оперативные вмешательства Операции на молочной железе Операции в челюстно-лицевой области Операции на щитовидной железе Операции на глазах Малые гинекологические операции Малые ортопедические операции (например, менискэктомия) Малые урологические операции (например, ТУР) Операции на сонных артериях (при бессимптомном поражении): стентирование и эндалтерэктомия	Абдоминальные операции Операции на сонных артериях (при наличии симптомов) Ангиопластика периферических артерий Эндоваскулярное лечение аневризм Вмешательства на голове и шее Обширные неврологические и ортопедические операции Обширные урологические и гинекологические вмешательства Трансплантация почки Операции на органах грудной полости	Обширные вмешательства на аорте и крупных сосудах Вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбозембоэктомия) Операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе Резекция печени либо операции на желчных протоках Резекция пищевода Операции при перфорации кишечника Резекция надпочечников Цистэктомия Пульмонэктомия Трансплантация легких или печени



Рис. 4. КТ коронарных артерий с внутривенным контрастированием.

a — левая коронарная артерия без гемодинамически значимого стенозирования просвета (указано стрелками);
б — участок гипоперфузии миокарда ЛЖ передневерхушечной локализации, ветви передней межжелудочковой артерии (указано стрелкой).

Fig. 4. CT of coronary arteries with intravenous bolus contrast enhancement.

a — left coronary artery without hemodynamically significant luminal stenosis;

б — anterior and apical LV myocardium hypoperfusion site, branches of anterior interventricular artery.

лечение одним дезагрегантным препаратом в течение всего периоперационного периода [2].

Нами была принята дальнейшая тактика с наименьшим риском развития неблагоприятных исходов: провести КТ коронарных артерий с внутривенным контрастированием, в случае отсутствия значимого сужения коронарных артерий проводить однокомпонентную дезагрегантную терапию; выполнить внекардиальную операцию спустя 30 дней после развития клинической картины ОКС.

Согласно результатам КТ коронарных артерий (рис. 4), диагностически значимых стенозов не выявлено; визуализирован участок гипоперфузии миокарда ЛЖ передневерхушечной локализации,

что подтверждало диагноз перенесенного ИМ 2-го типа в результате постгеморрагической анемии, развившейся на фоне атеросклеротических поражений коронарных артерий, гипертрофии миокарда ЛЖ и работы ЭКС.

В амбулаторных условиях проводили предоперационную подготовку: прием препаратов железа (ретардная форма двухвалентного железа по 320 мг 2 раза в сутки), проведение однокомпонентной антиагрегантной терапии (клопидогрел 75 мг/сут), прием ингибитора протонной помпы (пантопразол по 20 мг 2 раза в сутки), продолжены ритмурежающая терапия бета-блокатором (бисопролол по 1,25 мг/сут), диуретическая терапия (спиронолактон по 25 мг/сут), терапия инги-

битором ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл по 2,5 мг 2 раза в сутки) под контролем АД, ЧСС, диуреза, липидснижающая терапия (аторвастатин по 20 мг/сут), заместительная гормональная терапия (L-тироксин по 50 мкг/сут).

В декабре 2016 г. пациентке выполнено оперативное вмешательство — резекция сигмовидного отдела толстой кишки с наложением десцендосигмоанастомоза «конец в конец» и проведено гистологическое исследование удаленного препарата, на основании результатов которого дано заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома. Послеоперационный период протекал без осложнений. Для дальнейшего наблюдения пациентка направлена к онкологу и кардиологу по месту жительства.

Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что у пациентки с новообразованием толстой кишки и сопутствующей кардиальной патологией во время предоперационного обследования и подготовки к плановой резекции сигмовидной кишки развился ОКС — ИМ 2-го типа. Причиной повреждения миокарда послужил не атеротромбоз коронарной артерии, а общее значительное уменьшение доставки кислорода при увеличении общей потребности миокарда в нем на фоне состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения и атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Диагностика ИМ была затруднена низкой информативностью изменений на ЭКГ в связи с предсуществовавшими (и сохранявшимися в последующем) нарушениями внутрижелудочковой проводимости, однако наличие характерной клинической картины и динамика биохимических маркеров некроза миокарда позволили диагностировать ИМ. В связи с этим клиницистам было необходимо определить оптимальную продолжительность отсрочки планировавшегося оперативного вмешательства на толстой кишке, провести предоперационную оценку коронарного кровотока, выбрать способ реваскуляризации миокарда

и установить сроки ее выполнения (при наличии показаний).

При разработке тактики ведения пациентки было решено осуществить неинвазивную визуализацию коронарного русла с помощью КТ с внутривенным контрастированием, провести однокомпонентную дезагрегантную терапию с целью уменьшения риска массивных кровотечений и летального исхода, отложить выполнение планировавшейся резекции сигмовидной кишки на 30 сут от развития ОКС.

Тщательное взвешивание всех рисков позволило минимизировать отсрочку вмешательства на толстой кишке и избежать развития кардиальных и некардиальных периоперационных осложнений.

Клинический диагноз был сформулирован на основании анамнеза, клинической картины, результатов инструментальных исследований, динамики лабораторных показателей.

Клинический диагноз:

Основное заболевание: рак сигмовидной кишки T3N0M0; резекция сигмовидного отдела толстой кишки с наложением десцендосигмоанастомоза «конец в конец» (05.12.2016).

Осложнения: состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (03.11.16); острый ИМ 2-го типа передневерхушечной локализации без подъема сегмента ST (03.11.16); тяжело протекающая анемия смешанного генеза (постгеморрагическая, железодефицитная).

Сопутствующие заболевания: ИБС: стенокардия напряжения II ФК, атеросклероз коронарных артерий; нарушения ритма сердца и проводимости: БЛНПГ, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного ЭКС (DDDR) в 2014 г.; гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска; атеросклероз аорты и мозговых артерий; нарушение толерантности к глюкозе; хроническая болезнь почек II стадии (СКФ 84,8 мл/мин/1,73 м²); эрозивный гастрит в стадии обострения; первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация.

Морфологический диагноз: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. «Универсальное определение инфаркта миокарда», подготовленное объединенной рабочей группой Европейского Кардиологического общества, Американской Коллегии Кардиологов, Американской Ассоциации Сердца и Всемирной Федерации Сердца, 2013 г. [Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al.,

Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2551-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.].

2. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, 2014 г. [Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al., 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular

- assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014 Sep 14;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282].
3. Рекомендации ESC/ESA по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST, 2011 г. [Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al., Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320].
 4. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Клинические рекомендации: «Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца», 2013 г. [All-Russia public organization «The Federation of anaesthesiologists and reanimatologists». Clinical guidelines: «Perioperative management of patients with the concomitant coronary heart disease», 2013].
 5. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2014 г. [Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al., 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278].
 6. Боли в области сердца: Руководство для врачей/Под ред. В.И. Маколкина, В.А. Сулимова. М.: МИА; 2015. 192 с. [Cardiac pain: manual for physicians/ Under the ed.: V.I. Makolkin, V.A. Sulimov. M.: MIA; 2015. 192 p.].

Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки

С.В. Чернышов¹, О.А. Майновская¹, Ю.А. Шельгин^{1,2}, Е.Г. Рыбаков¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

² Кафедра колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Organ-preserving treatment of early rectal cancer

S.V. Chernyshov¹, O.A. Maynovskaya¹, Yu.A. Shelygin^{1,2}, 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 Chair of coloproctology, State government-financed educational institution of postgraduate professional education «Russian Medical Academy of Continuing Medical Education» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Обобщить научные данные и составить современное представление о проблеме диагностики, стадирования и лечения раннего рака прямой кишки.

Основные положения. Рассмотрена проблема изучения раннего рака прямой кишки в мире. Обсуждены методы диагностики и стадирования раннего рака и предраковых состояний. Обозначены перспективы развития тактики лечения больных ранним раком прямой кишки, обоснованы преимущества методик, предусматривающих сохранение прямой кишки.

Заключение. Ранний рак прямой кишки — редко наблюдаемое новообразование, и, как правило, этим объясняются сложности его диагностики и стадирования. До настоящего времени вопрос о выборе метода хирургического лечения раннего рака прямой кишки является предметом для дискуссии, при этом выбор метода зависит не только от глубины инвазии опухоли, но и от наличия факторов риска поражения регионарных лимфатических узлов.

Ключевые слова: ранний рак прямой кишки, трансанальная эндомикрохирургия, местное иссечение, тотальная мезоректумэктомия.

Aim of review. To generalize scientific data and to develop modern concept on the issue of diagnosis, staging and treatment of early rectal cancer.

Summary. The world-wide issues of early rectal cancer are discussed in the review. Diagnostic methods and staging of the early cancer and premalignant states are discussed. Prospects of improvement of early rectal cancer treatment approach are outlined, advantages of the rectum-preserving techniques are justified.

Conclusion. Early rectal cancer is rarely observed neoplasm that may be the main cause for diagnostic and staging difficulties. So far the choice of surgical method for early rectal cancer is a subject for discussion, at the same time the choice of method is determined not only by the tumor invasion depth, but also by the presence of risk factors for regional lymph node involvement.

Key words: early rectal cancer, transanal endomicrosurgery, local resection, total mesorectumectomy.

Чернышов Станислав Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Контактная информация: stchernyshov@gmail.com, 123423, г. Москва, ул. Салаяма Адилы, д. 2.
Chernyshov Stanislav V. — MD, head of oncoproctology department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology. Contact information: stchernyshov@gmail.com, 123423, Moscow, Salyama Adilya St., 2.
Майновская Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела патоморфологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих.

Шельгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГНЦК им. А.Н. Рыжих, заведующий кафедрой колопроктологии РМАНПО

Рыбаков Евгений Геннадиевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела онкопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих.

Поступила: 26.07.16 / Received: 26.07.16

Для цитирования: Чернышов С.В., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):91-101.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-91-101

For citation: Chernyshov S.V., Maynovskaya O.A., Shelygin Yu.A., Rybakov Ye.G. Organ-preserving treatment of early rectal cancer. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):91-101.
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-91-101

Термин «*ранний колоректальный рак*» (pKPP; early colorectal cancer) впервые предложен в конце прошлого века Японской ассоциацией по изучению KPP для обозначения аденогенных опухолей толстой кишки с инвазией в слизистую оболочку и подслизистую основу кишечной стенки без метастазов в регионарных лимфатических узлах [37, 68]. В соответствии с классификацией TNM эти новообразования рассматривают как внутрислизистый рак — Tis или рак с инвазией в подслизистый слой — T1 без инфильтрации мышечного слоя кишечной стенки [25].

Клиническая картина у больных KPP разнообразна, и наиболее часто симптомы возникают на поздней стадии заболевания, когда появляются так называемые «кишечные жалобы»: примесь крови и слизи в кале, боли в животе, изменение частоты дефекаций и консистенции кала, появление жидкого кала или, наоборот, запора. pKPP, как правило, клинически редко манифестирует, имеет скудную симптоматику и является случайной находкой во время диагностического поиска или проведения скрининговых исследований [2].

Согласно мировой статистике, частота выявления pKPP в Западной Европе составляет около 8–9%, в Японии — 10–11% [53, 56]. В Российской Федерации частота диагностики рака ободочной кишки на ранней стадии составляет 7,4%, прямой кишки — 10,2% [3]. Вместе с тем данные о частоте выявления KPP в США различаются. Так, A. Azah [10] отмечает, что, по данным Национального института рака США, больные pKPP составляют приблизительно 40% от общего числа больных KPP, в то время как A. Кайзер [2] сообщает о частоте выявления pKPP, не превышающей 25%. Причиной такого несоответствия данных может служить тот факт, что в литературе, как правило, приводят статистические показатели выявления pKPP, соответствующего I стадии злокачественных новообразований. Однако, согласно Анатомической классификации AJCC/UICC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» (7th edition) [25], это опухоли, соответствующие T1-T2N0 по классификации TNM. Таким образом, в части литературных источников приведены данные о выявлении рака, соответствующего T2N0, который не относится к pKPP [25, 43].

Такой диссонанс в статистических данных отражает отсутствие достоверных данных о частоте встречаемости pKPP. По-видимому, реальная частота выявления pKPP ниже и не превыша-

ет 4–5%, поскольку диагностика, стадирование и лечение этой категории новообразований толстой кишки крайне сложны. Это подтверждают результаты одного авторитетного исследования [56], в котором было установлено, что после полипэктомий и исследования всех удаленных полипов толстой кишки pKPP выявляют с частотой 2–12%. В то же время в исследованиях, посвященных резекционным методам лечения KPP, опухоли T1Nx, диагностированные на основании результатов гистологического исследования удаленных препаратов, диагностируют с частотой, не превышающей 3–6%.

В 90% случаев к развитию спорадического и наследственного аденогенного KPP приводит последовательность аденома—карцинома [5, 54]. Эту особенность формирования раковой опухоли отметил в 1926 г. С. Dukes из St. Marks Hospital (Лондон) [24]. Сам термин «adenoma—carcinoma sequence» (последовательность аденома—карцинома) был сформулирован R. Jackman и С. Mayo в 1951 г. на основании результатов генетических исследований [36].

В работах Т. Muto и соавт. [53, 54], G. Nusko и соавт. [59], М. O'Brien и соавт. [60] был проведен мультифакториальный анализ частоты малигнизации аденом в зависимости от локализации новообразования, размера опухоли, степени дисплазии, преобладания ворсинчатого компонента аденомы. Среди изученных факторов, влияющих на малигнизацию аденомы, статистически значимым оказался один — размер новообразования. Установлено, что с увеличением размеров опухоли частота выявления инвазивной аденокарциномы повышалась: в аденомах диаметром до 1,5 см аденокарциному определяли с частотой, не превышавшей 2%, в то время как в аденомах диаметром более 3,5 см частота ее образования составила 76%.

Вопрос о выборе тактики лечения pKPP до настоящего времени является предметом дискуссий, поскольку выбор метода лечения зависит не только от размера и структуры опухоли, но также от локализации новообразования и глубины инвазии кишечной стенки. Таким образом, новообразования толстой кишки должны быть соответствующим образом классифицированы для определения метода хирургического лечения.

Существует множество классификаций pKPP. Условно их можно разделить на две большие группы: макроскопические и микроскопические классификации [68]. Из макроскопических клас-

сификаций наибольшее распространение получили две: классификация Японской ассоциации по изучению КРР, названная именем известного японского исследователя S. Kudo [41], и Парижская эндоскопическая классификация гастроинтестинальных новообразований [77].

Эти классификации схожи и основаны на визуальной оценке типа опухоли и её расположения относительно уровня слизистой оболочки кишечной стенки. В соответствии с этими классификациями выделяют опухоли в виде полипа (полиповидный рак) на «ножке», «сидячие» полиповидные новообразования (не имеющие длинной «ножки»), плоские, находящиеся на уровне слизистой оболочки, и опухоли с депрессией в виде язв, располагающихся ниже поверхности слизистой оболочки стенки кишки.

Клиническое и прогностическое значение макроскопической классификации не столь велико, ее используют только для установления эндоскопического диагноза и выбора метода лечения, поскольку для удаления полиповидных и «сидячих» опухолей, как правило, выполняют петлевую электроэксцизию и/или мукозэктомия, тогда как опухоли с депрессией и/или плоские удаляют путем подслизистой диссекции [41, 77].

Для определения прогноза заболевания, адекватности глубокого и периферического краев резекции опухоли важную роль играют микроскопические классификации.

R.C. Haggitt и соавт. [32] в классической работе 1985 г. предложена классификация для определения глубины инвазии в подслизистый слой «сидячих» опухолей и новообразований на «ножке». В соответствии с данной классификацией выделяют 4 уровня инвазии в подслизистый слой. Авторы показали, что при 4-м уровне инвазии, когда инфильтрировано основание новообразования с глубокой инфильтрацией подслизистого слоя, частота обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах достигает 25% [32].

R. Kikuchi и соавт. из госпиталя Такано (Япония) [38] предложил микроскопическую классификацию для определения вертикального уровня прорастания опухоли в подслизистый слой (submucosa — sm) для «сидячих» новообразований: при sm1 (поверхностная инвазия) опухоль прорастает в верхнюю треть (на глубину 200–300 мкм), при sm2 (промежуточный уровень инвазии) — до середины подслизистого слоя, при sm3 (глубокая инвазия) опухоль инфильтрирует всю толщу подслизистого слоя, практически до мышечной оболочки.

Клиническое значение этой классификации заключается в том, что риск поражения регионарных лимфатических узлов напрямую связан с глубиной прорастания опухоли в подслизистый слой [40, 48, 62, 75]. По данным R. Kikuchi и соавт. [38], частота поражения

лимфатических узлов повышается при увеличении глубины инвазии опухоли в подслизистый слой и при глубине инвазии sm3 достигает 25%. Классификация R. Kikuchi может быть сопоставлена с классификацией R.C. Haggitt. Глубина инвазии опухоли sm1 соответствует 1–3-му уровню инвазии в «ножку» опухоли по классификации R.C. Haggitt, а 4-й уровень инвазии по этой классификации может включать sm1, sm2 или sm3 в зависимости от глубины инвазии в подслизистый слой. По данным R.C. Haggitt и соавт. [32], прорастание опухоли в полипе до 4-го уровня является фактором риска увеличения частоты метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Зависимость частоты поражения лимфатических узлов от глубины и ширины инвазии опухоли в подслизистый слой описывают Н. Ueno и соавт. [81]. Данные авторов получены на основании измерения глубины инвазии и ширины зоны инвазии опухоли в подслизистый слой в абсолютных цифровых значениях.

По данным Н. Ueno, при глубине инвазии в подслизистый слой менее 2000 мкм и/или ширине зоны инвазии менее 4000 мкм метастазы в лимфатических узлах выявляют с частотой 2,5–3,9%, тогда как при инвазии глубиной более 2000 мкм и/или ширине зоны инвазии более 4000 мкм, частота поражения параректальных лимфатических узлов возрастает до 17,1–18,2% [81] (табл. 1).

В более поздних публикациях R. Kikuchi [38] подчеркивается необходимость полноценного удаления опухоли при локальном иссечении раннего рака с последующим тотальным морфологическим исследованием препарата для определения прогностически различных групп больных в зависимости не только от глубины инвазии подслизистого слоя, но и выявления прогностически неблагоприятных факторов. В ряде исследований [58, 64, 47, 49] показана зависимость появления регионарных метастазов опухоли от глубины инвазии T1, что также послужило обоснованием выполнения полноценной резекции стенки кишки при местном удалении опухоли.

Показательным является исследование, проведенное М. Morino и соавт. [51], включившее 355 больных, которым было выполнено локальное иссечение опухолей прямой кишки, у $1/3$ из них (107/355) установлен диагноз рака прямой кишки. Авторы провели унивариантный и мультивариантный анализы для выявления предикторов развития местного рецидива опухоли и определили, что глубокая инвазия подслизистого слоя (sm2–sm3), низкая дифференцировка опухоли (G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и позитивного края резекции являются независимыми предикторами развития местного рецидива опухоли после ее локального удаления. М. Morino и соавт. также

Таблица 1

Зависимость частоты поражения регионарных лимфатических узлов от глубины инвазии и ширины зоны инвазии подслизистого слоя кишечной стенки

Авторы	Критерии инвазии опухоли	Частота поражения регионарных лимфатических узлов, %
R.C. Haggitt и соавт. [32]	Уровень 1,2 Уровень 3–4	0 6
R. Kikuchi и соавт. [38]	sm1 sm2 sm3	3 8 23
H. Ueno и соавт. [81]	Ширина зоны инвазии <4000 мкм Глубина инвазии <2000 мкм Ширина зоны инвазии >4000 мкм Глубина инвазии >2000 мкм	2,5 3,9 18,2 17,1

установили статистически значимую зависимость отдаленных результатов лечения, а именно безрецидивной выживаемости, от глубины инвазии подслизистой основы (sm1–100%, sm2 – 66,7%, sm3 – 63%; $p=0,006$).

Несколько японских авторов [26, 40, 57, 73, 79] сообщают об аналогичных результатах лечения: основным независимым предиктором местного рецидива опухоли и метастазирования в регионарные лимфатические узлы является глубина инвазии подслизистого слоя независимо от примененных классификаций для ее определения (sm3 – Kikuchi; > 2000 мкм – Ueno). Кроме того, все исследователи отмечают роль лимфоваскулярной инвазии как независимого предиктора метастатического поражения лимфатических узлов [60, 73], а Y. Egashira [26] и K. Sugimoto [73] указывают на значение инвазии опухолью венозных сосудов в появлении метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Y. Tateishi и соавт. [76] исследовали 322 макропрепарата после выполнения радикальных резекций по поводу КРР с глубиной инвазии cT1 и обнаружили метастазы в регионарных лимфатических узлах в 14,3% случаев.

R. Nascimbeni и соавт. [56] опубликовали результаты патоморфологического исследования 7543 макропрепаратов после радикальных операций по поводу КРР: ранний рак прямой кишки (pT1) выявлен в 8,6% случаев, при этом частота поражения регионарных лимфатических узлов pT1N+ составила 13%. После проведенного анализа авторы отмечают, что такой предиктор, как глубокая инвазия подслизистого слоя (pT1sm3), может привести к увеличению частоты поражения регионарных лимфатических узлов только в сочетании с лимфоваскулярной инвазией. При локализации новообразования в нижнеампулярном отделе прямой кишки и низкой дифференцировке опухоли частота поражения параректальных лимфатических узлов также возрастала в 3 раза и достигала 34%. В этих случаях вопрос о локальном удалении опухоли становится дискуссионным

и альтернативой является выполнение радикальной резекции либо неoadъювантной химиолучевой терапии.

Критерии локального удаления pKPP, обсуждаемые в мировой литературе, соответствуют рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 2.2015, Rectal Cancer): локальное удаление рака прямой кишки как самостоятельное радикальное вмешательство производят при глубине инвазии опухоли, соответствующей cT1Nx. Вместе с тем при выявлении pT1 и факторов высокого риска местного рецидива (позитивный край резекции, лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли с глубиной инвазии pT1sm3) локальное иссечение нельзя считать адекватным вмешательством [67].

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных определению предикторов регионарного распространения раннего рака прямой кишки [26, 40, 47, 49, 56, 58, 64, 74, 76, 79]. Однако выявление метастазов в регионарных лимфатических узлах часто основано на результатах исследования небольшого количества лимфатических узлов, что вызывает определенные сомнения в истинной частоте регионарного метастазирования. В соответствии с анатомической классификацией AJCC «Anatomic Stages/Prognostic Groups» [25, 43] для установления стадии N требуется провести исследование не менее 12 лимфатических узлов в удаленном препарате. Однако в большей части работ среднее количество исследованных лимфатических узлов не достигает этого минимального показателя [26, 40, 56, 61, 74, 79, 86] (табл. 2).

S. Okabe [61] приводит среднее количество исследованных лимфатических узлов, равное 10, а в работах H.S. Wang [86] и других авторов [26, 40] вообще отсутствуют данные о количестве исследованных лимфатических узлов, лишь в двух работах – K. Tominaga [79] и H.Y. Sung [74] – указано их среднее количество – 14,1 и 12. Таким образом, только на основании результатов качественно выполненного патоморфологи-

Таблица 2

Количество исследованных регионарных лимфатических узлов

Авторы	Число больных, включенных в исследование	Среднее количество исследованных лимфатических узлов
R. Nascimbeni и соавт. [56]	7543	7,3
K. Kitajima и соавт. [40]	865	Нет данных
H.S. Wang и соавт. [86]	159	Нет данных
S. Okabe и соавт. [61]	428	10
K. Tominaga и соавт. [79]	155	14,1
Y. Egashira и соавт. [26]	140	Нет данных
H.Y. Sung и соавт. [74]	76	12

ческого исследования можно установить частоту метастатического поражения лимфатических узлов и достоверно определить значимые предикторы регионарного метастазирования. Именно от наличия этих прогностических факторов будет зависеть выбор метода хирургического лечения больных ранним раком прямой кишки, и до настоящего времени этот вопрос остается предметом для широкого обсуждения.

Несмотря на разнообразие современных технологий, стандартом хирургического лечения злокачественных новообразований прямой кишки остаются трансабдоминальные операции с её полным удалением или резекцией. В конце прошлого века появилась выраженная тенденция к применению органосохраняющих методик — локального иссечения опухоли, в том числе после неoadъювантной терапии, и даже нехирургического лечения, что было обусловлено стремлением сохранить качество жизни больного, минимизировать послеоперационную летальность и частоту осложнений, избежать формирования временных и тем более постоянных стом [21]. Если в отношении аденом прямой кишки данный подход не вызывает сомнений, то при малигнизированных аденомах и инвазивном раке выбор в пользу локального иссечения всегда связан с риском оставить резидуальную опухоль или метастазы рака в регионарных лимфатических узлах.

Исторически локальное иссечение опухолей [Lisfranc J., 1826] и промежностная резекция прямой кишки [Kraske P., 1885] появились раньше трансабдоминальных вмешательств [71]. Значительный вклад в развитие трансанальной хирургии внес британский хирург A.G. Parks. В 1973 г. он опубликовал серию работ, в которых представил результаты наблюдений за больными с крупными ворсинчатыми опухолями нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, оперированных в объеме местного иссечения или трансанальной циркулярной резекции дистальных отделов прямой кишки [63]. Следует отметить, что последний метод лечения адаптирован и оптимизирован в НИИ проктологии, где в 1988 г. была разработана методика трансаналь-

ной резекции прямой кишки с дистальной резекцией мезоректума, которую применяли при злокачественных и крупных доброкачественных опухолях нижеампулярного отдела прямой кишки [4]. Хирургическая техника была схожа с таковой операции, предложенной A.G. Parks, но включала удаление окружающей мезоректальной клетчатки с лимфатическими узлами, что позволяло применять метод при начальных формах рака.

Другой подход к удалению аденом прямой и ободочной кишки — эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп. Применение видеоскопии позволяло наилучшим образом визуализировать новообразования, петлевая электроэксцизия опухолей, располагавшихся в перитонизированной части прямой кишки, была сопряжена с минимальным риском возникновения осложнений, однако с увеличением размеров опухоли существенным образом увеличивалась и частота рецидива заболевания, которая при опухолях размером более 3 см колебалась от 19,5 до 50% [1]. Несомненным недостатком была и техническая невозможность иссечения опухоли глубже подслизистого слоя, крупные новообразования удаляли путем «кускования», в связи с чем спорным было применение петлевой электроэксцизии даже на начальных стадиях инвазии [4]. Более того, локализация крупных аденом (более 3 см), располагающихся в дистальном отделе прямой кишки, в непосредственной близости от зубчатой линии, создавала неприемлемые условия для электроэксцизии через колоноскоп и была показанием к выполнению *трансанального иссечения* (ТАИ). Напротив, возможности ТАИ были ограничены нижеампулярным отделом прямой кишки. Таким образом, больные с распространенными аденомами прямой кишки, несмотря на их доброкачественную природу, оставались кандидатами для лечения с использованием резекционных трансабдоминальных или трансанальных методов.

Поиск оптимального решения этой проблемы привел немецкого хирурга Gerhard Buess к созданию системы для *трансанальной эндомикрохирургии* (ТЭМ).

Вопрос о возможности применения локального иссечения при хирургическом лечении больных с ранними (T1) формами рака прямой кишки до сих пор не решен. Результаты большого количества исследований подтверждают более высокую частоту местных рецидивов (7–18%) и более низкую выживаемость пациентов, перенесших ТАИ, по сравнению с теми, кому была произведена резекция прямой кишки по поводу ранних форм рака [16, 27, 49, 55, 57]. Так, G. Baartrup и соавт. [11] сопоставили результаты произведенных ими ТАИ по поводу опухолей T1 с результатами репрезентативного голландского исследования [12], в котором при опухолях T1 выполняли резекции прямой кишки в сочетании с тотальной мезоректумэктомией. Как оказалось, частота местных рецидивов опухолей T1 после тотальной мезоректумэктомии составила 1,7%, в то время как после ТАИ местные рецидивы развились у 13% больных.

Сравнительная оценка ТЭМ и ТАИ, произведенных по поводу ранних форм рака прямой кишки, продемонстрировала преимущества ТЭМ, аналогичные таковым при аденомах: меньшую частоту позитивных границ резекции и местных рецидивов. У пациентов с ранними формами рака прямой кишки D. Christoforidis и соавт. [22] выявили более низкую частоту местных рецидивов после ТЭМ, чем после ТАИ (12 и 22% соответственно). Авторы объяснили это меньшей частотой позитивных краев резекции в группе ТЭМ в отличие от группы ТАИ (19 и 37% соответственно; $p=0,001$).

C. Langer и соавт. [45] также подтвердили превосходство техники ТЭМ относительно чистоты краев резекции в удаленном препарате: частота R1–2 резекции у пациентов после ТАИ и ТЭМ составила 19 и 5% соответственно ($p=0,001$). Кроме того, при ТЭМ можно иссечь часть подлежащей мезоректальной клетчатки с лимфоваскулярными коллекторами, что позволяет обеспечить больший отступ от опухоли и *радикальность ее удаления*.

В то же время P. Palma и соавт. [62], A. Heintz и соавт. [34] показали, что, несмотря на более частое выявление позитивных краев резекции в группе больных, которым была выполнена ТЭМ, в сравнении с группой больных, перенесших полостные операции, частота местных рецидивов в обеих группах была одинаковой.

Большие различия в частоте местных рецидивов в различных сериях больных, перенесших ТЭМ или ТАИ, объясняют разнородностью отобранных в них пациентов. При этом установлена четкая корреляция между степенью риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и глубиной инвазии подслизистого слоя.

Очевидно, что для использования методики ТЭМ при раке прямой кишки T1 необходим тща-

тельный отбор пациентов: помимо определения размеров опухоли (менее 3 см) и дифференцировки аденокарциномы, необходима точная дооперационная оценка глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов.

Наиболее широко и давно используемым методом дооперационной оценки глубины инвазии опухоли является *эндоректальное ультразвуковое исследование* (ЭРУЗИ). Современные эндоректальные ультразвуковые датчики с излучающей частотой 7–10 МГц позволяют визуализировать стенку прямой кишки как пятислойную структуру. При оценке глубины инвазии опухоли (uT) метод весьма информативный и точность его достигает 94% [18, 65]. Однако ЭРУЗИ обладает меньшей чувствительностью и специфичностью при оценке состояния регионарных лимфатических узлов [7, 35, 42, 78]. Несомненный недостаток ЭРУЗИ — выраженная зависимость его результатов от опыта исследователя, а расположение опухоли в проксимальных отделах прямой кишки делает ее недоступимой для ригидного трансанального датчика [50].

D. Mondal и соавт. [50] сообщают о высокой диагностической точности ЭРУЗИ при определении стадии T рака прямой кишки, включая T1, соответствующей 90%, вместе с тем исследователи высказывают сомнения относительно точности определения уровня инвазии подслизистого слоя. T. Akasu и соавт. [7], наоборот, сообщают о высокой точности ЭРУЗИ именно в определении инвазии опухоли в поверхностные отделы подслизистого слоя в соответствии с классификацией R. Kikuchi и соавт. По данным авторов, чувствительность метода при T1sm1 или sm2 составляет не менее 99%, а специфичность — 74% [7]. Вместе с тем такие результаты в публикациях встречаются крайне редко, что не позволяет однозначно трактовать полученные авторами данные.

В настоящее время повысить диагностическую точность ЭРУЗИ при раннем раке прямой кишки позволяет внедрение современных технологий, таких как ультрасонография и соноэластография. Использование соноэластографии в сочетании со стандартными методиками (ЭРУЗИ) позволяет улучшить предоперационное стадирование опухоли [83–85]. Данные, полученные с помощью соноэластографии, являются менее субъективными. В основу соноэластографии положен принцип выявления тканей с высокой и низкой жесткостью посредством оценки их реакции на прилагаемое давление. Большинство злокачественных опухолей характеризуется более высокой жесткостью по сравнению с нормальными тканями. С помощью ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии можно определить степень деформации ткани органа, при этом мягкие ткани будут деформироваться в большей степени, а твердые — в меньшей. Качественные изменения

тканей, выявленные при соноэластографии, отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть подсчитаны с помощью количественных показателей.

Однако имеются единичные публикации, посвященные выполнению соноэластографии при стадировании раннего рака прямой кишки. J. Waage и соавт. [83–85] описывают опыт применения ЭРУЗИ в сочетании с соноэластографией при обследовании больных с ранним раком прямой кишки и сообщают о повышении чувствительности, специфичности и общей точности ЭРУЗИ в комбинации с соноэластографией до 100, 88 и 95% соответственно. Имеющийся в настоящее время сравнительно небольшой клинический материал не позволяет достоверно оценить достоинства методик.

Применение *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) значительно повысило точность дооперационного стадирования рака прямой кишки, которая для МРТ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах — от 65 до 100% [14, 15, 17, 18, 20, 29]. Роль МРТ в диагностике раннего рака прямой кишки и определении уровня инвазии в подслизистый слой окончательно не установлена, поскольку имеются определенные ограничения в визуализации слизистого слоя и подслизистой основы в кишечной стенке [29]. При этом установлена эффективность МРТ в оценке состояния мезоректальных лимфатических узлов и собственной фасции прямой кишки [44].

J. Yımei и соавт. [89] опубликовали результаты проспективного исследования, проведенного с целью сравнительной оценки диагностической значимости ЭРУЗИ и МРТ у больных раком прямой кишки, в котором референтным методом являлось патоморфологическое исследование удаленного препарата. Результаты исследования статистически значимо подтвердили, что при определении инвазии в стенку кишки, соответствующей pT1, ЭРУЗИ характеризуется более высокой чувствительностью, чем МРТ (87,5 vs 50%; $p=0,04$). Наоборот, при выявлении метастазов в мезоректальных лимфатических узлах чувствительность МРТ малого таза достоверно более высокая (84,6 vs 55%, $p=0,04$). Иные результаты демонстрирует испанское сравнительное исследование, в которое были включены 90 больных раком прямой кишки: авторы не нашли статистически значимых различий в чувствительности и специфичности ЭРУЗИ и МРТ в отношении как показателя T, так и показателя N [28].

Анализ публикаций, посвященных разным визуализирующим методикам диагностики раннего рака прямой кишки, показал, что существует риск как гипер-, так и гиподиагностики глубины инвазии опухоли, что обуславливает необходимость полноценного локального иссечения злокачественного новообразования, а возможно, и добро-

качественного, учитывая вероятность скрытой малигнизации, с последующим полным патоморфологическим исследованием удаленного препарата [88]. В случае выявления глубокой инвазии опухоли (pT2–3) при патоморфологическом исследовании возможно последующее выполнение радикальной операции. Онкологические результаты использования подобной тактики сопоставимы с таковыми полостных операций, выполненных изначально [9, 33, 49, 87].

Проанализировав накопленный опыт применения ТЭМ при раке прямой кишки T1, M.S. Sajid и соавт. [69] установили, что частота местных рецидивов при ТЭМ по поводу опухолей pT1 в 3 раза выше, чем после радикальных операций, — 10,7 и 3,0% соответственно (OR=2,78), что, однако, не оказывает влияния на общую выживаемость (OR=0,8). Это объясняется тем, что при ТЭМ частота осложнений в 4 раза ниже, чем при радикальных операциях, — 9,7 и 39,9% (OR=0,8), а послеоперационная летальность практически отсутствует.

При выявлении в удаленном препарате глубокой инвазии опухоли в качестве альтернативы резекции прямой кишки было предложено использование послеоперационной лучевой терапии. M.E. Allaix и соавт. [8] с 1993 по 2007 г. выполнили ТЭМ 300 пациентам по поводу рака прямой кишки, при этом 3 из 38 пациентов с опухолями pT1 выполнена послеоперационная лучевая терапия. Авторы не выявили местных рецидивов, а общая и безрецидивная выживаемость в этой группе больных составила 100% за период наблюдения 60 мес.

Частота поражения регионарных лимфатических узлов у пациентов с аденокарциномой прямой кишки в стадии T2 составляет 12–28%, а у пациентов с опухолями T3–36–66% [52, 56]. Частота местных рецидивов после ТЭМ при опухолях T2 достигает 50%, а при T3–100% [16, 30, 39, 46, 57, 70, 72, 82]. В связи с этим, по мнению большинства исследователей, ТЭМ нельзя использовать при опухолях с инвазией глубже подслизистого слоя. В.М. Tsai и соавт. [80] сообщили о результатах лечения 269 пациентов с помощью ТЭМ. У 111 больных был установлен предоперационный диагноз рака прямой кишки: у 58 с инвазией T1, у 26 — T2 и у 11 — T3. Очень важно подчеркнуть, что пациенты, находившиеся под наблюдением менее 6 мес, и пациенты с выявленными отдаленными метастазами были исключены из анализа местных рецидивов. В конечном итоге местный возврат болезни был выявлен у 4 (9,8%) из 45 пациентов с уровнем инвазии T1, у 4 (23,5%) из 17 при уровне инвазии pT2 и у всех 4 (100%) пациентов с pT3. В связи с этим авторы пришли к выводу, что при вовлечении в опухолевый рост мышечных слоев и окружающих тканей больным показана радикальная, так называ-

емая «спасительная» хирургия (salvage surgery). T. Borschitz и соавт. [19] отметили в 3 раза меньшее количество местных рецидивов у больных с pT2, перенесших повторную операцию после ТЭМ, по сравнению с таковым у пациентов, находившихся под наблюдением после ТЭМ (12 и 35% соответственно).

Возможный вариант лечения пациентов с опухолями T2 и T3 — комбинация местного удаления и адъювантной *лекарственной терапии* (ЛТ), особенно если у пациентов имеются противопоказания к выполнению полостных операций. S.D. Duek и соавт. [23] представили результаты исследования, в котором ТЭМ была выполнена 21 пациенту с опухолями T2. У 16 из них получены негативные края резекции, у 5 границы резекции были позитивными и пациенты были повторно оперированы в объеме радикального вмешательства. Адъювантная ЛТ была проведена 12 пациентам после ТЭМ, все больные живы в течение 3 лет, признаки заболевания отсутствуют. Из 4 больных, отказавшихся от адъювантной ЛТ, у 2 в течение 12 мес выявлен местный рецидив, один пациент умер через 10 мес, у одного больного через 15 мес выявлены метастазы в печени.

Другой вариант комбинированного лечения — проведение предоперационной (неоадъювантной) ЛТ или *химиолучевой терапии* (ХЛТ) с последующей ТЭМ [30, 46, 66].

В рандомизированном исследовании G. Lezouche и соавт. [46] представили результаты хирургического лечения 70 пациентов с раком прямой кишки T2N0, которым была выполнена ТЭМ или *лапароскопическая передняя резекция* (ЛПР) после предоперационной ХЛТ. Онкологические результаты ТЭМ и ЛПР были сопоставимы по частоте местных (5,7 и 2,8%) и отдаленных (9 и 6%) рецидивов. Однако низкая частота осложнений, непродолжительное пребывание в стационаре после операции и быстрое восстановление нормальной активности пациентов в группе ТЭМ свидетельствуют о том, что эту методику целесообразнее использовать при опухолях T2 в отсутствие признаков поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования.

M. Guerrieri и соавт. [31] выполнили ТЭМ после предоперационной ЛТ 54 больным с опухолями T2 и 46 больным с опухолями T3. Девяти пациентам с опухолями T2 и T3 ЛТ не проводили в связи с их отказом от неоадъювантного лечения. Из получивших предоперационную ЛТ местные рецидивы возникли у 2(3,7%) больных с опухолями T2 и у 2(4,3%) — с опухолями T3, а из 9 больных, перенесших ТЭМ по поводу опухолей T2–T3, рецидивы диагностированы у 3(33%).

J. Garcia-Aguilar и соавт. [30] представили предварительные результаты лечения пациентов

с опухолями прямой кишки T2N0. Семидесяти семи пациентам проведена неоадъювантная ХЛТ с последующим локальным иссечением опухоли через 4–8 нед. У 56% пациентов при диагностической ректоскопии отмечен полный регресс опухоли (усT0), а у 49 (64%) — регресс опухоли до урT0–1. Полный ответ, согласно результатам заключительного патоморфологического исследования удаленного препарата, был получен у 32 (44%) пациентов. Осложнения, связанные с проведенной ХЛТ, развились также у 32 (44%) больных. В целом это исследование демонстрирует эффективность ХЛТ у пациентов, отобранных по строгим показаниям, однако в дальнейшем требуется коррекция протокола использования ХЛТ для уменьшения относительно высокой частоты неблагоприятных токсических эффектов ХЛТ.

R.O. Perez и A. Habr-Gama [66] провели исследование, в котором после ХЛТ (СОД 50,4–54 Гр) 27 пациентам выполнена ТЭМ. Согласно результатам заключительного патоморфологического исследования, у 3 больных отмечен полный регресс опухоли (урT0), у 6 — урT1 и у 18 — урT2. Во всех случаях выполнена R0 резекция. Местные рецидивы выявлены у 4 (15%) больных при медиане наблюдения 15 мес. Авторы пришли к выводу, что ни размер опухоли, ни степень ее регрессии, ни латеральный край резекции не являются факторами, оказывающими влияние на развитие местных рецидивов. Единственным статистически значимым фактором была лимфоваскулярная инвазия. В комментарии к данной статье хирургам рекомендуют быть осторожными в отношении местного иссечения опухоли у больных после ХЛТ.

Таким образом, в настоящее время имеются методы органосохраняющего лечения раннего рака прямой кишки. Вместе с тем существуют и нерешенные проблемы диагностики и лечения. Для проведения органосохраняющего лечения с локальным иссечением опухоли требуются тщательный отбор больных и точное дооперационное определение распространенности опухоли с использованием современных методов диагностики ККР. Особенно актуально обнаружение очагов скрытой малигнизации в аденомах, частота которой достигает 36% [6], что является наиболее сложной задачей для специалистов в области лучевой диагностики и не всегда возможно даже при проведении морфологического исследования биоптатов опухоли до операции.

Кроме того, эффективное вмешательство с использованием методики ТЭМ необходимо проводить с обязательным морфологическим контролем для оценки радикальности удаления опухоли и определения предикторов поражения регионарных лимфатических узлов. Идентификация таких предикторов является наиболее актуальной проблемой, поскольку позволяет выявить опухоли

с высоким риском метастазирования и выбрать тактику лечения больных ранним раком прямой кишки с глубокой инвазией в подслизистый слой

(T1sm2-3), при которой выбор делают в пользу резекционных методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Веселов В.В. Эндоскопическое лечение больных с большими и гигантскими аденомами толстой кишки: Дис... д-ра мед. наук. М.; 1997. С. 1-135 [Veselov V.V. Endoscopic treatment of patients with large and giant colonic adenomas: PhD degree thesis. M.; 1997. p. 1-135].
2. Кайзер А. Колоректальная хирургия. М.: Бином; 2011. [Kayzer A. Colorectal surgery. M.: Binom; 2011].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.; 2015. С. 1-124. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of oncological aid to the Russian population in 2014. M.; 2015. p. 1-124].
4. Одарюк Т.С., Еропкин П.В., Царьков П.В., Пересада И.В. Трансанальная резекция прямой кишки при крупных ворсинчатых опухолях и начальных формах рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Колопроктология 2003; 1:12-20. [Odaryuk T.S., Yeropkin P.V., Tsarkov P.V., Peresada I.V. Transanal rectectomy at large villous rectal adenomas and early forms of low ampullary rectal cancer. Koloproktologiya 2003; 1:12-20].
5. Цуканов А.С., Шубин В.П., Поспехова Н.И., Сачков И.Ю., Кашиников В.Н., Шельгин Ю.А. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта. Практ онкол 2014; 15(3):126-33. [Tsukanov A.S., Choubin V.P., Pospekhova N.I., Sachkov I.Yu., Kashnikov V.N., Shelygin Yu.A. Hereditary gastrointestinal cancers. Prakt onkol 2014; 15(3):126-33].
6. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., Кузнецов Н.С., Кашиников В.Н., Рыбаков Е.Г. Высокая частота скрытой малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор выбора трансанальных эндоскопических операций. Колопроктология 2013; 2(44):3-8. [Chernyshov S.V., Orlova L.P., Zhdankina S.N., Kuznetsov N.S., Kashnikov V.N., Rybakov E.G. High rate of obscure malignant transformation of villous adenomas as factor for choice of transanal endoscopic surgery. Koloproktologiya 2013; 2(44):3-8].
7. Akasu T., Kondo H., Moriya Y., Sugihara K., Gotoda T., Fujita S., Muto T., Kakizoe T. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. World J Surg 2000; 24(9):1061-8.
8. Allaix M.E., Arezzo A., Caldart M. et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms: experience of 300 consecutive cases. Dis Colon Rectum 2009; 52:1831-6.
9. Araki Y., Isomoto H., Shirouzu K. Clinical efficacy of video-assisted gasless transanal endoscopic microsurgery (TEM) for rectal carcinoid tumor. Surg Endosc 2001; 15:402-4.
10. Azah A.A., Susan L.G. Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. J Gastrointest Oncol 2015; 6(3):296-306.
11. Baarstrup G., Breum B., Qvist N. et al. Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study. Colorectal Dis 2009; 11:270-5.
12. Baarstrup G., Endreseth B.H., Isaksen V. et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. Acta Oncol 2009; 48:328-42.
13. Basso L., Pescatori M. Transanal endoscopic microsurgery for management of early invasive cancer. Dis Colon Rectum 1996; 39(7):827-8.
14. Beets-Tan R.G., Beets G.L. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. Radiology 2004; 232:335-46.
15. Beets-Tan R.G., Beets G.L., Vliegen R.F. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001; 357:497-504.
16. Bentrem D.J., Okabe S., Wong W.D. et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery. Ann Surg 2005; 242:472-9.
17. Bhattacharjee H.K., Buess G.F., Becerra Garcia F.C. et al. A novel singleport technique for transanal rectosigmoid resection and colorectal anastomosis on an ex vivo experimental model. Surg Endosc 2011; 25:1844-57.
18. Bipat S., Glas A.S., Slors F.J. et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. Radiology 2004; 232:773-83.
19. Borschitz T., Heintz A., Junginger T. Transanal endoscopic microsurgical excision of pT2 rectal cancer: results and possible indications. Dis Colon Rectum 2007; 50:292-301.
20. Brown G., Radcliffe A.G., Newcombe R.G. et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. Br J Surg 2003; 90:355-64.
21. Buess G., Mentges B. Transanal endoscopic microsurgery (TEM). Minim Invasive Ther Allied Technol 1992; 1:101-9.
22. Christoforidis D., Cho H.M., Dixon M.R. et al. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. Ann Surg 2009; 249:776-82.
23. Duek S.D., Issa N., Hershko D.D. et al. Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy in patients with T2 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2008; 51:379-84.
24. Dukes C. Simple tumors of the large intestine and their relationship to cancer. Br J Surg 1926; 13:720-33.
25. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
26. Egashira Y., Yoshida T., Hirata I. et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. Mod Pathol 2004; 17:503-11.
27. Endreseth B.H., Myrvold H.E., Romundstad P. et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48:1380-8.
28. Fernández-Esparrach G., Ayuso-Colella J.R., Sendino O., Pagés M., Cuatrecasas M., Pellisé M., Maurel J., Ayuso-Colella C., González-Suárez B., Llach J., Castells A., Ginès A. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. Gastrointest Endosc 2011; 74(2):347-4.
29. Gagliardi G., Bayar S., Smith R. et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phased array coils. Arch Surg 2002; 137:447-51.
30. García-Aguilar J., Shi Q., Thomas C.R.Jr. et al. A Phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local

- excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:384-91.
31. *Guerrieri M., Gesuita R., Ghiselli R., Lezoche G., Budassi A., Baldarelli M.* Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28):9556-63.
32. *Haggitt R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E.* et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328-36.
33. *Hahnloser D., Wolff B.G., Larson D.W.* et al. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:429-37.
34. *Heintz A., Morschel M., Junginger T.* Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 1998; 12:1145-8.
35. *Iafate F., Laghi A., Paolantonio P.* et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 2006; 26:701-14.
36. *Jackman R.J., Mayo C.W.* The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynec Obstet* 1951; 93:327-30.
37. Japanese Society for cancer of colon and rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma: Tokyo: Kanehara & Co., LTD; 1997.
38. *Kikuchi R., Takano M., Takagi K.* et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1286-95.
39. *Kim C.J., Yeatman T.J., Coppola D.* et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 234:352-8.
40. *Kitajima K., Fujimori T., Fujii S.* et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39:534-43.
41. *Kudo S.* Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25:455-61.
42. *Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L.* Preoperative staging of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2000; 15:9-20.
43. *Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D.* et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(6):64-72.
44. *Laghi A., Ferri M., Catalano C.* et al. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil. *Abdom Imag* 2002; 27:425-31.
45. *Langer C., Liersch T., Suss M.* et al. Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection. *Colorectal Dis* 2003; 18:222-9.
46. *Lezoche G., Baldarelli M., Guerrieri M.* et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008; 22:352-8.
47. *Madbouly K.M., Remzi F.M., Erkek B.A.* et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005; 48:711-21.
48. *Mainprize K.S., Mortensen N.J., Warren B.F.* Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. *Br J Surg* 1998; 85:469-76.
49. *Mellgren A., Sirivongs P., Rothenberger D.A.* et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1064-74.
50. *Mondal D., Betts M., Cunningham C., Mortensen N.J., Lindsey I., Slater A.* How useful is endorectal ultrasound in the management of early rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(9):1101-4.
51. *Morino M., Etorre M., Caldart M.* et al. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc* 2011; 25:3683-90.
52. *Mörschel M., Heintz A., Bussmann M.* et al. Follow-up after transanal endoscopic microsurgery or transanal excision of large benign rectal polyps. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:320-4.
53. *Muto T., Bussey H.J., Morson B.C.* The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-70.
54. *Muto T., Nagawa H., Watanabe T., Masaki T., Sawada T.* Colorectal cancerogenesis. Historical review. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:580-5.
55. *Nash G.M., Weiser M.R., Guillem J.G.* et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:577-82.
56. *Nascimbeni R., Nivatvongs S., Larson D.R.* et al. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1773-9.
57. *Nastro P., Beral D., Hartley J.* et al. Local excision of rectal cancer: review of literature. *Dig Surg* 2005; 22:6-15.
58. *Nivatvongs S.* Surgical management of malignant colorectal polyps. *Surg Clin N Am* 2002; 82:959-66.
59. *Nusko G., Mansmann U., Partzsch U.* et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997; 29:626-31.
60. *O'Brien M.J., Winawer S.J., Zauber A.G.* et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98:371-9.
61. *Okabe S., Shia J., Nash G.* et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J. Gastrointest Surg* 2004; 8:1032-9.
62. *Palma P., Horisberger K., Joos A.* et al. Local excision of early rectal cancer: Is transanal endoscopic microsurgery an alternative to radical surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101:172-8.
63. *Parks A.G., Stuart A.E.* The management of villous tumours of the large bowel. *Br J Surg* 1973; 9:688-95.
64. *Paty P.B., Nash G.M., Baron P.* et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236:522-30.
65. *Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D.* et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:693-701.
66. *Perez R.O., Habr-Gama A., Lynn P.B., Sao-Julio G.P., Bianchi R., Proscurshim I., Gama-Rodrigues J.* Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:6-13.
67. Rectal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2015 [электронный ресурс]. Режим доступа http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, свободный. Дата обращения - 25.01.2016.
68. *Ruiz-Tovar J., Jiménez-Miramón J., Valle A., Limones M.* Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 7:435-41.
69. *Sajid M.S., Farag S., Leung P., Sains P., Miles W.F., Baig M.K.* Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16:2-14.
70. *Sengupta S., Tjandra J.J.* Local excision of rectal cancer: What is the evidence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1345-61.
71. *Stamos M.J., Murrell Z.* Management of early rectal T1 and T2 cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6885-9.
72. *Stipa F., Lucandri G., Ferri M.* et al. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res* 2004; 24: 1167-72.

73. Sugimoto K., Sato K., Maekawa H. et al. Analysis of predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Surg Sci* 2014; 5:75-83.
74. Sung H.Y., Kang W.K., Kim S.W. et al. Risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2010; 78:207-12.
75. Tanaka S., Haruma K., Teixeira C.R. et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol* 1995; 30:710-7.
76. Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Modern Pathol* 2010; 23:1068-72.
77. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(6):3-43.
78. Tio T.L., Coene P.P., van Delden O.M. et al. Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1991; 179:165-70.
79. Tominaga K., Nakanishi Y., Nimura S. et al. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:92-100.
80. Tsai B.M., Finne C.O., Nordenstam J.F. et al. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:16-23.
81. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y. et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385-94.
82. Varma M.G., Rogers S.J., Schrock T.R. et al. Local excision of rectal carcinoma. *Arch Surg* 1999; 134:863-7.
83. Waage J.E.R., Bach S.P., Pfeffer F. et al. Combined endorectal ultrasonography and strain elastography for the staging of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2015; 17(1):50-6.
84. Waage J.E.R., Havre R.F., Odegaard S. et al. Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours. *Colorectal Dis* 2011; 13(10):1130-7.
85. Waage J.E.R., Rafaelsen S.R., Borley N.R. et al. Strain Elastography Evaluation of Rectal Tumors: Inter- and Intraobserver Reproducibility. *Ultraschall Med* 2015; 36(6):611-7.
86. Wang H.S., Liang W.Y., Lin T.C. et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1182-92.
87. Willett C.G., Compton C.C., Shellito P.C. et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 2716-20.
88. Whitehouse P.A., Armitage J.N., Tilney H.S. et al. Transanal endoscopic microsurgery: local recurrence rate following resection of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10:187-93.
89. Yimei J., Ren Z., Lu X., Huan Z. A comparison between the reference values of MRI and EUS and their usefulness to surgeons in rectal cancer. *Eur Rev Med Pharma Sci* 2012; 16:2069-77.

Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования

П.В. Царьков, И.А. Тулина, П.Б. Цугуля, В.С. Кочетков, С.В. Хмелик

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ИПО, отделение онкологической колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, г. Москва, Российская Федерация

Post-rectectomy choice of preventive intestinal stoma formation method: prospective multicenter randomized clinical trial protocol

P.V. Tsarkov, I.A. Tulina, P.B. Tsugulya, V.S. Kochetkov, S.V. Khmelik

Chair of a 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,
department of oncological Coloproctology, University clinical hospital #2, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Обосновать и представить протокол проспективного, многоцентрового рандомизированного клинического исследования, посвященного изучению проблемы выбора метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки.

Основные положения. Современная хирургия рака прямой кишки характеризуется преимущественным выполнением сфинктерсохраняющих операций. Достоверно установлено, что несостоятельность колоректального анастомоза — тяжелое, а в ряде

Aim of review. To justify and present the protocol of the prospective, multicenter randomized clinical trial for evaluation of the choice of preventive intestinal stoma formation method after rectectomy.

Summary. Modern surgery for the rectal cancer is featured by preferential sphincter-preserving operations. It is established that colorectal anastomosis incompetence is severe and in some cases lethal complication that reduce quality of life of patients and an increase the risk of disease relapses, which rate reaches 15 to 20% at low colorectal anastomosis. Formation of preventive

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующий кафедрой колопроктологии и эндоскопической хирургии. Контактная информация: tsarkov@proctosite.ru; 119991, г. Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1

Tsarkov Peter V. — MD, PhD, professor, director of the clinic of coloproctology and endoscopic surgery, University clinical hospital #2, Sechenov First Moscow State Medical University, head of the Chair of coloproctology and endoscopic surgery. Contact information: tsarkov@proctosite.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya st., 1, bld. 1

Тулина Инна Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкологической колопроктологии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», доцент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии

Цугуля Петр Борисович — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ИПО ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-колопроктолог отделения онкологической колопроктологии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Кочетков Виктор Сергеевич — врач-хирург ГБУЗ «ГП 166 ДЗМ»

Хмелик Сергей Владимирович — врач-колопроктолог отделения колопроктологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»

Поступила: 08.07.2016 / Received: 08.07.2016

случаев фатальное послеоперационное осложнение, снижающее качество жизни больных и увеличивающее риск рецидива заболевания, частота возникновения которого при низком расположении колоректального анастомоза достигает 15–20%. Формирование превентивной стомы является эффективной мерой профилактики этого осложнения, в связи с чем необходимость ее присутствия в протоколах лечения рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки не подвергается сомнению большинством хирургов. Однако проблема выбора вида протекционной стомы не решена и остается актуальной. В западных странах предпочтение отдают использованию двухствольной илеостомы, аргументируя это ее более быстрым формированием и закрытием, меньшим количеством осложнений со стороны стомы. В России и странах СНГ традиционно склоняются в пользу применения двухствольной трансверзостомы, что обусловлено меньшей частотой развития электролитных нарушений и связанных с ними повторных госпитализаций в условиях несовершенной системы ухода за стомированными больными, а также рядом не доказанных преимуществ, часто определяемых как «традиции клиники».

Цель заявляемого исследования — определение оптимального вида превентивной кишечной стомы при формировании колоректального или колоанального анастомоза.

Заключение. Представленное исследование позволит выявить частоту развития ранних и поздних послеоперационных осложнений и связанных с ними повторных госпитализаций пациентов в условиях российских реалий с позиций доказательной медицины, а также определить показания и противопоказания к выбору того или иного способа протекции «низкого» колоректального анастомоза с наименьшим риском для пациента.

Ключевые слова: колостома, илеостома, рак прямой кишки, анастомоз, рандомизированное исследование.

stoma is an effective way to avoid this complication that is why it's inclusion to treatment protocols for the middle and low ampullary rectal cancers is undisputed by the most of surgeons. However the choice of preventive stoma formation method is under discussion yet and remains to be an urgent issue. In the western countries the preferred method is double barreled ileostomy due to more rapid formation and closure, as well as due to lower rate of stoma-related morbidity. In Russia and CIS countries application of double-barreled transverse colostoma is preferred traditionally due to lower rate of electrolytic disorders and related repetitive hospital admissions in conditions of imperfect stoma care system, along with series of unproven advantages, usually defined as hospital tradition.

Conclusion. Presented study will allow to reveal the early and late postoperative morbidity rate and the related repeated hospital admissions in real-life clinical practice of Russia from the standpoints of evidence-based medicine, to define indications and contraindications for each method of «low» colorectal anastomosis protection with the least risk for the patient.

Key words: colostoma, ileostoma, rectal cancer, anastomosis, randomized trial.

Для цитирования: Царьков П.В., Тулина И.А., Цугуля П.Б., Кочетков В.С., Хмелик С.В. Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):102-10. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-102-10

For citation: Tsarkov P.V., Tulina I.A., Tsugulya P.B., Kochetkov V.S., Khmelik S.V. Post-rectectomy choice of preventive intestinal stoma formation method: prospective multicenter randomized clinical trial protocol. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):102-10.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-102-10

Актуальность проблемы

Заболеваемость раком прямой кишки в России, по данным на 2015 г. составила 101,8 на 100 тыс. населения [5], при этом доля новообразований, расположенных вне зоны запирающего аппарата прямой кишки, составляет до 80% от всех опухолей прямой кишки [4]. Основным методом лечения данного заболевания — хирургический, а сфинктерсохраняющие и реконструктивно-пластические операции являются методом выбора в случае

отсутствия данных о поражении анального сфинктера и мышц, поднимающих задний проход [3].

Благодаря распространению тотальной мезоректумэктомии и широкому использованию сшивающих аппаратов произошли значительные изменения в хирургии опухолей, расположенных непосредственно над запирающим аппаратом толстой кишки. Если ранее предпочтение отдавали операциям с удалением прямой кишки и анального канала с формированием постоянной колостомы, то в настоящее время практически повсе-

местно, включая Россию, у большинства таких пациентов выполняют сфинктерсохраняющие операции с формированием колоректального анастомоза вблизи или на уровне анального канала [6, 15]. Результаты множества исследований и национальных аудитов свидетельствуют о том, что «низкое» расположение колоректального анастомоза (в пределах 6 см от края анального канала) — независимый фактор риска развития его несостоятельности [11]. При этом достоверно установлено, что несостоятельность колоректального анастомоза является не только тяжелым, а возможно, и фатальным послеоперационным осложнением, но и фактором, увеличивающим вероятность развития местного рецидива опухоли и ухудшающим показатели выживаемости [12, 26, 29].

Одна из наиболее эффективных мер профилактики этого осложнения — формирование превентивной временной стомы с целью исключения зоны «рискованного» анастомоза из пассажа кишечного содержимого. В недавно опубликованном мета-анализе [19], включающем четыре рандомизированных и девять нерандомизированных клинических исследований с общей популяцией 8002 пациента, перенесших низкую переднюю резекцию, было продемонстрировано, что при отсутствии протективной стомы достоверно увеличивается риск развития несостоятельности колоректального анастомоза и выполнения связанных с этим повторных операций. Эти и другие данные лежат в основе многих клинических рекомендаций, принятых на различных уровнях — национальном, уровне профессиональных сообществ разных стран [22, 34] и отдельных клиник [4]. В этих рекомендациях указывается на то, что формирование превентивной кишечной стомы является обязательным при выполнении низкой передней резекции с формированием «низкого» колоректального или колоанального анастомоза.

Однако выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы — колостома или илеостома — до сих пор остается спорным вопросом. В западных странах большинство хирургов предпочитают формировать превентивную двустольную илеостому [22, 34], в то время как в России и странах СНГ традиционно склоняются в пользу двустольной трансверзостомы [1, 3].

До середины 80-х годов прошлого столетия двустольная колостома (преимущественно трансверзостомы) была практически единственным вариантом превентивной кишечной стомы при операциях, сопровождавшихся созданием колоректального анастомоза [24]. Это было связано со сложным уходом за двустольной плоской илеостомой. Появление в 1971 г. методики формирования «высокой» по отношению к уровню кожи передней брюшной стенки двустольной илеостомы [9, 35] позволило уменьшить вероятность контакта кишечного содержимого с парастомаль-

ной кожей, что значительно упростило уход за тонкокишечной стомой. Кроме того, благодаря использованию удерживающей палочки или созданию перемины ткани под выведенной петлей («удерживающий мостик») [30] значительно уменьшилась частота выпадений и ретракции двустольной илеостомы. Это послужило основанием для того, чтобы в 80-х годах стали появляться первые сообщения об исследованиях, демонстрирующих равенство между превентивными двустольными илеостомой и колостомой.

В 1987 г. было опубликовано сообщение об одном из первых рандомизированных клинических исследований с участием 61 пациента [24], в котором проводили сравнение петлевых илеостомы и колостомы, установленных во время операции с формированием колоректального анастомоза. Авторы продемонстрировали отсутствие достоверных различий между двумя видами превентивной кишечной стомы по удобству для пациентов, «легкости» формирования с точки зрения хирурга и частоте развития осложнений после реконструктивной операции, пролапса, ретракции и кожных реакций. Тем не менее впервые, основываясь на данных доказательной медицины о равенстве двух видов превентивных кишечных стом, авторы данного исследования все же рекомендуют петлевую илеостому в качестве альтернативы двустольной колостоме, так как, по субъективному мнению хирургов, этот вид стомы «легче» формировать и заживление линии шва тонкокишечного анастомоза происходит быстрее и лучше, чем толстокишечного.

За прошедшие 30 лет в зарубежной печати было опубликовано всего пять рандомизированных клинических исследований, в которых проводили сравнение превентивных двустольных илеостомы и колостомы: в трех из них продемонстрированы преимущества петлевой илеостомы [13, 24, 37], в двух — петлевой колостомы [17, 27]. Эти исследования позднее были включены в Кохрановский мета-анализ [20], в котором из-за значительной гетерогенности исходных исследований не удалось продемонстрировать достоверных преимуществ одного вида превентивной кишечной стомы над другим. Единственным выявленным различием было более частое развитие пролапса у пациентов с двустольной колостомой, на основании чего авторы мета-анализа рекомендуют петлевую илеостому в качестве метода формирования превентивной стомы.

Однако следует обратить внимание на следующие особенности этих рандомизированных исследований. Во-первых, набор и оценку пациентов в них проводили в период с 1982 г. [24, 37] по 2000 г. [27]. В течение последних двух десятилетий были описаны различные модификации формирования и закрытия кишечных стом, усовершенствованы средства ухода за стомами,

а также разработаны алгоритмы профилактики специфических осложнений [7, 34]. Тем не менее с 2002 г. не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования, в котором была бы проведена сравнительная оценка превентивных илео- и колостом в условиях современного состояния хирургии, медицинской техники и здравоохранения в целом. Во-вторых, число пациентов в группах сравнения в каждом из перечисленных выше исследований составляло от 23 [37] до 42 [27], а общее число пациентов во всех пяти исследованиях — всего 334. В связи с этим одним из выводов Кохрановского мета-анализа является **необходимость проведения крупномасштабных рандомизированных клинических исследований**, в которых была бы проведена оценка достоинств и недостатков превентивных двустольных колостом и илеостом и определен оптимальный вид петлевой кишечной стомы при формировании колоректального и колоанального анастомоза у различных групп пациентов.

Тем не менее в большинстве руководств по лечению колоректального рака, опубликованных в Европе и США, в качестве способа выключения зоны анастомоза из пассажа кишечного содержимого рекомендуют формировать двустольную илеостому [25, 31, 34], при том что количество ранних и отдаленных осложнений при формировании превентивных илеостом и колостом сопоставимо, различается лишь их профиль [22]: отказ от рутинного формирования превентивной двустольной колостомы в пользу илеостомы объясняют более простой техникой и меньшей длительностью ее формирования. Кроме того, отмечено, что у пациентов с илеостомами реже возникает такое тяжелое осложнение, как сепсис (2,3 и 15,9% соответственно) [16, 31], и реже развиваются парастомальные грыжи и послеоперационные грыжи после закрытия стомы [13, 25, 32].

В то же время при формировании илеостомы чаще развивается дерматит, возникает необходимость в частой смене калоприемника и соблюдении специальной диеты для регулирования консистенции кала, что оказывает негативное влияние на качество жизни таких пациентов [18]. При анализе субъективной оценки пациентами степени социальной дезадаптации после превентивного стомирования выявлено преобладание ее более тяжелой степени у пациентов с илеостомой [8].

В России до сих пор нет единой точки зрения по данному вопросу, так как выбор между превентивными илео- и колостомой во многом обусловлен традициями, принятыми в клинике, или предпочтениями хирурга [1, 3, 6]. В наиболее крупном отечественном исследовании, проведенном в 2007 г., установлено, что формирование илеостом с превентивной целью сопровождается такими осложнениями, как перистомальный дерматит (3,2%) и длительный (более 5 дней) парез

желудочно-кишечного тракта (5,5%), которые не наблюдались у больных с колостомами, а у пациентов с двустольными колостомами были отмечены такие осложнения, как параколостомическая грыжа (1,2%) и пролапс кишки через колостому (4,6%) [11]. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что при выборе метода выключения анастомоза из пассажа кишечного содержимого предпочтение следует отдавать превентивной колостоме. Необходимо подчеркнуть, что исследование носило нерандомизированный характер.

В зарубежных рандомизированных исследованиях, в которых проводили сравнение превентивных илео- и колостом при операциях на прямой кишке, выводы постепенно менялись. В более ранних исследованиях демонстрируется преимущество превентивных колостом [17, 27], что объясняется частым развитием дегидратации у пациентов с илеостомой, необходимостью часто выполнять реконструктивные операции из общего доступа (вследствие выраженного спаечного процесса) [17]. В рандомизированных исследованиях, выполненных в 80-х годах XX в., не установлено значительных различий при использовании превентивных илео- или колостом. Так, в исследовании, проведенном G.A. Khoury и соавт. [23], не выявлено различий в длительности госпитализации и продолжительности операции. Частота развития осложнений различного характера в обеих группах также была сопоставима. Более современные рандомизированные исследования демонстрируют преимущества петлевой илеостомы из-за более низкой частоты возникновения воспаления в области раны вокруг стомы и меньшего количества послеоперационных койко-дней после закрытия стомы [13].

Выводы, основанные на результатах крупных нерандомизированных исследований, часто противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном во Франции, декларируется преимущественное использование илеостомы, что объясняется низкой частотой возникновения осложнений как при ее формировании (35 и 19% соответственно; $p=0,02$), так и после закрытия (34 и 12%; $p=0,004$) [31]. Однако в исследовании, выполненном Y. Klink и соавт. [24], отмечено более частое развитие дерматита (0 и 15%; $p<0,001$), почечной недостаточности (1 и 10%; $p<0,005$), гипокалиемии (1 и 16%; $p<0,001$) и гипокальциемии (5 и 28%; $p<0,001$) при использовании протективной илеостомы, но нагноение послеоперационной раны (после закрытия стомы) чаще наблюдалось при колостомии (8 и 27%; $p<0,001$).

Y. Sakai и соавт. [32], основываясь на результатах ретроспективного сравнительного case-matched-исследования, пришли к заключению, что оба вида превентивных стом эквивалентны с точки зрения частоты развития ранних после-

перационных осложнений. Схожие данные получены и в российских обсервационных исследованиях при сравнении частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений после наложения превентивных петлевых илео- и коло-стом. Однако авторы отмечают различный характер осложнений [1, 6].

В 2015 г. H.Z. Geng и соавт. [15] провели мета-анализ пяти исследований (два рандомизированных, одно проспективное нерандомизированное и два ретроспективных), соответствовавших стандартам для включения в работу такого рода. В этом мета-анализе проанализированы результаты лечения 1025 пациентов (652 с илеостомой и 373 с колостомой). В целом у пациентов с илеостомой осложнения возникали реже, чем у пациентов с колостомой ($p < 0,0001$). После этапа формирования такие осложнения, как сепсис, пролапс стомы, парастомальная грыжа, также реже наблюдались у пациентов с превентивной илеостомой, как и нагноение раны и образование послеоперационных грыж после закрытия стомы, однако с точки зрения общих осложнений между двумя группами не было различий [16]. Данные, полученные в этом мета-анализе, взяты за основу при выработке клинических рекомендаций практически во всех странах мира.

В другом мета-анализе, в который были включены пять рандомизированных и семь обсервационных исследований (всего 1529 пациентов, из них 894 с илеостомой, 635 с колостомой), установлены одинаковая частота возникновения при выведении стомы таких осложнений, как некроз, кровотечение из стомы, стеноз стомы, ретракция, образование парастомальных грыж, но более частое развитие пролапса и сепсиса в группе больных с колостомой. При оценке функционирования стом отмечено более частое развитие дерматита в группе больных с колостомой, при совокупной оценке частоты возникновения общих осложнений (раневой инфекции и дегидратации — после стомирования) значительных различий не выявлено. Однако при отдельном анализе такого осложнения, как дегидратация, установлено значительно более частое его развитие в группе с илеостомой [OR4.61; 95% CI 1.15–18.53] [31].

Развитие дегидратации — одно из самых тяжелых последствий формирования илеостомы, в редких случаях она возникает при формировании стомы на петле нисходящей кишки [34]. Объем выделений из илеостомы колеблется в широком диапазоне (300–1100 мл/сут) и составляет в среднем 500 мл/сут, тогда как при колостоме количество выделений равно 50–650 мл/сут [37]. При объеме выделений из илеостомы более 1200 мл/сут вероятны развитие дегидратации и нарушение электролитного баланса [34]. Дополнительными факторами, способствующими увеличению количества отделяемого по

илеостоме с возможным развитием обезвоживания, являются пожилой возраст и гипертоническая болезнь [11]. При значительном объеме отделяемого, который иногда может превышать 2000 мл/сут, дегидратация развивается у 50% больных и приводит к развитию почечной недостаточности [10].

Обезвоживание и опасность поражения почек служат причиной повторных госпитализаций пациентов с илеостомой, при этом частота госпитализаций достаточно высока и, по разным данным, колеблется от 9,2 до 43,1% [23, 28, 31].

В качестве факторов риска повторной госпитализации пациентов со стомой выделяют низкую резекцию прямой кишки, молодой или, наоборот, старческий возраст, большое количество сопутствующих заболеваний, значительную длительность оперативного вмешательства, анемию [14, 21].

Наиболее частая причина повторного обращения больных в стационар — непроходимость кишечника, чаще динамическая, связанная с электролитными нарушениями, при этом средняя продолжительность пребывания пациента в стационаре составляет 4 дня и более.

В большинстве развитых стран Европы, а также в США функционируют специализированные центры оказания помощи пациентам со стомой, где проводят контроль лабораторных показателей и коррекцию электролитных нарушений. При необходимости возможно оказание помощи на дому. В США разработана программа лицензирования медсестер, занимающихся пациентами с ранами или стомой (WOCN-Nurses); в Интернете созданы группы поддержки пациентов со стомами [34]. На этом фоне вероятность развития дегидратации у больных с илеостомой может быть меньше или не регистрироваться совсем.

В России отсутствует подобного рода система ежедневного наблюдения за выписанными пациентами и их лечения медицинским персоналом, прошедшим специальную подготовку [2], поэтому в случае развития электролитных нарушений пациенты вынуждены обращаться в стационар, что приводит к значительным дополнительным затратам на лечение. В США затраты, связанные с повторными госпитализациями больных после колоректальных операций, за 2011 г. оценивают в 9000 дол. за случай, что составляет около 300 млн дол. за год [36].

Несмотря на относительное равенство илеостомы и превентивной колостомы с точки зрения частоты развития большинства осложнений или некоторое преимущество илеостомы, по частоте повторных госпитализаций из-за дегидратации формирование стомы на ободочной кишке может иметь существенные преимущества в качестве метода протекции низкого колоректального анастомоза.

Суммируя изложенное выше, можно сделать заключение, что вопрос о выборе превентивной стомы для протекции низких колоректальных анастомозов не решен, поэтому целью настоящего проспективного рандомизированного исследования стало определение оптимального вида превентивной кишечной стомы при формировании колоректального или колоанального анастомоза.

Методы / дизайн исследования (см. рис.)

Обзор протокола

Исследование рандомизированное, мультицентровое, проспективное.

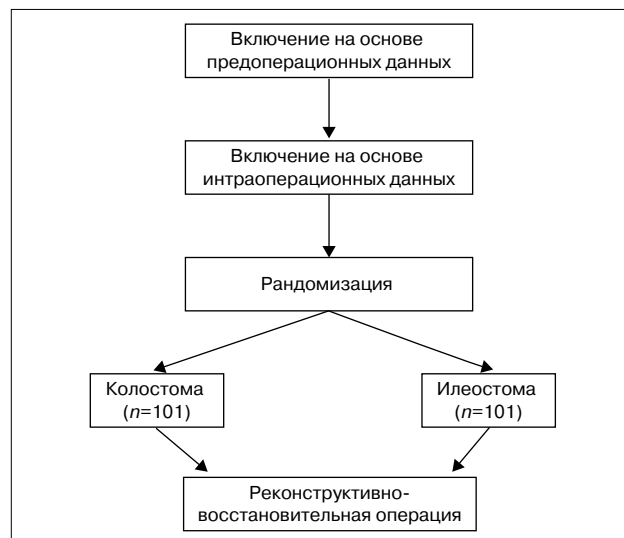
Гипотеза исследования: в сравнении с петлевой колостомой петлевая илеостома, формируемая в качестве защиты колоректального и колоанального анастомоза, характеризуется более высокой частотой повторных госпитализаций больных из-за дегидратации.

В исследовании соблюдены все этические нормы. Данный протокол зарегистрирован и одобрен локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в рамках диссертационной работы (выписка из протокола № 01–14 от 22/01/2014 года), а также одобрен локальным комитетом по этике для проведения инициативной научно-инициативной работы на кафедре колопроктологии и эндоскопической хирургии ИПО УКБ № 2 (выписка из протокола № 06–14 от 14/05/2014 года).

Конфликт интересов. При подготовке, проведении исследования и написании протокола у авторов не было конфликтов интересов.

Объем выборки и анализ мощности исследования

Согласно результатам ранее опубликованных исследований, минимальная частота развития клинически значимой дегидратации в послеоперационном периоде у пациентов, у которых сформирована превентивная петлевая илеостома, составляет 9,2%, в то время как у пациентов, у которых имеется петлевая колостома, осложнения такого рода



Дизайн исследования

The study design

не наблюдаются. При использовании для анализа данных критериев Фишера и χ^2 с целью достижения мощности исследования 80% при допущенной ошибке 1-го порядка 0,05 предполагаемый объем выборки должен составлять 202 человека, по 101 в каждой группе, если число выбывших из исследования не будет превышать 5%.

Критерии отбора обследуемых

В исследование включают всех пациентов, последовательно поступающих в центры-участники для планового хирургического лечения по поводу рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки в соответствии с критериями включения. Подробные данные о критериях включения и исключения представлены в таблице.

Оценка эффективности будет проведена в течение 12 мес после оперативного вмешательства.

Все пациенты обследованы в соответствии со стандартами дооперационного обследования больных раком прямой кишки. Будет проведена оценка антропометрических параметров, индекса массы тела. Особое внимание будут уделять оценке лабораторных показателей, а именно показателям общего анализа крови, биохимического ана-

Критерии включения пациентов в исследование и исключения из него

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие подтвержденного рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки Возраст 18 лет и более ASA ≤ 3 Отсутствие ранее выполненных операций, сопровождавшихся формированием кишечной стомы Выполнение ТМЭ	Пациенты, «потерянные» для дальнейшего наблюдения Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании Невозможность формирования стомы

лиза (общий белок, альбумин), показателям электролитов (N, Na) до, во время, на 3-и и 7-е сутки после операции. До операции каждому пациенту предложат заполнить Опросник оценки качества жизни пациента SF-36. Будет оцениваться шкала анестезиологических рисков (ASA). На дооперационном этапе всем пациентам выполнялась разметка будущей стомы.

Способ рандомизации

Рандомизацию осуществляют кластерным методом с помощью программы «Random Allocation Software». Созданы блоки, пронумерованные от 1 до 202, куда включены две группы пациентов: пациентам первой группы будет сформирована двустольная колостома, второй — двустольная илеостома. Вероятность попадания пациента в ту или иную группу составит 50%. Число пациентов в обеих группах одинаковое (101/101).

Важный этап — **окончательная оценка критериев включения и последующая рандомизация пациента в ту или иную группу (колостома/илеостома), которые проводит хирург сразу после формирования анастомоза и принятия решения о необходимости формирования превентивной стомы.** Такого рода подход впервые приведет к повышению чистоты исследования, особенно при определении достоверных факторов, оказывающих влияние на возможность формирования превентивной стомы того или иного вида. Данные о пациенте заносят в карту пациента.

Хирургическая методика

Все пациенты получают хирургическое лечение в соответствии со стандартами лечения рака средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки, при этом будет выполнено оперативное вмешательство одного вида: низкая передняя или брюшно-анальная резекция прямой кишки.

Особенности операции: выделение прямой кишки в пределах собственной фасции до уровня «кишечной шеи» — *тотальная мезоректумэктомия* (ТМЭ), выполнение парааортальной лимфаденэктомии, пересечение нижней брыжеечной артерии дистальнее места отхождения левой ободочной артерии или у места отхождения от аорты с последующей мобилизацией селезеночного изгиба ободочной кишки, формирование как аппаратного колоректального анастомоза, так и ручного колоанального анастомоза.

Показанием к формированию превентивной кишечной стомы является протекция низкого колоректального или колоанального анастомоза после выполнения ТМЭ.

Техника формирования петлевой трансверзостомы

В заранее намеченном месте делают круговой разрез с захватом подкожно-жировой клетчат-

ки до уровня апоневроза прямой мышцы живота. Отверстие брюшной стенки должно свободно пропускать два пальца хирурга (3 см) для предотвращения последующего ущемления колостомы. Кишку вытягивают за держалку и фиксируют к коже с помощью фиксирующей палочки, а также 6—8 отдельными кожно-серозно-мышечными швами. Кишку пересекают в продольном направлении после ушивания лапаротомной раны. Калоприемник наклеивают по окончании операции.

Техника формирования петлевой илеостомы по Торнболлу

Для формирования петлевой илеостомы выбирают петлю тонкой кишки на расстоянии 20—30 см от илеоцекального угла. Необходимым условием является возможность выведения ее над уровнем кожи на 3—4 см. Илеостомический канал в передней брюшной стенке формируют как при трансверзостомии. Кишку пересекают на 80% окружности в области отводящего колена. Проксимальную культю выворачивают, формируя столбик, и фиксируют узловыми кожно-серозно-мышечными швами к большей полуокружности кожной раны.

Регистрируемые данные

Во время операции будут оценены такие параметры, как объем радикальной операции, качество подготовки кишечника к операции, уровень и способ формирования кишечного анастомоза, сшивающий аппарат, используемый для формирования кишечного анастомоза, технические сложности при его формировании, уровень пересечения нижней брыжеечной артерии, толщина слоя подкожно-жировой клетчатки в месте предстоящего формирования кишечной стомы (в сантиметрах), диаметр отверстия, выбранного для формирования стомы, диаметр кишки (в сантиметрах) и способ фиксации стомы к передней брюшной стенке (удерживающая палочка, силиконовая трубка и т.д.)

По окончании операции будет зафиксирована длительность формирования выбранной кишечной стомы.

В послеоперационном периоде будут зарегистрированы все изменения, возникшие как со стороны сформированной стомы, так и со стороны межкишечного анастомоза. Также будут зарегистрированы изменения общего соматического статуса. Данные вносят в индивидуальную карту пациента № 1 (первый этап—формирование стомы).

Послеоперационный период

Активизация и первый прием жидкости и пищи осуществляется вечером в 1-е сутки после операции.

В раннем послеоперационном периоде будут оценены такие параметры, как появление перистальтики, время отхождения газов и кала по стоме, диаметр стомы (в сантиметрах) в 1-е, на 5-е и 10-е сутки, ранние осложнения после формирования стомы, функция кишечной стомы и характер отделяемого за сутки, а также будет осуществлен контроль электролитного и белкового состава крови на 3-и, 5-е и 7-е сутки. Всем пациентам будет проведена инфузионная терапия из расчета 20–30 мл/кг. В 1-е сутки после операции будет проведена только внутривенная коррекция дегидратации. Начиная со 2-х суток, пациенты будут получать половину объема жидкости путем внутривенного введения, а другую половину принимать внутрь из того же расчета. С 3-х суток пациент будет принимать жидкость полностью внутрь. При необходимости будет проведена симптоматическая коррекция состояния. Параллельно с общим физическим состоянием будут оценивать качество жизни больных с превентивной илеостомой и трансверзостомой. Для этого будет использована шкала оценки социальной дезадаптации пациентов, предложенная A.W. Gooszen и соавт. [17], спустя 3 нед после операции. Фиксирующая стому палочка должна быть удалена через 8–10 сут.

Пациентам с двустольной илеостомой будет рекомендовано, начиная с 3-х суток после операции, провести 5-дневный профилактический курс коррекции дегидратации препаратом «Регидрон» в дозе 10 мл/кг (содержимое одного пакетика предварительно растворяют в 1000 мл кипяченой воды согласно инструкции по применению).

Техника закрытия кишечных стом

Закрытие двустольной колостомы. Выполняют закрытие в $\frac{3}{4}$ по А.В. Мельникову с оставлением задней стенки и формированием двухрядного межкишечного анастомоза. В том случае, если сохранить заднюю стенку невозможно, производят резекцию участка кишки, несущего стому, с формированием двухрядного трансверзо-трансверзоанастомоза по типу конец в конец или бок в бок.

Закрытие двустольной илеостомы выполняют по такому же принципу, что и закрытие петлевой колостомы, за исключением формирования анастомоза. Производят резекцию кишки, несущей стому, и формирование ручного анастомоза по типу бок в бок (внутренний ряд непрерывный с помощью PDS3-0, наружный ряд узловый с использованием Vicril 3-0).

Конечные точки

Первичная конечная точка: повторная госпитализация пациента в стационар из-за развития электролитных нарушений, не поддающихся коррекции в амбулаторных условиях.

Вторичные конечные точки:

- частота и характеристика ранних осложнений первичной операции;
- частота и характеристика поздних осложнений первичной операции;
- качество жизни пациентов с кишечной стомой;
- продолжительность жизни пациентов со стомой;
- частота и характеристика ранних осложнений операции закрытия стомы;
- частота и характеристика поздних осложнений операции закрытия стомы.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводят с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Для оценки величины выборки пациентов применяют метод Power Analysis и критерий χ^2 , для оценки возможных факторов риска и анализа дегидратации — критерий χ^2 . Значения $p < 0,05$ считают статистически значимыми. С целью выявления независимых факторов риска проводят логистический регрессионный анализ при интервале достоверности 95%.

Заключение

С увеличением возможностей современной медицины расширяются показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций при раке прямой кишки различных стадий. В ранее проведенных обсервационных и рандомизированных исследованиях получены разноречивые данные о количестве и тяжести осложнений, связанных с формированием превентивных стом, отражающие результаты лечения пациентов с раком прямой кишки в рамках западной модели системы здравоохранения. На сегодняшний день нет крупных российских рандомизированных исследований, в которых была бы проведена оценка частоты развития дегидратации при наложении превентивных илео- и колостом. Современное исследование позволит установить частоту развития ранних и поздних послеоперационных осложнений и связанных с ними повторных госпитализаций пациентов в условиях российских реалий, а также определить показания и противопоказания к применению того или иного способа протекции «низкого» колоректального анастомоза с наименьшим риском для пациента.

Исследование является проспективным рандомизированным мультицентровым и позволит подтвердить или опровергнуть предположение о том, что формирование илеостомы обуславливает более высокую частоту повторных госпитализаций из-за дегидратации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Список литературы / References

1. Воробьев Г.И., Севастьянов С.И., Чернышев С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(2): 69-74. [Vorobyev G.I., Sevastyanov S.I., Chernyshev S.V. The choice of optimal preventive intestinal stoma type. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(2): 69-74].
2. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Суханов В.Г., Варданян Л.Х., Калашикова И.А., Оршанский Р.Н. Вопросы организации службы реабилитации стомированных пациентов. Колопроктология 2005; 2:46-52. [Vorobyev G.I., Tsarkov P.V., Sukhanov V.G., Vardanyan L.Kh., Kalashnikova I.A., Orshansky R.N. Issues of rehabilitation service organization for stoma patients. Koloproktologiya 2005; 2:46-52].
3. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Хирургия кишечных стом 2002. 55 р. [Vorobyev G.I., Tsarkov P.V. Surgery of intestinal stomas of 2002. 55 p.].
4. Ем А.Е. Превентивные кишечные стомы при сфинктерсохраняющих операциях по поводу рака прямой кишки: Автореф. канд. мед. наук. СПб; 2008. [Yem A.Ye. Preventive intestinal stomas at sphincter-preserving surgery for rectal cancer: MD degree thesis Author's abstract SPb; 2008].
5. Каприн А.Д., Петров Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.; 2016. [Kaprin A.D., Petrov G.V. The state of oncological aid to Russian population in 2015. M.; 2016].
6. Половинкин В.В., Порханов В.А., Царьков П.В., Тулина И.А., Волков А.В., Халафян А.А. Ранние осложнения после операций по поводу средне- и нижнеампулярного рака: тотальная мезоректумэктомия или «слепое» выделение прямой кишки? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; 11:26-33. [Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Tsarkov P.V., Tulina I.A., Volkov A.V., Khalafyan A.A. Early postoperative morbidity for middle and low ampullary cancer: total mesorectumectomy or «blind» rectum separation? Khirurgiya. zhurnal N.I. Pirogova. 2014; 11:26-33].
7. Суханов В.Г. Социальная реабилитация стомированных инвалидов: зарубежные практики. Социальная политика и социология 2015; 14(1): 6-7. [Sukhanov V.G. Social rehabilitation of stoma debilitated patients: foreign practice. Sotsialnaya politika i sotsiologiya 2015; 14(1):6-7].
8. Alexander-Williams J. Loop ileostomy and colostomy for faecal diversion. Ann R Coll Surg Engl 1974; 54(3):141-8.
9. Bax T.W., McNevin M.S. The value of diverting loop ileostomy on the high-risk colon and rectal anastomosis. Am J Surg 2007; 193(5):585-7; discussion 587-8.
10. Chun L.J. et al. Defunctioning loop ileostomy for pelvic anastomoses: predictors of morbidity and nonclosure. Dis Colon Rectum 2012; 55(2):167-74.
11. Den Dulk M. et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. Br J Surg 2009; 96(9):1066-75.
12. Edwards D.P. et al. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. Br J Surg 2001; 88(3):360-3.
13. Faiz O. et al. Hospital stay amongst patients undergoing major elective colorectal surgery: predicting prolonged stay and readmissions in NHS hospitals. Colorectal Dis 2011; 13(7):816-22.
14. Gastinger I. et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. Br J Surg 2005; 92(9):1137-42.
15. Geng H.Z. et al. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 2015; 97(7):494-501.
16. Gooszen A.W. et al. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and loop colostomy. Br J Surg 1998; 85(1):76-9.
17. Gooszen A.W. et al. Quality of life with a temporary stoma: ileostomy vs. colostomy. Dis Colon Rectum 2000; 43(5):650-5.
18. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. World J Surg Oncol 2015; 13:9.
19. Guenaga K.F. et al. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. Cochrane Database Syst Rev 2007(1):CD004647.
20. Guinier D. et al. Risk factors of unplanned readmission after colorectal surgery: a prospective, multicenter study. Dis Colon Rectum 2007; 50(9):1316-23.
21. Hendren S. et al. Clinical practice guidelines for ostomy surgery. Dis Colon Rectum 2015; 58(4):375-87.
22. Keller D.S. et al. Identifying causes for high readmission rates after stoma reversal. Surg Endosc 2014; 28(4):1263-8.
23. Khoury G.A. et al. Colostomy or ileostomy after colorectal anastomosis?: a randomised trial. Ann R Coll Surg Engl 1987; 69(1):5-7.
24. Klink C.D. et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? Int J Colorectal Dis 2011; 26(4):431-6.
25. Law W.L. et al. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. J Gastrointest Surg 2007; 11(1):8-15.
26. Law W.L., Chu K.W., Choi H.K. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. Br J Surg 2002; 89(6):704-8.
27. Messaris E. et al., Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. Dis Colon Rectum 2012; 55(2):175-80.
28. Ptak H. et al. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. Br J Surg 2007; 94(12):1548-54.
29. Raimes S.A., Mathew V.V., Devlin H.B. Temporary loop ileostomy. J R Soc Med 1984; 77(9):738-41.
30. Rondelli F. et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2009; 24(5): 479-88.
31. Rullier E. et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. World J Surg 2001; 25(3): 274-7; discussion 277-8.
32. Sakai Y. et al. Temporary transverse colostomy vs loop ileostomy in diversion: a case-matched study. Arch Surg 2001; 136(3):338-42.
33. Steel R.S. et al. The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. 2016.
34. Turnbull R.B., Jr., Hawk W.A., Weakley F.L. Surgical treatment of toxic megacolon. Ileostomy and colostomy to prepare patients for colectomy. Am J Surg 1971; 122(3):325-31.
35. Wick E.C. et al. Readmission rates and cost following colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2011; 54(12):1475-9.
36. Williams N.S. et al. De-functioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy. Br J Surg 1986; 73(7):566-70.

Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности

Ю.Б. Успенская¹, А.А. Шептулин²

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Москва, Российская Федерация

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

Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of gallstone disease at pregnancy

Yu.B. Uspenskaya¹, A.A. Sheptulin²

¹ The State Education Institution of Higher Professional Training the First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of obstetrics and gynecology #1, 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, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Moscow, the Russian Federation

Цель работы. Осветить современные представления о патогенезе желчнокаменной болезни (ЖКБ) у беременных и обсудить современные подходы к ее диагностике и лечению.

Основные положения. Риск развития билиарного сладжа и холестериновых камней при беременности значительно возрастает, что обусловлено главным образом повышением уровня эстрогенов и прогестерона, приводящим к увеличению выработки холестерина, снижению сократительной функции желчного пузыря и, как следствие, к росту литогенности желчи. Клиническая картина ЖКБ у беременных не отличается от таковой у небеременных женщин. Основное место в диагностике холелитиаза при беременности занимает трансабдоминальное

The aim of review. To highlight the modern concept of the gallstone disease (GSD) pathogenesis at pregnancy and to discuss modern diagnostic and treatment approaches.

Summary. The risk of biliary sludge and cholesterol gallstones at pregnancy is significantly increased that is caused mainly due to elevation of estrogen and progesterone level leading to increased cholesterol synthesis, decreased gallbladder contractility and, as a result, to increased lithogenicity of bile. Clinical presentation of GSD at pregnant patients is similar to that at nonpregnant women. Transabdominal ultrasound investigation play the major role in diagnosis of cholelithiasis at pregnancy. For treatment of symptomatic GSD forms in this the period active surgical approach is becoming

Успенская Юлия Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 119991, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1

Uspenskaya Yulia B. — MD, lecturer, chair of obstetrics and gynecology #1, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: jusp@mail.ru; 119991, Moscow, Yelanskogo St., 2, bld. 1

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, 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. 1, bld 1

Поступила: 08.01.17 / Received: 08.01.17

ультразвуковое исследование. В лечении клинически манифестных форм ЖКБ в этот период все большее место занимает активная хирургическая тактика. Методом выбора служит лапароскопическая холецистэктомия, а оптимальными сроками для ее проведения — второй триместр беременности. Для профилактики и лечения билиарного сладжа у беременных возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение. Повышенный риск возникновения ЖКБ у беременных требует дальнейшего изучения особенностей ведения таких больных, поиска более совершенных методов ее лечения и профилактики.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, беременность, диагностика, лечение.

more and more common. Laparoscopic cholecystectomy is a method of choice, and the optimal term for its implementation is the second trimester of pregnancy. Prevention and treatment of biliary sludge in pregnancy may be carried out by ursodeoxycholic acid.

Conclusion. Increased risk of cholelithiasis at pregnant women requires further improvement of management approach and search for better methods for treatment and prophylaxis

Key words: gallstone disease, pregnancy, diagnosis, treatment.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):111-6. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-111-6

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A. Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of gallstone disease at pregnancy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):111-6.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-111-6

Одним из актуальных и недостаточно изученных разделов проблемы *жёлчнокаменной болезни* (ЖКБ) являются патогенетические и клинические аспекты этого заболевания у беременных. О их важности свидетельствует тот факт, что холецистэктомия, проводимая по поводу ЖКБ, оказывается второй по частоте операцией (после аппендэктомии), выполняемой во время беременности не по акушерским показаниям [1]. На фоне постоянного совершенствования инструментальных методов диагностики и лечения (в первую очередь, эндоскопических) в последние десятилетия изменилась тактика ведения таких пациенток. В прошлом году были опубликованы рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver [EASL]), в которых был выделен специальный раздел, где помимо уровня доказательности (высокий, умеренный, низкий, очень низкий) и степени рекомендаций (сильная, умеренная, слабая) были рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению ЖКБ у беременных [2]. Обсуждение вопросов патогенеза, клиники, диагностики и тактики лечения ЖКБ в период беременности послужило основной целью данной работы.

Эпидемиология

Частота образования билиарного сладжа (начальной — предкаменной — стадии ЖКБ) и холестериновых камней во время беременности существенно возрастает (особенно в ее третьем триместре) и достигает соответственно 30 и 12%, а 1–3% женщин в течение первого года после родов вынуждены подвергаться холецистэк-

мии в связи с клиническими проявлениями ЖКБ или ее осложнениями. Примерно в 60% случаев билиарный сладж спонтанно растворяется после родов. Повторные беременности повышают риск развития холелитиаза [3].

Патогенез

Как известно, наиболее часто (более чем в 80%) при ЖКБ обнаруживаются холестериновые конкременты [4]. В основе сложного многоэтапного патогенеза формирования холестериновых камней лежат процессы, приводящие к перенасыщению желчи *холестерином* (ХС) и нарушению ее коллоидных свойств. Растворимость ХС обеспечивается сбалансированным содержанием в желчи желчных кислот, фосфолипидов и лецитина. Нарушение соотношения ХС и солюбилизирующих компонентов желчи может приводить к кристаллизации и преципитации ХС с дальнейшим формированием конкрементов. Изменению биохимического состава желчи способствуют и нарушение сократительной функции желчного пузыря.

Во время беременности, начиная с ранних ее сроков, происходит линейное повышение уровня эстрогенов и прогестерона, достигающее максимума в третьем триместре. Эстрогены увеличивают содержание холестерина в желчи и нарушают моторику желчного пузыря, в результате чего возрастает литогенность желчи. Кроме того, эстрогены вызывают снижение синтеза хенодесоксихолевой кислоты, что ведет к преципитации холестерина в виде кристаллов.

Прогестерон, приводя к релаксации гладкой мускулатуры, также способствует снижению сократительной функции желчного пузыря, вызы-

вая замедление его опорожнения. Ультразвуковое исследование, выполненное в режиме реального времени, показало, что уже на ранних сроках беременности отмечается увеличение натощачного и остаточного объема желчного пузыря на 30% [5]. Неполное опорожнение последнего ведет к формированию билиарного сладжа. После родов объем желчного пузыря быстро возвращается к норме [3].

К другим факторам риска образования желчных камней при беременности относится изменение характера питания с повышенным содержанием холестерина и углеводов [6]. Высокая калорийность пищевого рациона беременных приводит к прибавке в весе, увеличению массы жировой ткани и возникновению инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, способствует увеличению насыщения желчи холестерином и расстройству моторики желчного пузыря, стимулированной холецистокинином. Дополнительную роль могут играть нарушения состава кишечной микрофлоры, изменяющие метаболизм желчных кислот и уменьшающие их общий пул [3]. В одной из работ было, правда, продемонстрировано, что частота образования билиарного сладжа и конкрементов в желчном пузыре не зависит от содержания жиров и белков в рационе беременных женщин [7].

Определенное место среди факторов риска развития ЖКБ при беременности традиционно отводилось снижению физической активности. Вместе с тем в одной из недавних публикаций было отмечено, что увеличение физической активности во время беременности не снижает частоту образования билиарного сладжа и камней в желчном пузыре и не приводит к улучшению метаболических показателей (уровня глюкозы, липидов, инсулина, лептина, адипонектина), а также повышению чувствительности к инсулину [8].

Клиника и диагностика

Многие беременные с ЖКБ никаких жалоб не предъявляют, и эта форма заболевания расценивается как камненосительство. В таких ситуациях билиарный сладж и конкременты в желчном пузыре обнаруживаются случайно, например при исследовании, выполненном по другим показаниям. Установлено, что если ЖКБ существовала у женщин до беременности и протекала бессимптомно, то при беременности это течение становится клинически манифестным в 45% случаев [9].

Характерным симптомом ЖКБ служат приступы **желчной колики**, клиническая картина которой у беременных не отличается от таковой у небеременных [10] и включает в себя сильные боли продолжительностью от 15 минут до 5 часов, локализующиеся в эпигастриальной области и правом подреберье, иррадиирующие в правое плечо и межлопаточное пространство, возникаю-

щие чаще вечером или ночью и требующие применения лекарственных препаратов. Развитие приступов желчной колики при беременности чаще всего бывает обусловлено наличием конкрементов в желчном пузыре, а не сладжа [11].

Другие жалобы (тошнота, вздутие живота, нарушения стула и т.д.) также встречаются при ЖКБ у беременных, но они не являются патогномоничными и, кроме того могут быть проявлением раннего токсикоза. Было многократно показано (в том числе при ЖКБ у беременных), что холецистэктомия, выполненная при отсутствии типичных приступов желчной колики, а только при наличии неспецифических диспепсических симптомов, может не приводить к их исчезновению [3, 12].

«Золотым стандартом» в диагностике ЖКБ у беременных служит трансабдоминальное *ультразвуковое исследование* (УЗИ), способное с высокой чувствительностью (95%) обнаружить конкременты диаметром 2 мм [3, 11, 13].

Острый холецистит сравнительно редко осложняет течение ЖКБ у беременных (1/1000–1/10 000 случаев беременности) и возникает в результате вклинивания камня в область шейки желчного пузыря. Клиническая картина острого холецистита не отличается от таковой у небеременных женщин. Подозрение на его развитие возникает при присоединении к приступу желчной колики, озноба и лихорадки, выявлении напряжения мышц брюшной стенки в области правого подреберья и болезненности при пальпации в этой зоне, усиливающейся на вдохе (симптом Мэрфи), лейкоцитоза. Во время УЗИ при этом обнаруживают утолщение и разрыхленность стенки желчного пузыря [14].

Еще одним возможным осложнением ЖКБ у беременных служит **острый билиарный панкреатит**, который возникает с частотой 3/10 000 случаев беременности [15] и обуславливается отхождением камня через общий желчный проток. У половины больных эпизоды острого панкреатита на фоне ЖКБ отмечались еще до беременности. При этом если холецистэктомия по поводу билиарного панкреатита проводилась до беременности, риск его рецидивов во время беременности снижался с 76 до 5% [16]. Клинически острый билиарный панкреатит у беременных проявляется присоединением болей в левом подреберье или опоясывающих болей в верхней половине живота, тошноты и рвоты, повышением уровня амилазы в крови и моче [17]. Иногда возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с ранним токсикозом беременности [15].

Методом выбора в процессе распознавания острого билиарного панкреатита является трансабдоминальное УЗИ, позволяющее обнаружить увеличение поджелудочной железы и изменение ее эхоструктуры. При подозрении на наличие камня в общем желчном протоке применяются эндоско-

нография или *магнитно-резонансная холангиопанкреатография* (МРХПГ). Проведения диагностической *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ) следует избегать с учетом риска осложнений (кровотечение, перфорация), а также лучевой нагрузки [15, 18].

Лечение

Беременные с бессимптомно протекающей ЖКБ не подлежат лечению, а нуждаются лишь в динамическом наблюдении [2, 3] и исключении факторов, способных вызвать приступ желчной колики (обильная еда, жирная и жареная пища, тряская езда и др.). Согласно рекомендациям EASL, после родов у таких женщин может быть поставлен вопрос о целесообразности проведения холецистэктомии (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — слабая) [2], поскольку у многих беременных с бессимптомно протекавшей ЖКБ холецистэктомия оказывается необходимой уже в первый год после родов [19].

Для купирования приступа желчной колики у беременных зарубежными авторами рекомендуются, в первую очередь, анальгетики, которые оказываются эффективными в 64% случаев [3], а также спазмолитики — бутилскополамин (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — сильная). В отечественной литературе традиционно не принято рекомендовать введение анальгетиков при острых и не вполне ясных болях в животе (чтобы не смазать клиническую картину). Основными препаратами для устранения желчной колики (в том числе у беременных) служат спазмолитики, применяемые внутрь (дротаверин по 40–80 мг), а при отсутствии эффекта — внутримышечно или внутривенно медленно (2–4 мл 2% раствора дротаверина, 5 мл баралгина). Если приступ желчной колики не купируется в течение 5 часов, показана госпитализация в хирургический стационар [20].

Подходы к хирургическому лечению ЖКБ при беременности в последние годы изменились. Прежде результаты холецистэктомии у этой категории пациенток считались разочаровывающими из-за высокой частоты самопроизвольных аборт (при операции в первом триместре) и преждевременных родов (при операции в третьем триместре). Однако совершенствование методов хирургических вмешательств и способов анестезии позволило считать холецистэктомию во время беременности эффективной и безопасной с минимальным риском осложнений для матери и плода [13].

Целесообразность хирургического лечения беременных с клинически манифестными формами ЖКБ подтверждается данными о высокой частоте рецидивов желчной колики в случае ее возникновения при беременности [2, 3]. В ходе

мета-анализа 9 исследований, включавших 470 беременных с ЖКБ, леченных консервативно и хирургически, установлено, что частота осложнений в этих группах (преждевременные роды, внутриутробная смерть плода) существенно не различалась [21].

Наиболее безопасным для проведения холецистэктомии считается второй триместр беременности. В третьем триместре показания к операции следует ограничивать из-за опасения спровоцировать преждевременные роды [2].

Раньше при проведении хирургического лечения ЖКБ у беременных предпочтение отдавалось открытой холецистэктомии, поскольку лапароскопический метод рассматривался как опасный из-за потенциального риска повреждения матки троакар. В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия признана вполне безопасной и считается методом выбора [3, 13]. Мета-анализ 11 исследований, включавших 10632 беременных, оперированных по поводу ЖКБ (91% из них находились в первом и втором триместрах беременности), показал, что лапароскопическая холецистэктомия характеризуется меньшей опасностью возникновения хирургических осложнений, а также осложнений со стороны матери и плода по сравнению с открытой [22]. В соответствии с рекомендациями EASL лапароскопическая холецистэктомия может быть выполнена в любом триместре беременности, если для этого имеются неотложные показания (уровень доказательности — очень низкий, степень рекомендаций — слабая) [2].

Одним из методов консервативного лечения при наличии билиарного сладжа и холестериновых конкрементов служит назначение *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК). Хотя по классификации Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) УДХК входит в число медикаментов группы В (с отсутствием доказательств риска назначения во время беременности) и применяется для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, этот препарат официально не рекомендован для устранения билиарного сладжа и терапии ЖКБ во время беременности [3]. Согласно последним указаниям EASL, литолитическая монотерапия желчными кислотами или в комбинации с экстракорпоральной ударноволновой литотрипсией вообще не рекомендуется из-за высокой частоты последующих рецидивов камнеобразования [2].

Наш многолетний опыт не позволяет согласиться с такой точкой зрения. Применение УДХК в дозе 10–15 мг/кг в течение месяца у 52 беременных с билиарным сладжем при последующей поддерживающей терапии в дозе 250–500 мг в комбинации с желчегонными препаратами или ежемесячными 10-дневными профилактическими курсами позволило, по нашим наблюдениям,

уменьшить выраженность диспепсических жалоб у всех пациенток и добиться регресса билиарного сладжа по результатам УЗИ органов брюшной полости в 51,9% случаев.

Тактика ведения больных с билиарной коликой, осложнившейся острым холециститом, во многом зависит от триместра беременности, в котором развился острый холецистит. При возникновении данного осложнения в первом триместре предпочтение отдается консервативной терапии (голод, введение назогастрального зонда, коррекция водно-электролитного баланса, применение спазмолитиков и антибиотиков из групп цефалоспоринов, уреидопенициллинов — при необходимости в комбинации с аминогликозидами). Во втором триместре наиболее оптимальным методом лечения острого холецистита служит холецистэктомия. В случае возникновения в третьем триместре также целесообразно (при отсутствии ургентных показаний) проводить консервативную терапию, отодвинув (из-за высокого риска преждевременных родов — 25,7%) проведение операции на период после родов [14].

Лечение острого билиарного панкреатита при беременности включает в себя госпитализацию больных, их перевод на парентеральное питание, инфузионную терапию, декомпрессию желудка, подавление желудочной секреции с помощью ингибиторов протонной помпы, применение спазмолитиков, октреотида и соматостатина, антибиотиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Bouyou J., Gaujoux S., Marcellin L. et al. Abdominal emergencies during pregnancy. *J Visc Surg* 2015; 152(6):105-15.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65:146-81.
3. De Bari O., Wang T.Y., Liu m., et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014; 13(6):728-45.
4. Portincas P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; 368:230-9.
5. Успенская Ю.Б. Состояние желчных путей у беременных. Материалы научно-практ конф «Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Василенковские чтения», 2010:101. [*Uspenskaya Yu.B. Biliary system in pregnancy. Proceedings of scientific and practical conference «Urgent issues of gastroenterology. Vasilenko readings», 2010:101*].
6. Wong A.C., Ko S.W. Carbohydrate intake as a risk factor for biliary sludge and stones during pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(8):700-5.
7. Mathew L.K., Ko C. Dietary fat and protein intake are not associated with incident biliary sludge and stones during pregnancy. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2015; 39(1):124-8.
8. Ko S.W., Napolitano P.G., Lee S.P., et al. Physical activity, maternal metabolic measures and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014; 31(1):39-48.
9. Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Болезни печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и беременность: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева). М., 1996:683-96. [*Burkov S.G., Polozhenkova L.A. Liver, biliary and pancreatic diseases and pregnancy: gastroenterology guide / Under ed.: F.I. Komarov and A.L. Grebenev*]. М., 1996:683-96].
10. Riely C.A., Davila R. Pregnancy-related hepatic and gastrointestinal disorders / In: *Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease, 7th Edition, 2002:1448-61*.
11. Horton J.D., Lyman E.B. Gallstone disease and its complications disorders / In: *Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease, 7th Edition, 2002:1065-90*.
12. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2001. [*Leyshner U. Biliary diseases: practical guide. M.: GEOTAR-MEDIA, 2001*].
13. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications disorders / In: *Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. Sleisenger & Fortran's gastrointestinal and liver disease, 7th Edition, 2002:1091-105*.

14. *Casey B.M., Cox S.M.* Cholecystitis in pregnancy. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1996; 4:303-9.
15. *Pitchumoni C.S., Yegneswaran B.* Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (45):5641-6.
16. *Vilialonga R., Calero-Lillo A., Vhargo R., Balsells J.* Acute pancreatitis during pregnancy, 7-year experience of a tertiary referral center. *Cir Esp* 2014; 92:468-71.
17. *Sun Y., Fan C., Wang S.* Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (8):1696-701.
18. *Vohra S., Holt E.V., Bhat Y.M., et al.* Successful single-session endosonography-based endoscopic retrograde cholangiopancreatography without fluoroscopy in pregnant patients with suspected choledocholithiasis: a case series. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21 (2):93-7.
19. *Ko C.W.* Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2263-8.
20. *Ильченко А.А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. М.: МИА, 2011. [*Ilchenko A.A.* Diseases of the gallbladder and biliary tract: Manual for physicians. M.: MIA, 2011].
21. *Athwal R., Bhogal R.H., Hodson J., Ramcharan S.* Surgery for gallstone disease during pregnancy does not increase fetal or maternal mortality: a meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5(1):53-7.
22. *Sedaghat N., Cao A.M., Eslick G.D., Cox M.R.* Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Endosc* 2016; 20. DOI: 10.1007/s00464-016-5019-2.
23. *Garcia-Cano J., Perez-Miranda M., Perez-Roldan F., et al.* ERCP during pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104(2):53-8.
24. *Smith I., Gaidhane M., Goode A., Kahale M.* Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy: Fluoroscopy time and fetal exposure, does it matter? *World J Gastrointest Endoscop* 2013; 5(4):148-53.
25. *Yang J., Zhang X., Zhang X.* Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis. *Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23(5):437-40.