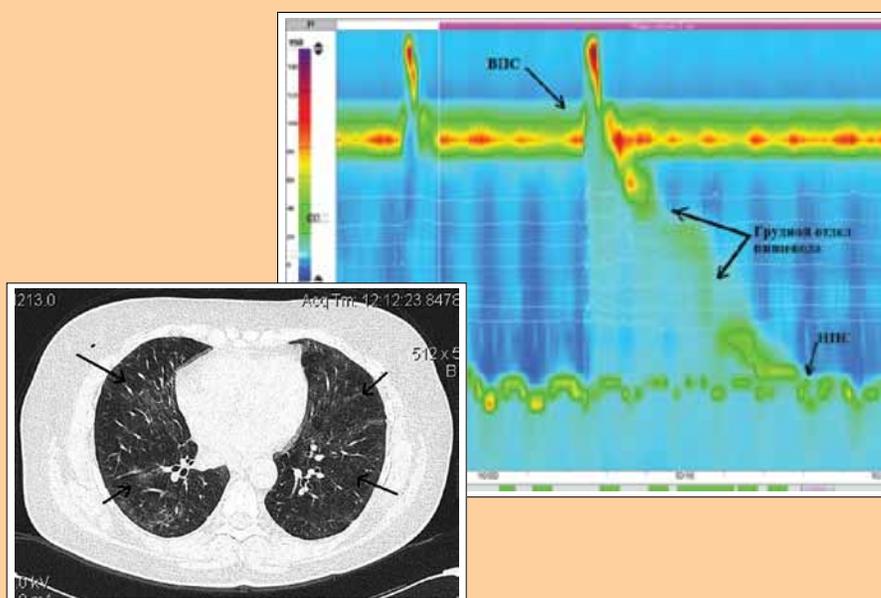




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



КТ органов грудной клетки и данные манометрии высокого разрешения больной с интерстициальной пневмонией и дисфагией.

Пояснения на с. 34–44

Chest CT and high-resolution manometry of the patient with interstitial pneumonia and dysphagia. See pp. 34-44

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 сайте  
www.gastro-j.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

### 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

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

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

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

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

**Касаца Дж.** Милан, Италия  
Университет Милана

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Полуэктова 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

### 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

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

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

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

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

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

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

**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

**К 120-летию со дня рождения В.Х. Василенко**

- В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин*  
Владимир Харитонович Василенко и развитие клинической гастроэнтерологии ..... 4

**Лекции и обзоры**

- Ю.В. Евсютина, В.Т. Ивашкин*  
Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы ..... 11
- А.В. Заборовский, И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Л.А. Тарарина*  
Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями ..... 18

**Оригинальные исследования**

- Т.А. Самгина, Г.А. Животова, П.М. Назаренко, А.В. Полоников*  
Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и генно-средовых взаимодействий ..... 27

**Клинический разбор**

- Д.Е. Румянцева, А.С. Трухманов, Н.И. Коккина, Т.В. Рощина, О.А. Сторонова, Е.А. Коган, А.В. Степанов, А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин*  
Пациентка 52 лет с интерстициальной пневмонией, дисфагией и синдромом Рейно ..... 34

**Гепатология**

- Р.В. Масленников, А.А. Дрига, К.В. Ивашкин, М.С. Жаркова, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, М.Г. Арсланян, Н.Б. Мусина, Е.Н. Березина, В.Т. Ивашкин*  
Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени ..... 45
- И.Г. Бакулин, Н.А. Бохан, П.О. Богомолов, Н.И. Гейвандова, М.В. Мацевич, М.А. Винникова, В.Г. Морозов, О.М. Хромцова, Г.С. Солдатова, О.Ю. Ширяев, Р.Д. Илюк, К.В. Рыбакова, А.Г. Катковская, С.В. Теплых, А.А. Багрецова, М.В. Краснова, Е.В. Алексеева, А.В. Анипченко, Е.В. Баскаков*  
Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при лечении больных алкогольной болезнью печени ..... 57

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**

- З.А. Лемешко, М.А. Татаркина, С.В. Насонова, А.В. Охлобыстин*  
Выявление и оценка желчного осадка при ультразвуковом исследовании ..... 69

**Клинические рекомендации**

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Е.А. Полуэктова, Е.К. Баранская, О.С. Шифрин, Т.Л. Лапина, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, И.Б. Хлынов*  
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором ..... 75

**Новости колопроктологии**

- Е.В. Ледин, А.В. Кочатков*  
Адьювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии ..... 84
- Ю.Е. Кищенко, О.С. Шифрин, П.В. Царьков*  
Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки (*Клиническое наблюдение*) ..... 93

**Информация**

- В.Т. Ивашкин, С.Ф. Багненко, А.В. Гришин, М.А. Кучер, В.М. Луфт, Е.А. Полуэктова, Т.С. Попова, А.А. Рык, С.В. Свиридов, Я. Собоски, А.С. Трухманов, А.Е. Шестопалов, О.С. Шифрин*  
Резолюция Экспертного совета по совершенствованию специализированной медицинской помощи больным с синдромом короткой кишки ..... 101

---

**To the 120-th anniversary of the birth of V.Kh. Vasilenko**

---

- V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin*  
Vladimir Vasilenko and development of clinical gastroenterology ..... 4

**Lectures and reviews**

---

- Yu.V. Evsyutina, V.T. Ivashkin*  
Microbiome role in pancreatic diseases development ..... 11
- A.V. Zaborovskiy, I.V. Mayev, D.N. Andreyev, L.A. Tararina*  
Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases ..... 18

**Original investigation**

---

- T.A. Samgina, G.A. Zhivotova, P.M. Nazarenko, A.V. Polonikov*  
The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions ..... 27

**Clinical analysis**

---

- D.Ye. Rumyantseva, A.S. Trukhmanov, N.I. Kokina, T.V. Roschina, O.A. Storonova, Ye.A. Kogan, A.V. Stepanov, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin*  
52-year-old patient with interstitial pneumonia, dysphagia and Reynaud's syndrome ..... 34

**Hepatology**

---

- R.V. Maslennikov, A.A. Driga, K.V. Ivashkin, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, M.G. Arslanyan, N.B. Musina, E.N. Berezina, V.T. Ivashkin*  
Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis ..... 45
- I.G. Bakulin, N.A. Bokhan, P.O. Bogomolov, N.I. Geyvandova, M.V. Matsiyevich, M.A. Vinnikova, V.G. Morozov, O.M. Khromtsova, G.S. Soldatova, O.Yu. Shiriyayev, R.D. Ilyuk, K.V. Rybakova, A.G. Katkovskaya, S.V. Teplykh, A.A. Bagretsova, M.V. Krasnova, Ye.V. Alekseyeva, A.V. Anipchenko, Ye.V. Baskakov*  
Efficacy and safety of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv®) combination for alcoholic liver disease: results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12) ..... 57

**National college of gastroenterologists, hepatologists**

---

- Z.A. Lemeshko, M.A. Tatarkina, S.V. Nasonova, A.V. Okhlobystin*  
Diagnostics and evaluation of biliary deposit at ultrasound investigation ..... 69

**Clinical guidelines**

---

- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov, Ye.A. Poluektova, Ye.K. Baranskaya, O.S. Shifrin, T.L. Lapina, M.F. Osipenko, V.I. Simanenko, I.B. Khlynov*  
Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association ..... 75

**News of coloproctology**

---

- E.V. Ledin, A.V. Kochatkov*  
Post-chemoradiotherapy adjuvant chemotherapy of rectal cancer ..... 84
- Yu.Ye. Kitsenko, O.S. Shifrin, P.V. Tsarkov*  
Surgical treatment of the fistulizing Crohn's disease with anterior abdominal wall reconstruction (clinical case) ..... 93

**Information**

---

- V.T. Ivashkin, S.F. Bagnenko, A.V. Grishin, M.A. Kucher, V.M. Luft, Ye.A. Poluektova, T.S. Popova, A.A. Ryk, S.V. Sviridov, J. Sobocki, A.S. Trukhmanov, A.Ye. Shestopalov, O.S. Shifrin*  
Improvement of the specialized medical care at short bowel syndrome: resolution of the advisory council ..... 101

# Владимир Харитонович Василенко и развитие клинической гастроэнтерологии

В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин

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

## Vladimir Vasilenko and development of clinical gastroenterology

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

7 июня 2017 г. исполнилось 120 лет со дня рождения Владимира Харитоновича Василенко — выдающегося российского ученого и клинициста, с именем которого связано становление и развитие отечественной гастроэнтерологии в послевоенный период.

Жизнь В. Х. Василенко оказалась тесно переплетена с судьбоносными событиями, произошедшими в нашей стране в прошлом столетии. Родившись в простой семье, Владимир Харитонович тем не менее получил классическое образование, окончил гимназию и продолжил обучение на медицинском факультете Киевского университета. Оно было прервано революционными событиями, захватившими и Владимира Харитоновича, который, по его словам, «...делал революцию и доделался до того, что в 1919 г. пришлось бежать в Москву».

В 1920 г. он продолжает учебу в университете и в 1922 г. заканчивает его, получив диплом врача. Работая ординатором терапевтической клиники, он одновременно учится в аспирантуре на кафедре клинической медицины АН УССР и в 1926 г. под руководством профессора Ф.Г. Яновского (фото 1) защищает диссертацию на тему «Клиническое значение ароматических соединений мочи и крови при заболеваниях почек».

В 30-е годы В. Х. Василенко начинает активно заниматься вопросами кардиологии. Под руководством выдающегося терапевта Н. Д. Стражеско (фото 2) он изучает механизмы образования тонов сердца, клинические формы сердечной недостаточности, нарушения обмена веществ при недостаточности кровообращения. Полученные результаты позже легли в основу его докторской диссертации.

В 1935 г. В. Х. Василенко становится профессором Киевского института усовершенствования врачей. В этом же году на XII Всесоюзном съезде терапевтов была утверждена предложенная им совместно с Н. Д. Стражеско классификация недостаточности кровообращения, которая не утратила своего значения и в настоящее время.

Великая Отечественная война застала В. Х. Василенко во Львове, где он работал председателем экзаменационной комиссии в Львовском медицинском институте. АН УССР была эвакуирована в Уфу, куда отправился и Владимир Харитонович, сопровождая Н. Д. Стражеско. В Уфе он продолжил работу в медицинском институте, будучи одновременно консультантом в ряде госпиталей, однако в 1943 г., несмотря на имевшуюся у него бронь, обратился к профессору М. С. Вовси, главному терапевту Красной Армии, с просьбой отправить его на фронт, и с его помо-

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ 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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 2, bld.1

Поступила: 11.02.2017/Received: 11.02.2017

Принята: 22.03.2017/Accepted: 22.03.2017



Фото 1. В. Х. Василенко (3-й справа с первым рядом) и проф. Ф. Г. Яновский (в первом ряду в центре)

Photo 1. V.Kh. Vasilenko (third from the right at the first row) and prof. F.G. Yanovsky (the first row in the center)



Фото 2. В. Х. Василенко (4-й слева во втором ряду) и академик АН и АМН СССР Н. Д. Стражеско (3-й справа в первом ряду)

Photo 2. V.Kh. Vasilenko (the fourth at the left in the second row) and the academician of the USSR Academy of Sciences and Academy of Medical Sciences N.D. Strazhesko (third from the right in the first row)

щью был назначен главным терапевтом Северо-Кавказского фронта. За успешное лечение малярии, свирепствовавшей в войсках фронта, и восстановление боеспособности частей он был награжден своим первым орденом Отечественной войны I степени.

В начале 1944 г. В. Х. Василенко был назначен главным терапевтом I Украинского фронта. На этом посту он выполнял огромную работу по налаживанию взаимодействия различных звеньев терапевтической службы, много консультировал в госпиталях фронта, участвовал в лечении раненого командующего фронтом Н. Ф. Ватутина. Войну В. Х. Василенко закончил в Берлине в звани

нии полковника медицинской службы (фото 3).

После войны Владимир Харитонович продолжил работу в качестве заведующего кафедрой факультетской терапии Львовского медицинского института и в 1946 г. был избран членом-корреспондентом АМН СССР, при этом рекомендации ему дали Н. Д. Стражеско и Г. Ф. Ланг.

В 1948 г. Владимир Харитонович был избран заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова, одновременно он становится консультантом, а затем и главным терапевтом Лечсанупра Кремля (позже IV Главное Управление МЗ СССР).

Осенью 1952 г. Владимир Харитонович был арестован по делу о врачах-вредителях. Ему инкриминировали умышленно неправильное лечение Г. Димитрова и А. А. Жданова. Несмотря на применявшиеся к нему методы физического воздействия, Владимир Харитонович не подписал абсурдных признательных показаний, что дало основание бывшему министру здравоохранения СССР академику АМН и АН СССР Б. В. Петровскому сказать: «Культ личности сломал многих, но не В. Х. Василенко».

После смерти И. В. Сталина Владимир Харитонович был освобожден в апреле 1953 г. Несмотря на то что В. Х. Василенко провел 5 мес в тюрьме и похудел на 30 кг, он практически сразу вышел на работу, стал читать лекции и проводить обходы больных (фото 4).

В 1957 г. В. Х. Василенко был избран действительным членом АМН СССР, с 1957 по 1966 г. являлся членом президиума АМН СССР, академиком-секретарем отделения клинической медицины, в 1952 г. становится главным редактором журнала «Клиническая медицина».

Будучи блестящим общим терапевтом и признанным кардиологом, Владимир Харитонович ясно видел отставание отечественной гастроэнтерологии от других разделов внутренней медицины и поставил задачу ее возродить. В 1961 г. на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней была открыта лаборатория гастроэнтерологии, а в 1967 г. создан Всесоюзный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, объединенный с кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директором которого стал



Фото 3. Полковник медицинской службы В.Х. Василенко – главный терапевт I Украинского фронта.

Photo 3. Colonel V.Kh. Vasilenko – chief physician of the 1<sup>st</sup> Ukrainian front



Фото 4. В.Х. Василенко на обходе больных клиники (рядом с ним – проф. К.Я. Шхвацабая)

Photo 4. V.Kh. Vasilenko at the doctor's round in the clinic (next to him – prof. the K.Ya. Shkhvatsabay)



Фото 5. В.Х. Василенко демонстрирует слушателям ФПК методику глубокой пальпации живота

Photo 5. The V.Kh. Vasilenko presents the technique of deep palpation of the abdomen to students of Faculty of Continuing Medical Education

В.Х. Василенко. В том же году ему было присвоено звание Герой Социалистического Труда.

К сожалению, институт, в котором работали врачи и научные сотрудники разных специальностей (терапевты, хирурги, эндоскописты, рентгенологи, морфологи и др.), способные решать самые трудные задачи, просуществовал недолго: в 1973 г. он был разьединен с кафедрой и упразднен.

В 1966 г. было создано Всесоюзное научное общество гастроэнтерологов, бессменным председателем которого В.Х. Василенко был до конца жизни. Многие годы Владимир Харитонович возглавлял Московское городское научное общество терапевтов, был членом Правления Всесоюзного и Всероссийского обществ терапевтов, редактором раздела «Внутренние болезни» БМЭ.

Большое внимание уделял В.Х. Василенко подготовке научных кадров, а также учебной работе. Под его руководством были защищены 29 докторских и 86 кандидатских диссертаций. Важное место отводил Владимир Харитонович совершенствованию методов непосредственного обследования больных, в частности пальпации живота (фото 5). В 1974 г. под руководством В.Х. Василенко сотрудниками кафедры был подготовлен учебник «Пропедевтика внутренних болезней», выдержавший несколько изданий и удостоенный Государственной премии СССР (1979 г.).

Творческую активность В.Х. Василенко сохранял до конца жизни, продолжая читать лекции, консультировать больных, проводить научные конференции и съезды [1]. В 1987 г. медицинская общественность нашей страны тепло отметила 90-летие со дня рождения В.Х. Василенко (фото 6).

Научное наследие В.Х. Василенко очень велико. Неоспоримы его заслуги в области кардиологии. Ему принадлежит приоритет в описании IV предсердного тона. До сих пор при формулировке диагноза недостаточности кровообращения врачи используют классификацию, созданную им вместе с Н.Д. Стражеско. В Клинике пропедевтики внутренних болезней под руководством В.Х. Василенко изучали особенности применения мочегонных препаратов и сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности (В.Г. Кулес, Н.Н. Ведрова, Т.С. Сверчкова), вопросы диагностики и лечения приобретенных пороков сердца (И.Н. Рыбкин, Б.П. Соколов, С.И. Фельдман), нарушение сердечного ритма (В.С. Голочевская, И.Г. Фомина).



Фото 6. Академик АМН СССР Ф. И. Комаров поздравляет В. Х. Василенко с 90-летием.

Photo 6. The academician of the USSR Academy of Medical Sciences F.I. Komarov congratulates the V.Kh. Vasilenko on the 90<sup>th</sup> anniversary of the birth.

В. Х. Василенко уделял большое внимание методологическим проблемам медицины. На страницах журнала «Клиническая медицина» он инициировал дискуссию о сущности понятия «болезнь», в которой приняли участие известные ученые: С. С. Вайль, Д. С. Саркисов, И. А. Крюков, А. Н. Кокосов и др. Сам В. Х. Василенко, следуя идеям С. П. Боткина, рассматривал болезнь как реакцию организма на его повреждение. Разработка В. Х. Василенко вопросов методологии диагноза и прогноза нашла отражение в его замечательной книге «Введение в клинику внутренних болезней» [2].

Однако наиболее значительный вклад внесли В. Х. Василенко и его ученики в развитие гастроэнтерологии. Это можно отнести уже к разработке методов непосредственного обследования больного. Так, В. Х. Василенко усовершенствовал метод глубокой пальпации живота, разработанный его учителями В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско, предложив бимануальную пальпацию восходящего и нисходящего отделов ободочной кишки, описал поздний шум плеска в эпигастральной области справа от срединной линии как симптом расширения желудка при стенозе привратника и усиление болей при перкуссии в точке желчного пузыря на вдохе у больных холециститом, вошедший в «Энциклопедический словарь медицинских терминов» как симптом Василенко [3].

В. Х. Василенко и его учеников (А. Л. Гребнева, В. М. Араблинского, А. С. Степенко, Н. П. Старченко и др.) можно считать первооткрывателями в изучении многих заболеваний пищевода. Разработка баллонной эзофаготонимометрии и манометрии нижнего пищеводного сфинктера, используемых для оценки тонуса и перистальтики пищевода, а также специальных

методик рентгенологического исследования позволила детально описать особенности клинической картины и диагностики таких заболеваний, как грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит и пептические язвы пищевода, ахалазия кардии, дискинезии пищевода и др., которые до 60-х годов прошлого столетия считались редкими и были мало известны практикующим врачам.

Много лет Клиника пропедевтики внутренних болезней была единственной в нашей стране терапевтической клиникой, куда из разных регионов поступали больные с ахалазией кардии и где они получали эффективное лечение с помощью пневмокардиодилатации, проводимой под рентгенологическим и эндоскопическим контролем. Результаты этих фундаментальных исследований были отражены в монографиях

В. Х. Василенко и соавт. «Болезни пищевода» [4], «Ахалазия кардии» [5], «Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы» [6].

Патогенетические и клинические аспекты язвенной болезни всегда оставались в центре внимания В. Х. Василенко. В своей знаменитой работе «Чего мы не знаем о язвенной болезни» (1970) он писал: «Признаем, что нет единой теории, что очень многое требует выяснения. Хотя имеется немало достоверных фактов, главное остается неизвестным, так же, как бывают слышны отдельные звуки, а мелодия остается вне нашего понимания» [7]. Перечень приводимых различными авторами этиологических факторов, как образно выразился В. Х. Василенко, — «это Ноев ковчег: почти все здесь есть, но трудно представить себе, за какое звено цепи ухватиться...».

В. Х. Василенко всегда подчеркивал, что с позиций какой-либо одной из предложенных теорий (кислотно-пептической, гастритической, сосудистой, гормональной, кортиковисцеральной, иммунной и др.) невозможно объяснить развитие язвенной болезни. Патогенез заболевания, по его мнению, следует рассматривать через призму нарушенного соотношения факторов кислотно-пептической агрессии желудочного сока и защитных возможностей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, куда упомянутые теории входят в качестве отдельных звеньев.

Конкретная роль каждого из этих звеньев у разных больных может быть различной. «Едва ли можно сомневаться в том, — писал В. Х. Василенко, — что в одних случаях имеют преобладающее значение одни факторы, например, конституциональные или эмоциональные, а в других случаях — другие, например, гиперсекреция, аноксия и т.п. ... Если в одних случаях

решающую роль имеет падение сопротивляемости слизистой, например, при атеросклерозе мезентериальных артерий, то в других главное влияние имеет высокая пептическая активность и постоянная секреция желудочного сока, например, при синдроме Золлингера—Эллисона».

Ученики В. Х. Василенко активно изучали значение различных факторов в патогенезе язвенной болезни. К. И. Широкова и Н. А. Грязнова, применив баллонно-кимографический метод, выявили нарушения двигательной функции желудка у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Сотрудники академической научной группы (Е. Н. Кочина, Л. С. Гребенева, Л. И. Цветкова, Л. А. Положенкова) изучали роль гастроинтестинальных пептидов (гастрина, простагландинов, кальцитонина) в развитии язвенной болезни. А. Л. Гребенев, Л. И. Цветкова, А. А. Тер-Григорян, Б. Н. Куртяну детально оценили нарушения продукции и изменения состава желудочной слизи у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Г. В. Цодиков в экспериментальных условиях изучал процессы регенерации эпителиальных клеток при поражениях слизистой оболочки желудка, вызванных ацетилсалициловой кислотой.

В. Х. Василенко провел четкое разграничение язвенной болезни как самостоятельного заболевания и симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, к которым он, в частности, отнес лекарственные язвы, язвы при циррозе печени, атеросклерозе мезентериальных сосудов, гиперпаратиреозе, гастринпродуцирующей опухоли поджелудочной железы (синдром Золлингера—Эллисона), назвав их «сопутствующими основной болезни».

В. Х. Василенко выделил острые «стрессовые» язвы, подробно описав острые гастродуоденальные язвы при инфаркте миокарда. Раньше врачи нередко были склонны считать боли в подложечной области, возникающие у некоторых больных с острым инфарктом миокарда, отраженными и рассматривать их как проявление гастралгической (абдоминальной) формы данного заболевания. В. Х. Василенко и М. Ю. Меликова показали, что, помимо действительно встречающейся гастралгической формы инфаркта миокарда, при этом заболевании могут возникать самостоятельные эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные расстройствами системной и региональной гемодинамики и часто осложняющиеся кровотечением [8]. Комплекс симптомов диспепсии и острых эрозивно-язвенных поражений желудка, осложняющихся желудочно-кишечным кровотечением, наблюдаемый у больных с инфарктом миокарда, получил название «гастроинтестинальный синдром Василенко» [3].

Под руководством В. Х. Василенко были усовершенствованы рентгенологические, эндоскопические, цитологические методы диагностики и дифференциальной диагностики язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (М. М. Сальман, Л. К. Соколов, С. И. Рапопорт), тщательно изучены особенности клиники и диагностики язвенной болезни в зависимости от локализации язвенного дефекта (З. А. Лемешко, В. Е. Зельдин, В. М. Майоров, Е. М. Бараш и др.) [9, 10], детально проанализированы особенности возникновения и течения язвенной болезни у женщин (М. А. Виноградова), подростков (Р. М. Филимонов и М. В. Лукашева), при сочетании с другими заболеваниями: гипертонической болезнью (А. А. Шептулин), сахарным диабетом (Е. К. Баранская).

В. Х. Василенко много внимания уделял изучению не только вопросов патогенеза, клиники и диагностики язвенной болезни, но и механизмов саногенеза, считая, что важно «...не только знать, почему и как поражается организм, но и почему и как он выздоравливает» [7]. Совершенствование методов лечения язвенной болезни всегда оставалось приоритетным направлением в его научных исследованиях. При этом он с известной долей скептицизма относился к многообразию лекарственных препаратов и немедикаментозных методов, которые использовали для лечения этого заболевания в 50–70-е годы.

Под руководством В. Х. Василенко в Клинике пропедевтики внутренних болезней 1-го ММИ им. И. М. Сеченова широко изучали эффективность при лечении язвенной болезни различных лекарственных препаратов: Н<sub>2</sub>-блокаторов, пирензепина, мизопростол, висмута трикалия дицитрата и других (Л. П. Мягкова, Л. С. Гребенева, Л. И. Цветкова).

Прекрасно понимая, что хирургический метод лечения язвенной болезни не может быть патогенетически обоснованным, В. Х. Василенко уделял много внимания изучению функциональных и морфологических изменений в пищеварительной системе, а также их клинических проявлений и морфологических нарушений, возникающих после резекции желудка и ваготомии. Различные виды болезней оперированного желудка (демпинг-синдром, синдром приводящей петли, пептические язвы анастомоза и др.), особенности их клинической картины, диагностики и лечения были отражены в монографиях В. Х. Василенко и П. И. Коржуковой в «Постгастрорезекционные расстройства» (подготовленной совместно с хирургами Н. О. Николаевым и В. Н. Пономаренко) [11] и В. Х. Василенко и А. Л. Гребенева «Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки» [12].

Открытие в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом и Р. Уорреном роли инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии

язвенной болезни привело к коренному изменению взглядов на патогенез и лечение данного заболевания. Однако дальнейший ход событий показал, что это открытие не смогло полностью решить проблему язвенной болезни. В последние годы появляется все больше работ, посвященных идиопатическим гастродуоденальным язвам, не связанным ни с инфекцией *H. pylori*, ни с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, причем доля таких язв в общей структуре язвенных поражений увеличивается во всех странах. При обсуждении факторов, способствующих развитию идиопатических язв, вновь вернулись к оценке значения наследственной предрасположенности, нарушения слизеобразования, снижения кровотока в мезентериальных артериях. Абсолютно прав оказался В. Х. Василенко, утверждавший, что у разных больных в патогенезе язвенной болезни решающую роль могут играть различные факторы. Проблема язвенной болезни, по его мнению, еще очень далека от решения: «...эта тема и в дальнейшем будет одной из главных на заседаниях крупных симпозиумов, съездов и конгрессов» [7].

В. Х. Василенко и его сотрудники активно изучали и другие заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки: гастродуоденальные эрозии и полипы желудка (В. Д. Водолагин), гастриты (Л. К. Соколов, Л. И. Цветкова), дивертикулы двенадцатиперстной кишки (О. М. Васильева), дискинезии двенадцатиперстной кишки (В. Г. Авдеев).

Особое внимание уделял В. Х. Василенко ранней диагностике рака желудка, справедливо полагая, что его несвоевременная диагностика служит основной причиной высокой смертности при данном заболевании. В. Х. Василенко и его сотрудники (М. М. Сальман, Л. К. Соколов, С. И. Рапопорт, Г. В. Цодиков) разработали тактику комплексного обследования больных с применением рентгенологических, эндоскопических, морфологических и цитологических методов исследования, позволяющую диагностировать рак и другие опухоли желудка на ранней стадии. Эти исследования были отражены в монографиях «Рак желудка и его ранняя диагностика» [13] и «Опухоли желудка» [14].

В поле зрения В. Х. Василенко находились и вопросы диагностики холангиоцеллюлярной карциномы, рака большого дуоденального сосочка, поджелудочной железы. В 50–60-е годы прошлого столетия медицина еще не располагала теми методами рентгенологической, эндоскопической и лучевой диагностики, которые в настоящее время широко применяют для распознавания опухолей данной локализации, поэтому в диагностике этих опухолей В. Х. Василенко придавал огромное значение тщательной оценке и правильной интерпретации клинической картины. «Легко рассказывать или читать лекции о болезни, кли-

нике и патологии, — писал он. — Но трудно распознать болезнь конкретного больного, когда состояние его представляет очень сложную, запутанную картину. Я рекомендую пользоваться методом четкого выделения отдельных синдромов, последовательного анализа и оценки каждого синдрома и их сочетаний» [15]. На основе результатов анализа характера болей и особенностей желтухи ему удавалось проводить дифференциальную диагностику холангиоцеллюлярной карциномы, рака желчного пузыря и рака головки поджелудочной железы. Он первым обратил внимание на тот факт, что при раке поджелудочной железы у больных не только исчезает аппетит, но и появляется отвращение к пище, приводящее к их прогрессирующему похудению. Это состояние В. Х. Василенко назвал «апогехия pancreatica», подчеркнув важную роль данного симптома в диагностике рака поджелудочной железы [16].

Важное место в научных исследованиях В. Х. Василенко и его сотрудников занимала желчнокаменная болезнь: изучали состояние желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и печени у больных с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии (Р. А. Иванченкова, С. А. Баранов, Н. А. Агафонова), особенности возникновения и течения этого заболевания у беременных (С. Г. Бурков), возможности применения препаратов урсо- и хенодезоксихолевых кислот для растворения конкрементов (Л. П. Геня).

Ряд исследований, проведенных под руководством В. Х. Василенко, был посвящен патологии кишечника: изучали, в частности, функциональное состояние тонкой кишки при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (М. В. Власова, Е. Н. Альтшулер), особенности диагностики и лечения язвенного колита и болезни Крона (Г. А. Григорьева), а также синдрома мальабсорбции (М. А. Виноградова).

Большое внимание уделяли также изучению изменений органов пищеварения при эндокринных и системных заболеваниях: гиперкортицизме (С. В. Герман), склеродермии (Л. С. Гребенева, Н. Н. Напалкова), болезни Шегрена (С. В. Насонова).

В рамках небольшой статьи трудно отразить все новые данные, касающиеся изучения механизмов развития заболеваний органов пищеварения, совершенствования методов их диагностики и лечения, которые были получены в исследованиях, проведенных В. Х. Василенко и его учениками. Безусловно, в последние десятилетия произошел качественный прорыв в изучении этиологии и патогенеза многих гастроэнтерологических заболеваний, в широкую клиническую практику внедрены новые, высокоинформативные лабораторные и инструментальные методы их диагно-

стики, более эффективные способы лечения. Тем не менее многие данные, полученные в научных исследованиях по изучению патофизиологических и клинических аспектов заболеваний органов

пищеварения, проведенных В.Х. Василенко и его сотрудниками, сохраняют актуальность и в настоящее время.

#### Список литературы/ References

1. Голочевская В. С. Вспоминая Владимира Харитоновича Василенко. М.: ООО «Издательский дом «Русский врач»; 1997 [*Golochevskaya V.S. Remembrance of Vladimir Vasilenko.* М.: LLC «Russky Vrach» publishing house; 1997].
2. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. М.: Медицина; 1985 [*Vasilenko V.Kh. Introduction to the clinic of internal diseases.* М.: Meditsina; 1985].
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Т. 1. М.; 1982. С. 179-80 [*Encyclopedic dictionary of medical terms. Vol. 1.* М.; 1982. p. 179-80].
4. Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Сальман М. М. Болезни пищевода. М.: Медицина; 1971 [*Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Salman M.M. Esophageal diseases.* М.: Meditsina; 1971].
5. Василенко В. Х., Суворова Т. А., Гребенев А. Л. Ахалазия кардии. М.: Медицина; 1976 [*Vasilenko V.Kh., Suvorova T.A., Grebenev A.L. Cardiac achalasia.* М.: Meditsina; 1976].
6. Василенко В. Х., Гребенев А. Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.: Медицина; 1978 [*Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L. Hiatal hernias.* М.: Meditsina; 1978].
7. Василенко В. Х. Что мы не знаем о язвенной болезни. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Вып. 3. М.; 1970, С. 3-17 [*Vasilenko V.Kh. What we do not know about peptic ulcer disease. In: Topical issues of gastroenterology. Issue 3.* М.; 1970. p. 3-17].
8. Василенко В. Х., Меликова М. Ю. О желудочно-кишечном синдроме при инфаркте миокарда. Клиническая медицина 1958; 37(2):35-45 [*Vasilenko V.Kh., Melikova M.Yu. Gastro-intestinal syndrome at myocardial infarction. Klin Med (Mosk) 1958; 37(2):35-45*].
9. Василенко В. Х., Майоров В. М., Сальман М. М. Внелуковичные язвы двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина; 1975. 144 с [*Vasilenko V.Kh., Mayorov V.M., Salman M.M. Postbulbar duodenal ulcers.* М.: Meditsina; 1975. 144 p.].
10. Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Шептулин А. А. Язвенная болезнь. М.: Медицина; 1987. 288 с [*Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer.* М.: Meditsina; 1987. 288 p.].
11. Василенко В. Х., Коржукова П. И., Николаев Н. О., Пономаренко В. Н. Постгастрорезекционные расстройства. М.: Медицина; 1974. 256 с [*Vasilenko V.Kh., Korzhukova P.I., Nikolayev N.O., Ponomarenko V.N. Postgastrectomy disorders.* М.: Meditsina; 1974. 256 p.].
12. Василенко В. Х., Гребенев А. Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина, 1981. 344 с [*Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L. Diseases of the stomach and duodenum.* М.: Meditsina, 1981. 344 p.].
13. Василенко В. Х., Рапопорт С. И., Сальман М. М. Рак желудка и его ранняя диагностика. М.: Медицина; 1977 [*Vasilenko V.Kh., Rapoport S.I., Salman M.M. Stomach cancer and its early diagnostics.* М.: Meditsina; 1977].
14. Василенко В. Х., Рапопорт С. И., Сальман М. М. Опухоли желудка. М.: Медицина; 1989 [*Vasilenko V.Kh., Rapoport S.I., Salman M.M. Stomach tumors.* М.: Meditsina; 1989].
15. Василенко В. Х. Диагностика рака желчных путей. В сб.: Труды 1-го Московского медицинского института. - Т. 8. М.; 1960. С. 150-7 [*Vasilenko V.Kh. Diagnostics of biliary tract cancer. In the syllabus: Proceedings of the 1st Moscow medical institute. Vol. 8.* М.; 1960. p. 150-7].
16. Василенко В. Х. Anorexia pancreatica: Доклад на 2-м съезде Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов (Ленинград, 1978). Клиническая медицина 1979; 57(6):19-21 [*Vasilenko V.Kh. Anorexia pancreatica: report at the 2nd congress of All-Union Scientific Society of Gastroenterology (Leningrad, 1978). Klin Med (Mosk) 1979; 57(6):19-21*].

# Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы

Ю.В. Евсютина<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Microbiome role in pancreatic diseases development

Yu.V. Evsyutina<sup>1</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Представить современные данные о механизмах развития заболеваний поджелудочной железы и роли микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ротовой полости в патогенезе панкреатита.

**Основные положения.** Для острого панкреатита характерны дисфункция кишечного барьера, избыточный бактериальный рост и эндотоксинемия. Важную роль в этих процессах играют образ-спознающие (толл- и нодподобные) рецепторы и микроорганизмассоциированные молекулярные паттерны. Получены данные об изменении микробиома ЖКТ и ротовой полости у пациентов с патологией поджелудочной железы. Так, инфекция *Helicobacter pylori* может играть роль в развитии аутоиммунного панкреатита и рака поджелудочной железы, *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — в развитии рака поджелудочной железы.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении микробиома

**Aim of review.** To present the modern concept on the mechanisms of pancreatic disease development and role of intestinal and oral microbiome in pancreatitis pathogenesis.

**Summary.** Intestinal barrier dysfunction, bacterial overgrowth syndrome and endotoxemia are features of acute pancreatitis. Image-recognition systems (toll-like and NOD-like receptors) and microorganism-associated molecular patterns play important role in these processes. Obtained data indicate the presence of oral and gastrointestinal microbial changes at pancreatic diseases. Subsequently, *Helicobacter pylori* infection may play a role in development of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — in pancreatic cancer development.

**Conclusion.** Original study results indicate the presence of oral and bowel microbial changes in pancreatic diseases. Taking into account the ability of probiotics to stimulate production of antimicrobial peptides, normalize epithelial barrier function, limit bacterial transloca-

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

**Yevsyutina Yuliya V.** — MD, research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Sechenov University. Contact information: uselina@mail.ru, 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, p. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov University.

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Поступила: 09.09.2016 / Received: 09.09.2016

Принята: 26.10.2016 / Accepted: 26.10.2016

ЖКТ и ротовой полости у пациентов с патологией поджелудочной железы. Учитывая способность пробиотиков стимулировать продукцию антимикробных пептидов, нормализовать барьерную функцию эпителия, ограничивать бактериальную транслокацию, их применение может быть перспективным в лечении пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** микробиом, панкреатит, рак поджелудочной железы, образраспознающие рецепторы, пробиотики.

tion, their the application may be promising for pancreatic diseases treatment.

**Key words:** microbiome, pancreatitis, pancreatic cancer, image-recognition receptors, probiotics.

**Для цитирования:** Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):11-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17

**For citation:** Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. Microbiome role in pancreatic diseases development. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):11-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-11-17

Микробиом человека играет важную роль как в поддержании гомеостаза, так и в развитии патологических реакций [1], выполняя разнообразные функции, главными из которых являются: участие в метаболических и пищевых процессах, регуляция адаптивного иммунного ответа, защита от патогенных микроорганизмов, участие в воспалительных сигнальных путях [2].

Известно, что *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) — самый густо населенный бактериями орган организма человека (в толстой кишке их число достигает  $10^{14}$  КоЕ) [3]. К настоящему времени проведено большое количество исследований с целью определения взаимосвязей микробиоты ЖКТ, диеты, метаболизма и иммунной системы. Взаимодействие клеток организма человека и микроорганизмов происходит главным образом при участии образраспознающих рецепторов (*pattern recognition receptors* — PRRs) — белков, присутствующих на поверхности клеток иммунной системы и способных узнавать стандартные молекулярные структуры (паттерны), характерные для патогенов. Основные виды рецепторов — *толлподобные рецепторы* (*Toll-like receptors* — TLRs) и *нодподобные рецепторы* (*NOD-like receptors* — NLRs). Эти рецепторы вступают в контакт с микроорганизмассоциированными молекулярными паттернами — *липополисахаридом* (ЛПС), флагеллином, белками клеточной стенки, активируя каскад воспалительных реакций и иннатный иммунный ответ [4].

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствуют о важной роли TLRs и NLRs в развитии аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний. Так, установлено, что при участии ЛПС и ssRNA (TLR7- и TLR8-лигандов) ускоряются процессы канцерогенеза в *поджелудочной железе* (ПЖ), а воздействие

на TLR4 и TLR7 и блокада TLR9 в иммунных клетках, наоборот, приводит к замедлению опухолевой трансформации [5–7]. Также было продемонстрировано, что выключение у мышей TLR4 и NOD1 оказывает протективное действие в отношении развития острого панкреатита [8]. Таким образом, предраковые процессы, медиаторами которых выступают TLRs и NLRs, могут являться следствием постоянной активации иммунной системы. В поддержании этих процессов немаловажную роль играют провоспалительные агенты. Так, белки MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) и TRIF (Toll/IL-1 receptor-(TIR-) domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ ) описаны как ключевые молекулы TLR-сигнального пути, стимулирующие продукцию различных цитокинов и хемокинов: туморнекротизирующего фактора альфа, интерферонов альфа и бета, *интерлейкинов* (IL) — IL-6 и IL-12 [9].

Взаимодействие иммунной системы и микробиома имеет сложный и двунаправленный характер. Установлено, что микробиота незаменима в поддержании иммунного гомеостаза путем активации дифференцировки противовоспалительных регуляторных Т-клеток, играющих ключевую роль в подавлении собственных реактивных Т-клеток и, следовательно, предотвращении аутоиммунных реакций [10]. Так, в одной из работ было продемонстрировано, что инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) выступает в качестве основного фактора контроля за бронхиальной астмой [11]. В трех независимых эпидемиологических исследованиях наличие инфекции *H. pylori* было сопряжено со снижением риска развития астмы, аллергического ринита и аллергических кожных проявлений у детей [12, 13]. Эти данные были подтверждены в ходе экспериментальных исследований на мышиных моделях, в которых показано, что на

ранних этапах жизни мышей *H. pylori* выполняет защитную функцию, предотвращая развитие астмы, что связано с индукцией регуляторных Т-клеток [14]. Таким образом, установлено, что микробиом обладает превентивным механизмом действия в отношении спонтанного воспаления и защищает организм от реакций, направленных против него.

Нарушение кишечного микробиома играет важную роль в развитии целиакии, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, однако установлена и его роль в развитии внекишечной патологии — заболеваний печени и ПЖ. Несмотря на то что состав микробиома кишечника и ПЖ различается, ее функционирование во многом зависит от кишечной микрофлоры. В частности, в исследованиях на людях и животных показана взаимосвязь состава кишечного микробиома и развития сахарного диабета [15]. При этом взгляды на причины развития и прогрессирования заболеваний ПЖ (диабет, панкреатит, рак) при нарушении микробиома кишечника противоречивы.

### Роль микробиома в развитии панкреатита

Воспаление ПЖ — панкреатит — встречается чаще других ее заболеваний. *Острый панкреатит* (ОП) является следствием обструкции протока (например, желчными камнями) или токсического действия алкоголя [16], при этом повышается проницаемость кишечной стенки и развивается избыточный бактериальный рост, приводящие к вторичному воспалению и эндотоксинемии [17]. В случае хронического панкреатита речь идет о хроническом, поддерживаемом воспалении, которое обуславливает развитие клеточной инфильтрации и фиброзирование.

При ОП на начальных этапах развивается стерильный некроз ацинарных клеток, при этом из поврежденных клеток во внеклеточное пространство высвобождаются клеточные компоненты, ассоциированные с повреждением молекулярными паттернами (DAMPs). В ходе экспериментальных исследований установлено, что в развитии панкреатита важную роль играют такие DAMPs, как *high-mobility group box protein 1* (HMGB1), аденозинтрифосфат и белок теплового шока 70 (Hsp70) [18]. Так, HMGB1, высвобождаемый из некротизированных клеток, в человеческих и животных моделях опосредует дальнейшее повреждение тканей и воспаление через TLR4. Обращает на себя внимание тот факт, что сывороточный уровень HMGB1 у пациентов с ОП коррелирует с тяжестью заболевания [19]. Поддержание воспаления при ОП обеспечивает также белок Hsp70, взаимодействующий с TLR4, что было продемонстрировано в исследованиях на мышцах [20]. Помимо TLR4, в развитии воспаления при ОП ключевую роль играет TLR9. Оба

рецептора принимают участие в прогрессировании ОП, причем независимо от присутствия ЛПС [21].

Другими DAMP, участвующими в воспалительном каскаде при ОП, выступают каспаза-1, NLRP3 (Nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing family, pyrin domain-containing 3), IL-1 $\beta$  и IL-18 [22]. Так, при блокировании IL-1 $\beta$  с помощью специфических антагонистов уменьшается тяжесть течения ОП в экспериментальных исследованиях, в то время как сывороточный уровень IL-18 коррелирует с тяжестью повреждения ПЖ [23, 24].

В ответ на повреждение ПЖ повышается проницаемость кишечной стенки, усиливаются бактериальный рост и ишемия в кишечнике, происходит транслокация кишечной микробиоты в ПЖ, что может привести к развитию вторичного воспаления [15]. В то же время в исследованиях с церулеинвызванным ОП было продемонстрировано, что активация NOD1 в ацинарных клетках с помощью бактерий, транслоцированных из кишечника, способствует гиперпродукции воспалительных медиаторов [8] (рис. 1).

Первичное воспаление ПЖ может быть результатом аутоиммунного процесса. На долю *аутоиммунного панкреатита* (АИП) приходится примерно 4% случаев всех хронических панкреатитов. Интересно отметить, что инфекция *H. pylori* может выступать в качестве триггера АИП через механизм молекулярной мимикрии. Так, было установлено значительное сродство *карбоангидразы II* (СА-II) — фермента эпителия ПЖ (антитела к которому часто выявляют у больных АИП) — к  $\alpha$ -карбоангидразе *H. pylori* (HpCA). Помимо этого, гомологичные участки содержат элементы, ассоциированные с наличием специфической HLA-аллели [25]. Таким образом, инфекция *H. pylori* может выступать в качестве триггера АИП у лиц с генетической предрасположенностью.

В патогенезе АИП определенную роль играют и *Escherichia coli*. В исследованиях на мышцах было показано, что введение убитых нагреванием кишечных палочек сопровождается развитием воспаления и фиброза в ПЖ, аналогичных таковым при АИП у человека, а также образованием антител к карбоангидразе [26]. В других работах показана триггерная роль ЛПС и TLR3-лиганда *двуцепочечной РНК*. Эти компоненты могут выступать в качестве PAMPs для TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR7 [26].

Учитывая вовлеченность в процесс развития панкреатита образраспознающих рецепторов, использование их антагонистов в лечении заболевания может представлять большой интерес. Так, применение агониста  $\alpha$ -рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, сопровождается уменьшением воспаления и тяжести течения ОП вследствие подавления mPNC TLR2

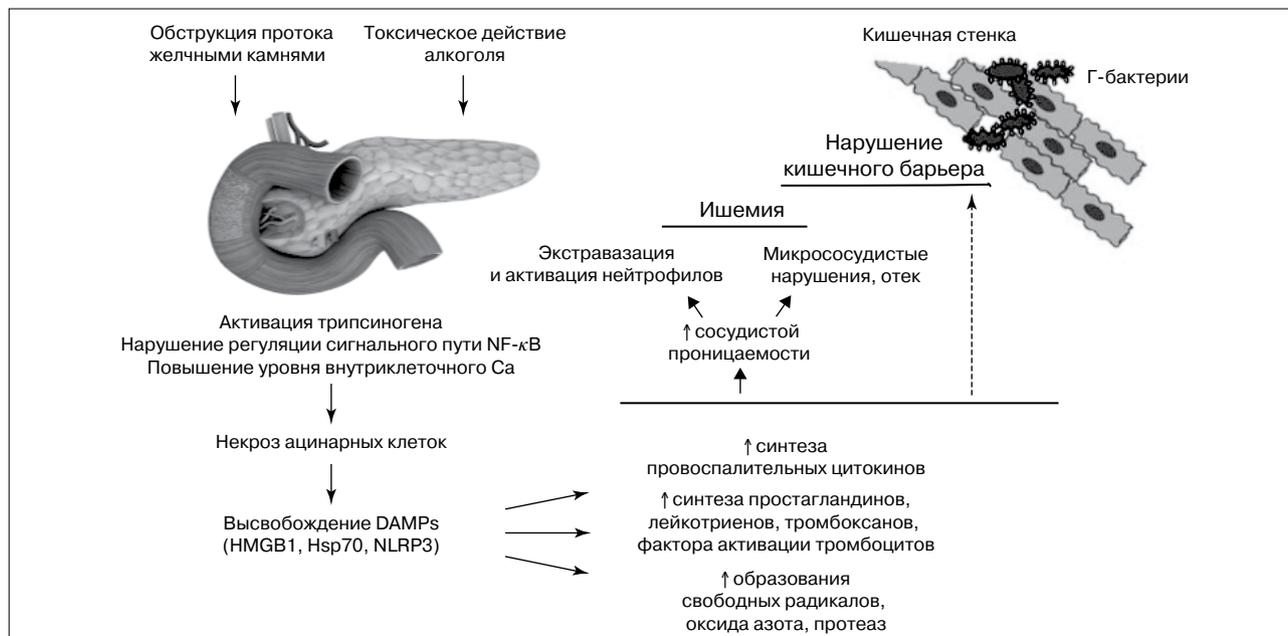


Рис. 1. Механизмы иннатного и адаптивного иммунного ответа при остром панкреатите

Fig. 1. Mechanisms of an innate and adaptive immune response in acute pancreatitis

и TLR4 [27]. Использование лактата оказывает негативное воздействие на индукцию NLRP3, предотвращая активацию NF-κB и тем самым уменьшая тяжесть течения ОП [28]. В настоящее время проводят исследования с целью оценки эффективности при лечении пациентов с ОП еще одного лекарственного препарата — лорноксикама (нестероидный противовоспалительный препарат). В одном из исследований было продемонстрировано снижение смертности, ассоциированное с уменьшением уровня мРНК TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови [29].

### Злокачественные новообразования поджелудочной железы и микробиом

По данным 2012 г., в структуре онкологических заболеваний в России рак ПЖ составил среди мужчин 3,2% (10-е место), среди женщин 2,7% (13-е место). При этом обращает на себя внимание прирост показателей заболеваемости за предшествующие 10 лет на 3,5% среди мужчин и на 15,6% среди женщин. В структуре онкологической смертности в России рак ПЖ составил среди мужчин 5,4% (5-е место после рака легких, желудка, толстой кишки, предстательной железы), среди женщин 5,9% (5-е место после рака молочной железы, толстой кишки, желудка и легких) [30]. Несмотря на то что рак ПЖ не так распространен, как рак предстательной железы и легких, он является одним из наиболее агрессивных новообразований и имеет наихудший прогноз с 5-летней выживаемостью, не превышающей 5% [31, 32].

В последние годы опубликованы результаты исследований, подтверждающие роль микробиоты ротовой полости и кишечника в развитии рака ПЖ. В частности, в экспериментах на мышах было показано, что риск развития опухолей снижается при уменьшении воспаления и снижении микробного обсеменения в кишечнике при назначении антибактериальных препаратов [33, 34]. Интересно отметить, что использование антибиотиков широкого спектра действия в экспериментальных исследованиях оказывает протективное действие в отношении развития ОП [8].

Рассматривая роль микробиома в развитии патологии ПЖ, необходимо отметить результаты эпидемиологического исследования, в котором было продемонстрировано, что снижение в ротовой полости уровня *Neisseria elongata* и *Streptococcus mitis* и увеличение количества *Granulicatella adiacens* являются биомаркерами панкреатита и рака ПЖ. При этом снижение уровня *N. elongata* и *Str. mitis* характеризовалось 96,4% чувствительностью и 82,1% специфичностью для рака ПЖ (сравнение со здоровыми лицами) [35].

Интересные данные о взаимосвязи микробиома ротовой полости и рака ПЖ были представлены в апреле 2016 г. на ежегодном Конгрессе Американской ассоциации по изучению рака. Ученые показали, что при наличии в микробиоме *Porphyromonas gingivalis* риск развития рака ПЖ повышается на 59% (по сравнению с тем, который отмечается в отсутствие данной бактерии), при наличии *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — на 50%. Данные виды бактерий сами по себе ассоциированы с разви-

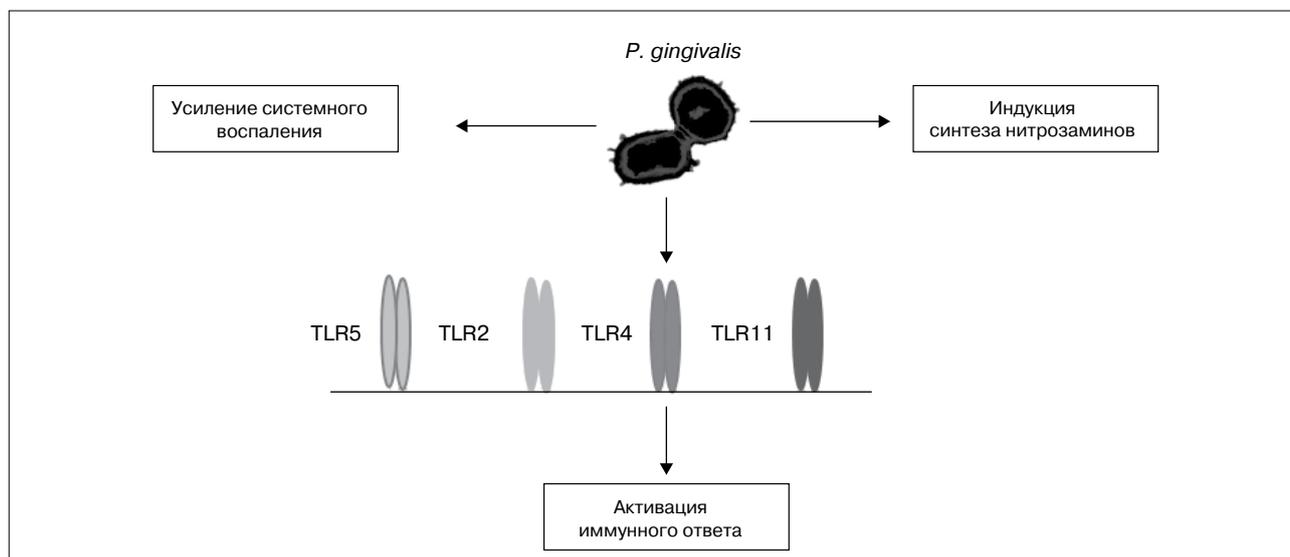


Рис. 2. Проканцерогенные эффекты *P. gingivalis*  
 Fig. 2. *P. gingivalis* pro-carcinogenic effects

тием периодонтита и гингивита. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что *P. gingivalis* участвует в активации иммунного ответа за счет взаимодействия с TLR4, индукции синтеза нитрозаминов и усилении системного воспаления [36] (рис. 2). Любопытные данные о *P. gingivalis* получены в исследовании, проведенном D.S. Michaud [37]. У 405 больных раком ПЖ и 416 здоровых индивидуумов был измерен уровень антител к 25 бактериям ротовой полости. Проведенный анализ показал, что у пациентов с высоким уровнем антител к *P. gingivalis* риск развития рака ПЖ в 2 раза выше, чем у лиц с более низким уровнем антител (>200 нг/мл vs. ≤200 нг/мл).

Еще в одном исследовании, в котором изучали взаимоотношение состава микробиома ротовой полости и развития рака ПЖ, было выявлено, что у пациентов с раком ПЖ количество *Leptotrichia* было значительно больше, а количество *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Aggregatibacter* меньше, чем у лиц, не имеющих данного заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что повышение отношения *Leptotrichia/Porphyromonas* может представлять собой маркер рака ПЖ [38].

В развитии рака ПЖ определенную роль может играть колонизация *H. pylori*. Эти микроорганизмы попадают в ПЖ путем транслокации из кишки и активируют сигнальный путь NF-κB и экспрессию некоторых провоспалительных цитокинов (например, IL-1β), которые участвуют в развитии рака ПЖ. Потенциальным активатором NF-κB в этом случае выступает ЛПС — компонент клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов [39]. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что введение ЛПС мышам приводит к распознаванию его TLR4 и активации NF-κB,

в результате чего значительно ускоряется прогрессия рака поджелудочной железы [5]. Следует отметить, что ингибирование TLR4 оказывает протективное действие, в то время как блокада MyD88, наоборот, усиливает воспаление в железе и ускоряет злокачественную трансформацию [5]. Проопухольевый и провоспалительный эффекты при ингибировании MyD88 опосредованы дендритными клетками, которые активируют Th2-клетки (Т-хелперы 2-го типа) и запускают переход от панкреатита к карциноме [6].

### Пробиотики в панкреатологии

У пациентов с ОП основной причиной развития осложнений и летального исхода является инфицирование некротизированных тканей. Предполагают, что нарушение кишечного барьера и последующая бактериальная транслокация в кровеносное русло и некротизированную ткань играют критическую роль в инфицировании [40]. Проведенные исследования на животных демонстрируют, что пробиотики могут стабилизировать кишечный барьер и таким образом уменьшить бактериальную транслокацию и предотвратить инфицирование при ОП [41]. Результаты исследований, включавших пациентов, находившихся в критическом состоянии (синдром системной воспалительной реакции, множественные повреждения и травмы, тяжелая пневмония), также свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков. Эффективность пробиотиков обусловлена стимуляцией продукции антимикробных пептидов, улучшением барьерной функции эпителия, ограничением бактериальной транслокации, блокированием рецепторов адгезии и др. [42, 43].

Недавно опубликован мета-анализ и систематический обзор, включающий 6 рандомизированных

клинических исследований с общим числом пациентов 536, в котором проводили сравнительную оценку эффективности пробиотиков и плацебо при лечении больных тяжелым ОП [41]. Согласно результатам анализа, достоверных различий в частоте инфицирования ПЖ (относительный риск 1,19;  $p=0,57$ ) и выполнения оперативных вмешательств (относительный риск 1,42;  $p=0,71$ ), продолжительности госпитализации ( $p=0,35$ ) и смертности (относительный риск 0,72;  $p=0,25$ ) не выявлено. При этом анализ по подгруппам показал, что состав пробиотика оказывал большое влияние на исход лечения. Так, инфицирование некротизированных тканей и риск развития пневмонии снижались при применении *Leuconostoc plantarum* 299 ( $10^9$  КоЕ), препарата «Симбиотик 2000», содержащего  $10^{10}$  *Pediococcus pentosaceus*,  $10^{10}$  *L. mesenteroides*,  $10^{10}$  *L. paracasei* и  $10^{10}$  *L. plantarum*, и пробиотического препарата, содержащего  $10^7$  *Bifidobacterium longum*,  $10^6$  *L. bulgaricus* и  $10^6$  *Str. thermophilus*. Следует отметить, что продолжительность применения пробиотика также имела важное значение. Риск инфицирования ПЖ при использовании пробиотиков был достоверно ниже, чем при применении плацебо, если продолжительность курса лечения составляла 15 дней или менее (относительный риск 2,94;  $p=0,009$ ). Таким образом, необходимо дальнейшее проведение исследований, на осно-

вании результатов которых можно будет сделать вывод о влиянии пробиотических штаммов на течение заболеваний ПЖ.

## Заключение

В патогенезе острого панкреатита важную роль играют нарушение кишечного барьера и избыточный бактериальный рост, которые приводят к вторичному воспалению поджелудочной железы и эндотоксинемии. В данный процесс вовлекаются толл- и нодподобные рецепторы, активирующие каскад воспалительных реакций и иммунный ответ организма. Образраспознающие рецепторы и микроорганизмассоциированные молекулярные паттерны играют ключевую роль в развитии не только острого повреждения поджелудочной железы, но также аутоиммунного панкреатита и рака.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении микробиома желудочно-кишечного тракта и ротовой полости у пациентов с патологией поджелудочной железы. Учитывая способность пробиотиков стимулировать продукцию антимикробных пептидов, улучшать барьерную функцию эпителия, ограничивать бактериальную транслокацию, их применение может быть перспективным в лечении пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Список литературы / References

1. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4162-5.
2. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157(1):121-41.
3. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5(1):e8578.
4. Redinbo M.R. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease. *J Mol Biol* 2014; 426(23):3877-91.
5. Ochi A., Graffeo C.S., Zambirinis C.P. et al. Toll-like receptor 7 regulates pancreatic carcinogenesis in mice and humans. *J Clin Invest* 2012; 122(11):4118-29.
6. Ochi A., Nguyen A.H., Bedrosian A.S. et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med* 2012; 209(9):1671-87.
7. Hoque R., Sohail M., Malik A. et al. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141(1):358-69.
8. Tsuji Y., Watanabe T., Kudo M. et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor nod1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity* 2012; 37(2):326-38.
9. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol* 2014; 5:1-6.
10. Miyara M., Sakaguchi S. Human FoxP3+CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol Cell Biol* 2011; 89(3):346-51.
11. Blaser M.J. Equilibria of humans and our indigenous microbiota affecting asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9(2):69-71.
12. Chen Y., Blaser M.J. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):821-7.
13. Reibman J., Marmor M., Filner J. et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS ONE* 2008; 3(12):e4060.
14. Arnold I.C., Dehzad N., Reuter S. et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121(8):3088-93.
15. Leal-Lopes C., Velloso F.J., Campopiano J.C. et al. Roles of Commensal Microbiota in Pancreas Homeostasis and Pancreatic Pathologies. *J Diabet Res* 2015; 2015:1-19.
16. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6):1252-61.
17. Liu H., Li X.W., Wang Li J., Wu Yu. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36(2):192-6.
18. Hoque R., Malik A.F., Gorelick F., Mehal W.Z. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(3):353-7.
19. Kocsis A.K., Szabolcs A., Hofner P. et al. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis. *Pancreatol* 2009; 9(4):383-91.

20. *Song J.M., Liu H.-X., Li Y.* et al. Extracellular heat-shock protein 70 aggravates cerulein-induced pancreatitis through toll-like receptor-4 in mice. *Chin Med J* 2008; 121(15):1420-5.
21. *Ding S.Q., Li Y., Zhou Z.G.* et al. Toll-like receptor 4-mediated apoptosis of pancreatic cells in cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Hepatobil Pancreat Dis Intern* 2010; 9(6):645-50.
22. *Nishio A., Asada M., Uchida K.* et al. The role of innate immunity in the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas* 2011; 40(1):95-102.
23. *Wereszczynska-Siemiatkowska U., Mroczko B., Siemiatkowska A.* Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(9):1097-102.
24. *Ueda T., Takeyama Y., Yasuda T.* et al. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41(2):158-65.
25. *Guarneri F., Guarneri C., Benvenega S.* Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9(3):741-4.
26. *Haruta I., Yanagisawa N., Kawamura S.* et al. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab Invest* 2010; 90(12):1757-69.
27. *Ding J.L., Zhou Z.G., Zhou X.Y.* et al. Attenuation of acute pancreatitis by peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in rats: the effect on toll-like receptor signaling pathways. *Pancreas* 2013; 42(1):114-22.
28. *Hoque R., Farooq A., Ghani A., Gorelick F, Mehal W.Z.* Lactate reduces liver and pancreatic injury in toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via gpr81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology* 2014; 146(7):763-4.
29. *Gorskii V.A., Agapov M.A., Khoreva M.V.* et al. Effect of lornoxicam therapy on expression of TLR2 and TLR4 mRNA during systemic complications of acute pancreatitis. *Bull Exp Biol Med* 2014; 158(1):13-5.
30. *Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. М.; 2014. 44 с. [*Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Tryakin A.A.* Diagnosis and treatment of pancreatic malignancies: clinical guidelines. М.; 2014. 44 p.].
31. *Zeni L.B., Russi R.F., Fialho A.F.* et al. Morbidity and mortality of pancreatic tumors undergoing surgical treatment. *Arq Brasil Cir Dig* 2014; 27(4):275-9.
32. *Sohal D.P., Shrotriya S., Glass K.T.* et al. Predicting early mortality in resectable pancreatic adenocarcinoma: a cohort study. *Cancer* 2015; 121(11):1779-84.
33. *Kundu Y.L., Seow S.W.* Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APCMin/+ mice. *Carcinogenesis* 2012; 33(6):1231-8.
34. *Schwabe R.F., Jobin C.* The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(11):800-12.
35. *Farrell J.J., Zhang L., Zhou H.* et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61(4):582-8.
36. *Michaud D.S., Izard J.* Microbiota, Oral Microbiome, and Pancreatic Cancer. *Cancer J* 2014; 20(3): 203-6.
37. *Michaud D.S., Izard J., Wilhelm-Benartzi C.S.* et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut* 2012; 62:1764-70.
38. *Torres P.J., Fletcher E.M., Gibbons S.M.* et al. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *Peer J* 2015; 5;3:e1373.
39. *Yamanaka N., Morisaki T., Nakashima H.* et al. Interleukin 1 $\beta$  enhances invasive ability of gastric carcinoma through nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5):1853-9.
40. *Van Minnen L.P., Nieuwenhuijs V.B., de Bruijn M.T.* et al. Effects of subtotal colectomy on bacterial translocation during experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32:110-4.
41. *Shanmiao G., Zhiyong Y., Tao L.* et al. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18(2):R57.
42. *Madsen K.L.* Enhancement of epithelial barrier function by probiotics. *J Epithel Biol Pharmacol* 2012; 5:55-9.
43. *Smith A.R., Macfarlane G.T., Reynolds N.* et al. Effect of a synbiotic on microbial community structure in a continuous culture model of the gastric microbiota in enteral nutrition patients. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 80:135-45.

# Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями

А.В. Заборовский, И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Л.А. Тарарина

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

## Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases

A.V. Zaborovsky, I.V. Mayev, D.N. Andreyev, L.A. Tararina

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

**Цель обзора.** Основываясь на результатах анализа данных литературы, оценить плейотропные эффекты оригинального рабепразола при лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ).

**Основные положения.** С позиций современной медицины приоритетной тактикой фармакотерапии КЗЗ является применение препаратов класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) как высокоэффективных средств, используемых с целью коррекции гиперацидности. Оригинальный рабепразол обладает преимуществами перед ИПП ранних поколений, заключающимися в быстрой предсказуемой кислотосупрессии и отсутствии зависимости эффективности препарата от генетически детерминированных вариантов печеночного метаболизма. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что оригинальный рабепразол обладает собственным гастропротективным потенциалом и антигеликобактерной активностью.

**Aim of review.** To estimate eutrophic effects of original rabeprazole at acid-related diseases (ARD) on the basis of the literature review.

**Summary.** From the standpoints of the modern medicine pharmacological treatment at ARD is based on the class of proton pump inhibitors (PPI) as highly effective medications for the treatment of hyperacidity states. Original rabeprazole has advantages over early generation PPIs that include rapid predictable secretion suppression and absence of relation of the drug efficacy to genetically determined variance of liver metabolism. The pilot and clinical trials demonstrated that original rabeprazole possesses direct gastroprotective potential and antihelicobacter activity. In addition, results of the current pharmacoeconomical studies conducted in ARD patients testify efficacy of original rabeprazole due to optimal cost-efficacy ratio.

**Conclusion.** Rapid antisecretory action, absence of relation to genetic variants of liver metabolism and

**Заборовский Андрей Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
**Zaborovsky Andrey V.** — MD, lecturer, the chair of pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Андреев Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1  
**Andreyev Dmitry N.** — MD, assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya Str, 20, bld. 1.

Поступила: 07.02.2017 / Received: 07.02.2017  
Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

Помимо этого, результаты текущих фармакоэкономических исследований, проведенных в популяции пациентов с КЗЗ, свидетельствуют об эффективности оригинального рабепразола, так как благодаря его применению удается добиться оптимального соотношения стоимости и эффективности лечения.

**Заключение.** Целесообразность применения оригинального рабепразола в рамках терапии КЗЗ обусловлена его быстрой кислотосупрессией, отсутствием зависимости эффективности препарата от генетически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, а также плеiotропным действием, представленным гастропротективным потенциалом и собственной антигеликобактерной активностью.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

pleiotropic action that includes gastroprotective potential and direct antihelicobacter activity justify application of the original rabeprazole for ARD treatment.

**Key words:** acid-related diseases, proton pump inhibitors, rabeprazole, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, eradication.

**Для цитирования:** Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плеiotропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):18-26. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26

**For citation:** Zaborovsky A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole at acid-related diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):18-26. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-18-26

Лечение кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, — актуальная проблема современной клинической гастроэнтерологии [1, 2]. Это обусловлено не только широким распространением КЗЗ в популяции, но и хроническим паттерном их течения, характеризующимся затяжными обострениями и высокой обращаемостью больных за медицинской помощью [3]. При этом стоит подчеркнуть, что КЗЗ существенно снижают качество жизни больного и наносят значимый социально-экономический ущерб, примерно такой же, как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [1, 4, 5].

Несмотря на гетерогенность этиологических процессов, КЗЗ объединяет общий патофизиологический фактор — кислотно-пептическая агрессия желудочного сока. Общность этого патофизиологического звена определила единую терапевтическую мишень — блокаду синтеза соляной кислоты на его различных этапах [1, 6]. Процесс совершенствования лечения КЗЗ насчитывает несколько этапов, характеризовавшихся применением различных групп фармакологических препаратов. С целью лечения этой группы заболеваний использовали неселективные и селективные М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, блокаторы гастриновых ССК-2

(ССК-В)-рецепторов [7, 8]. Однако введение в клиническую практику в 1979 г. ингибиторов протонной помпы (ИПП) привело к революционному прорыву в лечении КЗЗ. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты, отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих продукцию кислоты в желудке [6, 7, 9]. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности препаратов этого класса [9, 10].

Механизм действия ИПП заключается в инактивации мембранного фермента париетальных клеток желудка — H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, также известной как протонная помпа, которая относится к семейству белков — АТФаз Р-типа, отвечающих за транспорт ионов через клеточные мембраны. Этот белок транспортирует H<sup>+</sup> через апикальную мембрану из цитозоли париетальной клетки в просвет секреторного канальца в обмен на K<sup>+</sup>. Источником энергии для данного транспорта является гидролиз молекулы АТФ. Последующий выход K<sup>+</sup> из цитозоли сопряжен с выходом Cl<sup>-</sup> по типу симпорта. В итоге в просвете канальцев происходит взаимодействие H<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> с образованием соляной кислоты [1, 6, 7, 9]. На активность секреторной функции париетальной клетки прямо или опосре-

дованно влияют многие эндогенные субстанции. Основными стимуляторами секреции являются ацетилхолин, гистамин и гастрин, а основными эндогенными супрессорами – соматостатин и простагландины E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> [8, 9]. Под воздействием названных стимуляторов происходит морфологическая трансформация париетальной клетки с переходом от фазы покоя (базальной секреции) в фазу стимуляции (стимулированной секреции). При этом большая часть H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаз, находившихся в тубуловезикулах, в фазу стимуляции интегрируются в апикальную канальцевую мембрану париетальной клетки, реализуя свой транспортный потенциал [6, 7].

ИПП блокируют функциональную активность H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы путем взаимодействия с дисульфидными мостиками данного фермента, что в свою очередь приводит к снижению как базальной секреции соляной кислоты, так и стимулированной [8]. По химической природе все ИПП относятся к слабым основаниям, в этой форме они неактивны, однако, накапливаясь в кислой среде канальцев париетальных клеток, где происходит их протонирование, они преобразуются в активную форму – сульфенамид, блокирующий функцию H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы. При этом, несмотря на схожий механизм действия ИПП, представленных на фармацевтическом рынке, между ними имеются некоторые различия, проявляющиеся в фармакокинетическом профиле [1, 6, 7, 9].

По фармакологической структуре все ИПП являются производными бензимидазола (рис. 1), различающимися «надстройками» ядра (табл. 1), которые обеспечивают их индивидуальные особенности [7, 9]. Отличительные свойства ИПП касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоподавления, рН-селективности, зависимости от генетически детерминированных вариантов метаболизма, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, а также плейотропного действия [7, 9, 11, 12]. В данном контексте необходимо отметить, что ИПП последнего поколения рабепразол (оригинальный препарат «Париег®») обладает оптимальными характеристиками, благодаря которым он имеет преимущества перед другими

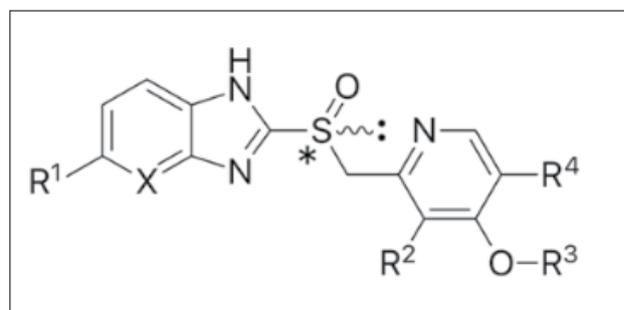


Рис. 1. Общая структура молекулы ИПП.

Асимметрический центр указан звездочкой

Fig. 1. General structure of the PPI molecule. The asymmetric center is indicated by the asterisk

представителями рассматриваемого класса препаратов.

Известно, что скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации) – рКа: чем больше константа, тем выше скорость трансформации ИПП в активную форму [7, 9]. Оригинальный рабепразол обладает наиболее высокой рКа = 5,0, что позволяет ему быстрее кумулироваться в кислых компартментах париетальных клеток и давать антисекреторный эффект [8, 9]. Так, при значении рН 1,2 оригинальный рабепразол трансформируется в активную форму в течение 1,3 мин, тогда как другим представителям класса ИПП требуется как минимум 2 мин [13]. Время, которое необходимо для активации оригинального рабепразола при более высоких значениях рН (5,1), также значительно меньше, чем для омепразола, лансопразола и пантопразола [13]. В экспериментальном исследовании рабепразол полностью ингибировал активность H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы через 5 мин, тогда как омепразол и лансопразол – лишь через 30 мин [14].

Среди всех ИПП оригинальный рабепразол обладает наиболее выраженным кислотосупрессивным потенциалом в 1-й день применения. Так, внутрижелудочный рН в течение 24 ч значительно выше после использования разовой дозы рабепразола, чем при применении лансопразола, пантопразола и омепразола [15]. Аналогичные результаты были получены при сравнении эквивалент-

Таблица 1

Структурные различия молекул различных представителей класса ИПП

ИПП	Заместители					Форма	Связь с цистеиновыми группами
	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		
Омепразол	CH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Рацемат	813 и 892
Эзомепразол	CH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S-энантиомер	813 и 892
Лансопразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	Рацемат	813 и 321
Декслансопразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	R-энантиомер	813 и 321
Пантопразол	CH	OCHF <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Рацемат	813 и 822
Рабепразол	CH	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Рацемат	813, 892 и 321

ных доз рабепразола и эзомепразола. Так, процент времени, в течение которого рН в желудке был выше 4,0 в 1-е сутки применения препаратов, оказался значительно больше при использовании оригинального рабепразола (36,6 против 18,7;  $p < 0,001$ ) [16]. Отражением этого эффекта является более быстрое купирование симптомов КЗЗ в 1-й день лечения, что подтверждают результаты клинических исследований (рис. 2) [17].

Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП, в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 – CYP2C19 [9, 18]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 в популяции можно выделить 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы (табл. 2) [18, 19]. У пациентов с фенотипом «быстрые» и «ультрабыстрые» метаболизаторы происходит ускоренный метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них меньше выражен, чем у пациентов с фенотипами «промежуточные» и «медленные» метаболизаторы [18, 20, 21]. Важно отметить, что увеличение дозы ИПП с энзиматическим путем метаболизма у «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успех терапии КЗЗ [22, 23].

Фенотип «быстрые» метаболизаторы является значимым фактором риска рефрактерности к терапии ИПП у больных с ГЭРБ (ОШ 1,661, 95%ДИ: 1,023–2,659;  $p = 0,040$ ) [24]. Помимо этого, менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность *эрадикационной терапии* (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у лиц этого фенотипа [22, 23, 25]. Так, в мета-анализе S. Padol и соавт. [26] была продемонстрирована более высокая эффективность ЭТ у пациентов с фенотипами «медленные» (88,9%) и «промежуточные» (82,7%) метаболизаторы по сравнению с «быстрыми» метаболизаторами (70,9%).

Рабепразол метаболизируется преимущественно неэнзиматическим путем, вследствие чего облада-

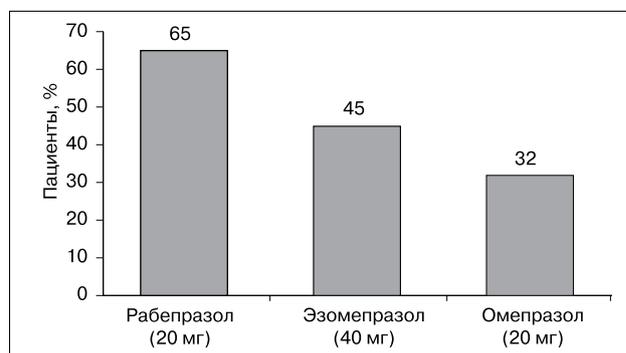


Рис. 2. Частота купирования симптомов ГЭРБ в 1-е сутки применения различных ИПП [17]

Fig. 2. Frequency of GERD symptoms relief for the first day of treatment by different PPIs [17]

ет более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC в зависимости от генотипа), в меньшей степени зависящим от полиморфизмов CYP2C19 [22, 25, 27]. Данное свойство обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный эффект препарата по сравнению с другими ИПП. Характерной иллюстрацией этого являются результаты мета-анализа, проведенного J. Kirchheiner и соавт. [28], в который были включены 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального рН при использовании различных ИПП. Так, относительная эффективность четырех ИПП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопразола, лансопразола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно. Помимо этого, у «быстрых» метаболизаторов наиболее высокая медиана интрагастрального рН определялась при использовании рабепразола в дозе 10 мг/сут (4,8) по сравнению с таковой при лечении омепразолом в дозе 20 мг/сут (3,8) и лансопразолом 30 мг/сут (4,5) [29].

Согласно результатам мета-анализа, проведенного H.L. Tang и соавт. [30], рабепразолсодержащие схемы тройной ЭТ инфекции *H. pylori*

Таблица 2

Фенотипические варианты метаболизма ИПП и их клиническое значение

Фенотип CYP2C19	Генотип CYP2C19	Распространенность в популяции, %	Выраженность антисекреторного эффекта
«Быстрые» метаболизаторы	*1/*1	43	Низкая
«Промежуточные» метаболизаторы	*1/*2	30	Умеренная
	*2/*17		
	*1/*3		
	*3/*17		
«Медленные» метаболизаторы	*2/*2	10	Высокая
	*3/*3		
	*2/*3		
«Ультрабыстрые» метаболизаторы	*1/*17 *17/*17	17	Очень низкая

Таблица 3

Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* при использовании различных ИПП [30]

Подгруппа	БМ vs. ПМ		БМ vs. ММ		ПМ vs. ММ	
	N	ОШ (95% ДИ), p	N	ОШ (95% ДИ), p	N	ОШ (95% ДИ), p
Омепразол	435	0,329 (0,195–0,553), p=0,000	296	0,232 (0,105–0,515), p<0,001	343	0,694 (0,299–1,608), p=0,394
Лансопразол	806	0,692 (0,485–0,988), p=0,043	493	0,441 (0,252–0,771), p=0,004	607	0,584 (0,333–1,024), p=0,060
Эзомепразол	232	1,000 (0,410–2,437), p=0,999	177	0,623 (0,200–1,942), p=0,414	193	0,642 (0,209–1,975), p=0,440
Рабепразол	1055	0,931 (0,669–1,294), p=0,669	623	0,769 (0,477–1,238), p=0,279	842	0,778 (0,491–1,232), p=0,284

Примечание. БМ – «быстрые» метаболизаторы, ПМ – «промежуточные» метаболизаторы; ММ – «медленные» метаболизаторы; N – число больных

имеют минимальные различия в эффективности при различных генетически детерминированных вариантах метаболизма (табл. 3). Другой мета-анализ, выполненный A.G. McNicholl и соавт. [31], который включал 35 исследований (5998 пациентов), продемонстрировал, что рабепразол, использованный в схемах тройной ЭТ, определяет более высокую эффективность антигеликобактерного лечения (ОШ 1,21, 95%ДИ: 1,02–1,42) по сравнению с ИПП первых генераций (омепразол, лансопразол, пантопразол). По данным обновленных рекомендаций Маастрихт V (2015 г.), рабепразол был предложен в качестве одного из ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, так как он метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса, что обосновывает предпочтительное использование его в странах Европы и Северной Америки, в которых высока распространенность фенотипа «быстрые» метаболизаторы [32]. Это же касается и нашей страны, где распространенность фенотипа «быстрые» метаболизаторы составляет 32,65%, а «ультрабыстрые» – 39,75% [33]. При этом отмечено, что у пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов, важным фактором является меньшее сродство рабепразола к системе цитохрома P450, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия у пациентов с коморбидной патологией [34, 35].

Важно отметить, что целесообразность применения оригинального рабепразола в схемах ЭТ инфекции *H. pylori* объясняется также собственной антигеликобактерной активностью препарата, подавляющей подвижность микроорганизма. Действительно, в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиоэфир более чем в 64 раза эффективнее омепразола в редукции двигательной активности *H. pylori* [36]. Более того, в другом исследовании было выявлено выраженное пода-

вляющее воздействие рабепразола и тиоэфира на рост и двигательную активность кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori*, во много раз превышающее таковое омепразола [37].

Достаточно показательно, что рабепразол является наиболее эффективным ИПП, в существенной степени снижающим минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков в схемах ЭТ при воздействии на мультирезистентные штаммы *H. pylori*, подавляя резистентный потенциал микроорганизма [38]. Кроме того, дополнительное воздействие на факторы защиты, такие как стимуляция секреции слизи и муцинов в слизистой оболочке желудка, обуславливает преимущество использования рабепразола в рамках терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также симптоматических гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений. Так, в исследовании, проведенном на добровольцах, установлено, что под воздействием рабепразола количество защитной слизи статистически значительно увеличилось как в стимулированную пентагастрином фазу секреции (3,36±0,39 мг/мл против 1,50±0,32 мг/мл; p<0,001), так и в базальную (3,31±0,38 мг/мл против 2,28±0,36 мг/мл; p<0,01). Концентрация муцина возросла в 2,6 раза в стимулированную фазу (0,96±0,08 мг/мл против 0,36±0,06 мг/мл; p<0,0001) и на 41% (0,82±0,09 мг/мл против 0,58±0,09 мг/мл; p<0,05) в базальную фазу. Вязкость желудочного сока также увеличилась в обе фазы (p<0,01 и p<0,05 соответственно) [39]. При этом ни один из других ИПП не продемонстрировал подобного эффекта.

В исследовании, проведенном T. Jaworski и соавт. [40], было установлено, что на фоне терапии рабепразолом восстанавливается секреция муцина и слизи, уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП). При добавлении рабепразола в схему терапии восстанавливалась секреция слизи

в базальную фазу (на 47%;  $p < 0,01$ ) и в фазу, стимулированную пентагастрином (на 22%). Рабепразол восстанавливал и секрецию муцина, уровень которого в желудочном соке снижался при применении на протяжении на 67% ( $p = 0,003$ ) в стимулированную фазу и на 40% в базальную ( $p = 0,05$ ), что определяет преимущество применения рабепразола в схемах ЭТ у пациентов с язвенной болезнью, дополнительно принимающих НПВП. Помимо этого, гастропротективный эффект оригинального рабепразола ассоциирован с увеличением синтеза протективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка и снижением уровня лейкотриена B4, являющегося медиатором воспаления [41].

В современной клинической практике, помимо непосредственной клинической эффективности препарата, приходится учитывать и его стоимость, а также затраты, прямо или косвенно связанные с лечением конкретного заболевания [42]. Данное обстоятельство подчеркивает важность проведения фармакоэкономического анализа при лечении КЗЗ для клинической и экономической оптимизации терапии [42, 43].

Согласно данным А. Kivioja и соавт. [44], результаты проведенного ими исследования, в основе которого лежал анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis; CMA) на антисекреторную терапию при лечении пациентов с ГЭРБ, зависели от длительности антисекреторного эффекта ИПП. В группе ИПП с длительностью антисекреторного эффекта более 11 ч

(10 мг/сут оригинального рабепразола, 20 мг/сут омепразола, 20 мг/сут эзомепразола и 15 мг/сут лансопразола) стоимость лечения одного больного была минимальной (138,89 евро) при применении лансопразола. При использовании ИПП с длительностью антисекреторного эффекта более 12 ч (10 мг/сут оригинального рабепразола, 40 мг/сут омепразола, 20 мг/сут эзомепразола и 30 мг/сут лансопразола) наиболее экономичной оказалась терапия рабепразолом (193,81 евро на одного больного). Аналогичная тенденция отмечена в группе ИПП с длительностью антисекреторного эффекта более 13 ч, из чего следует, что из всех ИПП с наиболее длительным антисекреторным эффектом, использованных в поддерживающей терапии ГЭРБ, рабепразол обеспечивал минимальную стоимость лечения. Подобные результаты были продемонстрированы в другом исследовании: при 8-недельном лечении 98 пациентов с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ рабепразолом (20 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут) общие затраты при использовании рабепразола были примерно в 2 раза ниже [45].

Несомненный интерес представляют результаты фармакоэкономических исследований, в которых был проведен анализ различных схем ЭТ инфекции *H. pylori*. Так, анализ стоимости лечения с использованием схем ЭТ, различавшихся только использованным ИПП (применяли рабепразол по 40 мг/сут и генерический омепразол по 40 мг/сут), продемонстрировал, что более высокая стоимость терапии первой линии рабе-

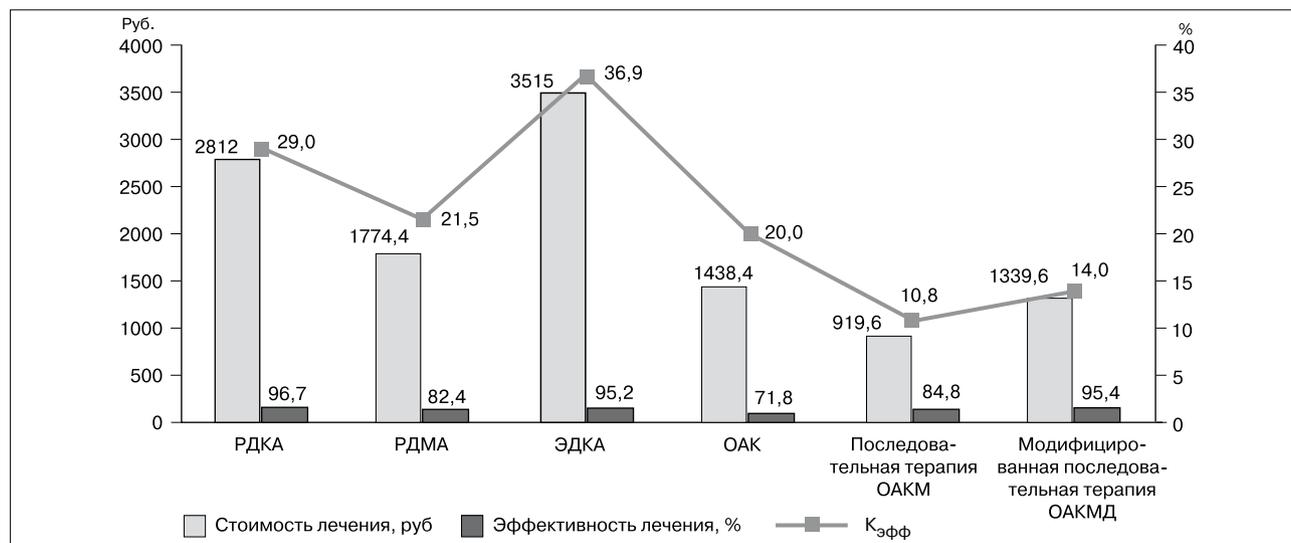


Рис. 3. Фармакоэкономическое исследование методом «затраты — эффективность» для 6 схем эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* [21].

О — омепразол, А — амоксициллин, К — кларитромицин, Д — висмута трикалия дицитрат, Р — рабепразол, М — метронидазол, Э — эзомепразол

Fig. 3. Pharmacoeconomical study by «cost-efficacy» method for 6 modes of *H. pylori* eradication therapy [21]. О — omeprazole, А — amoxicillin, К — clarithromycin, Д — bismuth tripotassium dicitrate, Р — rabeprazole, М — metronidazole, Э — esomeprazole

празолом по сравнению с лечением омепразолом проспективно нивелировалась благодаря ее более высокой эффективности, а следовательно и меньшей частоте назначения терапии второй линии, поэтому итоговые затраты при применении схемы с омепразолом оказались больше [46]. В другом исследовании, в котором были проанализированы фармакоэкономические показатели лечения с применением 6 схем ЭТ и различных ИПП (омепразол, эзомепразол, оригинальный рабепразол), установлено, что наиболее эффективной с наименьшим коэффициентом затратной эффективности ( $K_{\text{eff}}$ ) была четырехкомпонентная схема с оригинальным рабепразолом (рабепразол + висмута трикалия дицитрат + кларитромицин + амоксициллин):  $K_{\text{eff}}$  составил 29, эффективность лечения – 96,7% (рис. 3) [47].

С позиций современной медицины, безусловно, актуален фармакоэкономический анализ, позволяющий сопоставить схемы терапии с применением оригинальных препаратов и их генерических аналогов. Известно, что генерический препарат не всегда обладает должной биологической, фармакологической и терапевтической эквивалентностью с оригинальным препаратом из-за использования субстанций и вспомогательных веществ различного качества, а также малой доступности ряда стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции. В связи с этим практикующий врач нередко сталкивается с проблемой недостаточной эффективности генерических препаратов [23, 47]. Иллюстрацией подобной ситуации является ретроспективное исследование, проведенное в Италии, в котором оценивали частоту и причины замены оригинального ИПП на генерический препарат, а также потенци-

альную фармакоэкономическую выгоду от этого. Согласно полученным данным, замена ИПП на генерический препарат повлекла за собой достоверный рост расходов (как прямых, так и косвенных) на лечение в среднем на 61,14 евро в год на одного больного [48].

Сравнительный анализ терапевтической эффективности оригинального рабепразола и одного из его генериков продемонстрировал существенные различия. Так, антисекреторный эффект оригинального препарата достигался через 96 мин после приема, а генерика – лишь через 159 мин. В свою очередь средние значения pH в желудке и длительности удержания интрагастрального pH выше 4,0 при использовании оригинального препарата были значительно выше, чем при применении генерического препарата (3,93 против 3,19; 9,2 ч против 5,3 ч) [49].

Таким образом, в настоящее время ИПП являются основой лечения пациентов с КЗЗ. Целесообразность применения оригинального рабепразола в рамках терапии КЗЗ обусловлена механизмом его действия: быстрой кислотосупрессией, отсутствием зависимости эффективности препарата от генетически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, а также плейотропным действием, представленным гастропротективным потенциалом и собственной антигеликобактерной активностью. Помимо этого, результаты текущих фармакоэкономических исследований в популяции пациентов с КЗЗ свидетельствуют об эффективности оригинального рабепразола, так как при его использовании удается добиться наиболее приемлемого соотношения стоимости и эффективности лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Список литературы / References

1. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / Edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. 10th ed. 2015.
2. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 2014; 2:15-24 [Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Treatment perspectives for acid-related diseases. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2014; 2:15-24].
3. Руководство по внутренней медицине / Под ред. Г.П. Арutyunova, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М.; 2015 [Internal medicine: the guide / ed.: G.P. Arutyunov, A.I. Martynov, A.A. Spassky. M.; 2015].
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 2013; 5:17-22 [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. The clinical significance of the functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease overlap syndrome. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2013; 5:17-22].
5. Lassen A.T. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. Dan Med Bull 2007; 54(1):18-30.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача 2013; 7-8:12-4 [Mayev I.V., Andreyev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Proton pump inhibitors as basis of acid-related diseases treatment. Manual for polyclinic doctor 2013; 7-8:12-4].
7. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
8. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic & Clinical Pharmacology, 11<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Medical; 2009.
9. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Парцваниа-

- Виноградова Е.В.* Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы. Фарматека 2014; 14:62-9 [Andreyev D.N., Dicheva D.T., Lebedeva Ye.G., Partsvania-Vinogradova Ye.V. Pharmacological basis for proton pump inhibitors application. Farmateka 2014; 14:62-9].
10. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med 2016;14(1):179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z.
  11. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2013;2:9-14 [Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. The future of gastroesophageal reflux disease treatment. Consilium medicum. Gastroenterology 2013; 2:9-14].
  12. Осипенко М.Ф., Лопина О.Д., Эстунин Д.Г. Плейотропные эффекты рабепразола. Рос мед журн 2014; 20:1448-70 [Osipenko M.F., Lopina O.D., Estulin D.G. Pleiotropic effects of rabeprazole. Ros med zhurn 2014; 20:1448-70].
  13. Kromer W., Krüger U., Huber R., Hartmann M., Steinijans V.W. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology 1998;56(2):57-70. DOI:10.1159/000028183.
  14. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J Biol Chem 1997;272(36):22438-46. DOI: 10.1074/jbc.272.36.22438
  15. Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P., Ravie M., Blum A. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract]. Gastroenterology 2000;118:A5895. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)81016-1.
  16. Tejura B., Boyce M., Warrington S. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers [abstract]. Ninth United European Gastroenterology Week Meeting. Amsterdam. The Netherlands; October 2001.
  17. Barnett J.L., Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy. Manag Care 2001;10(10 Suppl):17-21.
  18. Desta Z.X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet 2002; 41(12):913-58. DOI: 10.2165/00003088-200241120-00002.
  19. Li-Wan-Po A., Girard T., Farndon P., Cooley C., Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17. Br J Clin Pharmacol 2010;69(3):222-30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
  20. Serrano D., Torrado S., Torrado-Santiago S., Gisbert J.P. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/- pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing Helicobacter pylori treatments. Curr Drug Metab 2012;13(9):1303-12. DOI: 10.2174/138920012803341393.
  21. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. Ind J Med Res 2008; 127(6):521-30.
  22. Maev I.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Yu.A. et al. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. World Appl Sci J 2014; 30:134-40. DOI: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61.
  23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 6:62-72 [Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. The causes for H. pylori eradication therapy failure. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 6:62-72].
  24. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol 2016;31(4):716-26. DOI: 10.1111/jgh.13233.
  25. Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y., Liu C.J., Wu M.C., Hu H.M., Hsu W.H., Yu F.J., Wu D.C., Kuo F.C. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol 2014;20(43):16029-36. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
  26. Padol S., Yuan Y., Thabane M., Padol I.T., Hunt R.H. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101(7):1467-75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x
  27. Sakai T., Aoyama N., Kita T., Sakaeda T., Nishiguchi K., Nishitora Y., Hohda T., Sirasaka D., Tamura T., Tanigawara Y., Kasuga M., Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. Pharm Res 2001;18(6):721-7. DOI: 10.1023/A:1011035007591.
  28. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009;65(1):19-31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5.
  29. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M., Kodaira C., Uotani T., Sahara S., Ichikawa H., Kagami T., Sugimoto K., Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. Eur J Clin Pharmacol 2014;70(9):1073-8. DOI: 10.1007/s00228-014-1713-y.
  30. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One 2013;8:e62162. DOI: 10.1371/journal.pone.0062162.
  31. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(5):414-25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
  32. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
  33. Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M., Grachev A.V., Velikolug K.A. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. Eksp Klin Gastroenterol 2015;(6):11-5.
  34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. Helicobacter pylori infection. M.: GEOTAR-Media; 2016].
  35. Zvyaga T., Chang S.Y., Chen C., Yang Z., Vupputgalla R., Hurley J., Thorndike D., Wagner A., Chimalakonda A., Rodrigues A.D. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. Drug Metab Dispos 2012;40(9):1698-711. DOI: 10.1124/dmd.112.045575
  36. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., Matsumaru H., Wakisaka-Saito N., Zhang H.M., Yamamoto T. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of Helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(11):3069-73.
  37. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. Helicobacter 2001;6(2):125-9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x.

38. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2010;16(10):1279-84. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279.
39. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhimy C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci 2003;48(2):322-8. DOI: 10.1023/A:1021983611768.
40. Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S., Wallner G., Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. Dig Dis Sci 2005;50(2):357-65. DOI: 10.1007/s10620-005-1611-3.
41. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shirashi T., Horie T., Iuchi A., Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. J Med Invest 2007;54(1-2):83-90. DOI: 10.2152/jmi.54.83.
42. Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.А. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 3:68-76 [Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Kucheryavy Yu.A. Pharmacoeconomics of acid-related diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 3:68-76].
43. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н. Лечение кислотозависимых заболеваний с позиций фармакоэкономики. Фарматека 2014; 12:53-8. [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N. Acid-related diseases treatment from the standpoints of pharmacoeconomics. Farmateka 2014; 12:53-8].
44. Kivioja A., Linnosmaa I., Vehvildinen A., Vohlonen J. Cost-minimization analysis of treatment of gastroesophageal reflux disease implications of varying holding time on conclusions. Eur J Pharm Sci 2004; 21(2-3):171-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2003.10.004.
45. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Сравнительная клинико-экономическая эффективность ингибиторов протонной помпы нового поколения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспер клин гастроэнтерол 2003; 5:35-9 [Starostin B.D., Starostina G.A. Comparative clinical and economical estimation of new generation proton pump inhibitors at the gastroesophageal reflux disease. Ekspier klin gastroenterol 2003; 5:35-9].
46. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренив Г.Л., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Тер арх. 2014; 86(8):56-61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Lezhneva Yu.A., Mayev I.V. Pharmacoeconomical scores for *Helicobacter pylori*-associated diseases treatment. Ter arkh. 2014; 86(8):56-61].
47. Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability. Wien Klin Wschr 2008; 120(3-4):63-9. DOI: 10.1007/s00508-008-0927-3.
48. Cammarota S., Bruzzese D., Sarnelli G., Citarella A., Menditto E., Riegler S., Savino I.G., Vozzella L., Piccinocchi G., Napoli L., Arpino G., Cuomo R. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. Eur J Clin Invest 2012; 42(10):1068-78. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02696.x.
49. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Пучков К.С., Чичула Ю.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола по данным рН-мониторинга. Здоровье Украины 2006; 8:63-4 [Peredery V.G., Chernyavsky V.V., Puchkov K.S., Chichula Yu.V. Comparative assessment of the antisecretory action of original and generic rabeprazole according to pH monitoring. Zdorovyie Ukrainy 2006; 8:63-4].

# Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и генно-средовых взаимодействий

Т.А. Самгина, Г.А. Животова, П.М. Назаренко, А.В. Полоников  
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Курск, Российская Федерация

## The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions

T.A. Samgina, G.A. Zhivotova, P.M. Nazarenko, A.V. Polonikov

Federal state educational government-financed institution of higher education «Kursk state medical university»,  
Ministry of healthcare Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить связь полиморфизмов (rs16944) гена интерлейкина-1 (IL-1), (rs1800795) гена интерлейкина-6 (IL-6), (rs1800896) гена интерлейкина-10 (IL-10) с развитием острого панкреатита (ОП) в русской популяции.

**Материал и методы.** Образцы цельной крови были получены у 297 больных ОП и 238 здоровых лиц. Генотипирование полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 выполнено с использованием полимеразной цепной реакции путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов.

**Результаты.** Установлено, что комбинация генотипов полиморфизмов 511CT×174GC генов IL-1 и IL-6 ассоциирована с риском развития ОП (OR=2,25, 95% CI 1,45–3,49; p=0,0018). Проведенный стратифицированный анализ показал, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития ОП выше, чем у пациентов с другими генотипами (OR=2,22, 95% CI 1,3–3,79; p=0,003). Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания, у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC риск развития ОП повышен при алкогольном анамнезе более 10 лет (OR=2,88, 95% CI 1,59–5,23; p=0,0004).

**Aim of investigation.** To study association interleukin-1 (IL-1) gene (rs16944), interleukin-6 (IL-6) gene (rs1800795), interleukin-10 (IL-10) gene (rs1800896) polymorphisms with development of acute pancreatitis (AP) in the Russian population.

**Material and methods.** Whole blood samples were received from 297 AP patients and 238 healthy controls. Genotyping of IL-1 gene (rs16944) polymorphisms, IL-6 gene (rs1800795), IL-10 gene (rs1800896) was carried out by polymerase chain reaction with allele discrimination by TaqMan-probes.

**Results.** The genetic polymorphism combination 511CT×174GC of IL-1 and IL-6 genes was associated to high risk of AP development (OR=2.25, 95%-CI 1.45–3.49; p=0.0018). According to stratification analysis smoking patients with 511CT genotype had higher AP risk, then the patients with other genotypes (OR=2.22, 95%-CI 1.3–3.79; p=0.003). Paired combination of genotypes to disease risk analysis demonstrated that at 511CT×174GC genotype combination the AP risk is highest at alcohol abuse history for over 10 years (OR=2.88, 95%-CI 1.59–5.23; p=0.0004).

**Conclusion.** Interleukin genetic polymorphism investigation may be useful at assessment of cytokine status in AP patients to predict the outcomes and to develop the

Самгина Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «КГМУ». Контактная информация: tass@list.ru; 3050406 г. Курск, ул. Студенческая, д. 7, кв. 300  
Samgina Tatyana A. — MD, lecturer, chair of surgery No. 2, Kursk state medical university.  
Contact information: tass@list.ru; Kursk, Studencheskaya str., 7, app. 300

Поступила: 15.02.17 / Received: 15.02.17  
Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

**Заключение.** Исследование генетических полиморфизмов интерлейкинов может оказаться полезным для оценки цитокинового статуса пациентов в процессе течения ОП с целью прогнозирования его исходов и разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике заболевания.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, наследственная предрасположенность, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-10, генетический полиморфизм.

personalized approach to treatment and prophylaxis.

**Key words:** acute pancreatitis, genetic predisposition, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, genetic polymorphism.

**Для цитирования:** Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и гено-средовых взаимодействий. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):27-33.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33

**For citation:** Samgina T.A., Zhivotova G.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):27-33.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33

## Введение

В основе развития *острого панкреатита* (ОП) лежат процессы аутоферментативного некролиза с возможным эндогенным инфицированием и вовлечением в патологический процесс тканей брюшинного пространства, брюшной полости и систем органов внебрюшинной локализации [1]. Согласно современным представлениям об этиологии и патогенезе, ОП представляет собой заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических и средовых факторов [2–4]. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние годы, генетические механизмы реализации предрасположенности к развитию ОП и его осложнений изучены недостаточно [2–4].

Хорошо известно, что важнейшую роль в патогенезе ОП и его осложнений играет активация цитокинового каскада, сопровождающаяся выбросом различных медиаторов воспаления и способствующая деструктивно-воспалительным изменениям поджелудочной железы [2–5]. Важнейшими провоспалительными цитокинами являются *интерлейкин-1* (IL-1) и *туморнекротизирующий фактор альфа* (TNF $\alpha$ ). Они вызывают образование на внутренней оболочке стенки сосудов очагов адгезии лейкоцитов, которые, проникая через сосудистую стенку, стимулируют синтез и выделение лейкоцитами и эндотелиальными клетками *интерлейкина-6* (IL-6) и *интерлейкина-8* (IL-8), тем самым заставляя клетки продуцировать лейкотриены, гистамин, простагландины, оксид азота и другие медиаторы воспаления [6]. IL-6 — основной медиатор ответа белков острой фазы воспаления, его уровень отражает активность всех провоспалительных цитокинов [7–9]. Примечательно, что длительное повышение концентрации IL-6

в сыворотке крови у больных деструктивным панкреатитом коррелирует с высокой частотой развития осложнений и летальностью пациентов [10]. *Интерлейкин-10* (IL-10) относится к группе противовоспалительных цитокинов и является ингибитором активности Т-хелперов 1-го типа. Основная его функция состоит в угнетении синтеза цитокинов и снижении активности макрофагов, в том числе продукции провоспалительных цитокинов [6].

Изучение роли полиморфизмов генов цитокинов в развитии ОП остается актуальным направлением исследований. Так, исследования по изучению роли полиморфизмов генов двух основных провоспалительных интерлейкинов — IL-1 (rs1143634 и rs16944) и IL-6 (rs1800795 и rs1800796) — в развитии ОП в китайской популяции показали, что у носителей генотипа +3954T/T IL-1 повышен риск развития ОП [11]. Также установлена связь полиморфизма (rs5029924) гена TNF $\alpha$  IP3 с риском развития ССВР при ОП вследствие повышения продукции белка A20 у жителей Китая [12]. В проведенном китайскими учеными мета-анализе, включавшем 1220 больных ОП и 1351 здорового индивида, выявлено отсутствие взаимосвязи ОП и полиморфизмов генов IL-1 $\beta$ : 3954 C/T (rs1143634) и 511 C/T (rs16944), IL-6: 174 G/C (rs1800795) и 634 C/G (rs1800796), IL-10: 1082 A/G (rs1800896), 819 C/T (rs1800871) и 592 C/A (rs1800872) [4], что может свидетельствовать о межпопуляционных различиях в ассоциациях генов с риском развития болезни.

**Цель** настоящего исследования — изучение роли полиморфизмов генов цитокинов (rs16944) IL-1, (rs1800795) IL-6, (rs1800896) IL-10 в развитии острого панкреатита у жителей Центральной России русской национальности.

## Материал и методы исследования

Исследование одобрено региональным этическим комитетом КГМУ, все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследований. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 297 неродственных больных острым небиллярным панкреатитом (82 женщины и 215 мужчин), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Городской клинической больницы № 4 и Областной клинической больницы г. Курска в период с 2012 по 2015 г., и 238 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний желудочно-кишечного тракта (83 женщины и 155 мужчин). Средний возраст больных составил  $48,9 \pm 13,1$  года, здоровых лиц —  $47,8 \pm 12,1$  года. Диагноз ОП устанавливали в соответствии с критериями классификации «Атлант-92» и её модификаций, предложенных Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatology) (г. Кочин, 2011 г.) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) (2012 г.), с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализы крови) и инструментальных (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография поджелудочной железы, эзофагогастродуоденоскопия) методов исследования [13].

Проводили анкетирование пациентов с целью получения сведений о курении, объеме, частоте и длительности употребления алкогольных напитков с последующим перерасчетом его количества в граммах этанола и формированием групп: курящие (275) и некурящие (274), употребляющие менее 200 г этанола в неделю (375) и 200 г и более (174), пьющие реже 1 дня в неделю (317) и 1 день и более (232), употребляющие алкоголь менее 10 лет (226) и 10 лет и более (323) [14].

У всех обследуемых проводили забор венозной крови для молекулярно-генетических исследований. Геномную ДНК выделяли стандартным методом — путем фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием протоколов, опубликованных в литературе [15]. С целью проверки качества генотипирования 10% проб было выбрано случайным образом «случай-контроль» для повторного анализа, результаты которого не отличались от первоначальных. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов с риском развития ОП

использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft», США). Уровень статистической значимости принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 представлены в табл. 1. Генотипы исследуемых полиморфизмов находились в соответствии с распределением Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Как видно из данных, приведенных в табл. 1, аллель 511Т (OR=0,76, 95%CI 0,59–0,97;  $p=0,03$ ) и генотип 511ТТ (OR=0,32, 95% CI 0,20–0,53;  $p=0,005$ ) были ассоциированы с пониженным риском развития ОП, а генотип 511СТ IL-1 — с повышенным риском (OR=2,02, 95% CI 1,42–2,87;  $p=0,003$ ). Статистически значимых различий в частотах выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 не установлено.

Анализ ассоциации парных сочетаний генотипов IL-1 и IL-6 позволил установить, что комбинация генотипов 511СТ×174GC (OR=2,25, 95%CI 1,45–3,49;  $p=0,0018$ ) ассоциирована с повышенным риском развития ОП, а комбинации генотипов 511ТТ×174 GG (OR=0,09, 95% CI 0,02–0,41;  $p=0,0001$ ), 511ТТ×174GC (OR=0,56, 95%CI 0,32–0,99;  $p=0,04$ ), 511ТТ×174CC (OR=0,21, 95%CI 0,06–0,76;  $p=0,009$ ), 511CC×1082GG (OR=0,15, 95%CI 0,04–0,44;  $p=0,0001$ ) и 511CC×1082GA (OR=0,41, 95% CI 0,22–0,75;  $p=0,0033$ ), наоборот, свидетельствуют о низком риске развития заболевания (табл. 2).

Затем проанализировали совместное влияние генотипов интерлейкинов и факторов риска развития ОП (курение и длительное употребление алкогольных напитков) на развитие заболевания (табл. 3). Статистически значимых различий в частотах выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в группах курящих и некурящих не установлено, однако у курящих носителей вариантных генотипов IL-1 риск развития ОП выше (OR=2,22, 95%CI 1,3–3,79;  $p=0,003$ ), чем у пациентов с генотипом дикого типа (OR=1,76, 95%CI 1,04–3,0;  $p=0,04$ ). Изучение ассоциации парных сочетаний генотипов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 с риском развития ОП в группе курящих больных и здоровых лиц показало, что комбинации этих полиморфизмов не оказывают влияния на риск развития ОП. Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития ОП при употреблении алко-

Таблица 1

Частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц

Генотипы/ аллели	Больные ОП (n=297), абс. число (%)	Здоровые лица (n=238), абс. число (%)	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)
CC IL-1	119(40,1)	100(42,0)	—	—
CT IL-1	150 (50,5)	80 (33,6)	15,38(0,003)	2,02(1,42–2,87)
TT IL-1	28 (9,4)	58 (24,4)	21,87(0,005)	0,32(0,20–0,53)
C IL-1	0,653	0,588	<b>4,75(0,03)</b>	0,76(0,59–0,97)
T IL-1	0,347	0,412		
GG IL-6	48 (16,2)	52 (21,8)	—	—
GC IL-6	169 (56,9)	131 (55,0)	0,19(0,67)	1,08(0,76–1,52)
CC IL-6	80 (26,9)	55 (23,2)	1,03(0,31)	1,23(0,83–1,82)
G IL-6	0,446	0,494	2,4(0,12)	1,21(0,95–1,54)
C IL-6	0,554	0,506		
GG IL-10	101 (33,8)	79 (33,2)	—	—
GA IL-10	139 (46,8)	119 (50,0)	0,54(0,46)	0,88(0,63–1,24)
AA IL-10	57 (19,4)	40 (16,8)	0,60(0,44)	1,19(0,76–1,86)
G IL-10	0,572	0,582	0,11(0,74)	2,04(0,82–1,33)
A IL-10	0,428	0,418		

Таблица 2

Ассоциации парных сочетаний генотипов полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 с риском развития острого панкреатита

Сочетания генотипов	Больные ОП (n=297), абс. число (%)	Здоровые лица (n=238), абс. число (%)	p*	OR (95%CI)
511CT×174GC	83 (27,9)	35 (14,7)	<b>0,0002</b>	2,25 (1,45–3,49)
511TT×174GG	2 (0,7)	16 (6,7)	<b>0,0001</b>	0,09 (0,02–0,41)
511CC×1082GG	4 (1,3)	20 (8,4)	<b>0,0001</b>	0,15(0,04–0,44)
511CC×1082GA	17 (5,7)	31 (13,0)	<b>0,0033</b>	0,41(0,22–0,75)

\*Уровень значимости p для критерия  $\chi^2$  ( $p_{\text{кор}}$  – уровень значимости, скорректированный на множественность сравнений – 0,006).

гольных напитков в течение 10 лет и более у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC риск развития заболевания повышен при алкогольном анамнезе более 10 лет (OR=2,88, 95%CI 1,59–5,23; p=0,0004).

### Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании установлено, что комбинация генотипов полиморфизмов

511CT×174GC генов IL-1 и IL-6 ассоциирована с риском развития ОП. Стратифицированный анализ, проведенный в группах курящих пациентов и здоровых лиц, показал, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития ОП выше, чем у пациентов с другими генотипами. Результаты анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания при употреблении алкогольных напитков в течение 10 лет и более свидетельствуют, что у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC

Таблица 3

Влияние генотипов интерлейкинов и факторов риска (курение и длительное употребление алкогольных напитков) на развитие острого панкреатита

Фактор риска, генотипы	Больные ОП, абс. число(%)		Здоровые лица абс. число(%)		OR (95%CI) $P_{value_2}$	
	без фактора риска	с фактором риска	без фактора риска	с фактором риска	без фактора риска	с фактором риска
Курение						
IL-1 511CT	52(49,5)	96(51,3)	44(35,8)	28(32,2)	$n=228$ 1,76(1,04–3,0) <b>0,04</b>	$n=274$ 2,22(1,3–3,79) <b>0,003</b>
IL-1 511CC+511TT	53(50,5)	91(48,7)	79(64,3)	59(67,8)		
Употребление алкогольных напитков более 10 лет						
IL-1 511CT× IL-6 174GC	41(28,1)	42(27,8)	16(20,8)	19(11,8)	$n=223$ 1,49 (0,77– 2,88) 0,2	$n=312$ 2,88 (1,59–5,2) <b>0,0004</b>
Другие сочетания генотипов IL-1 и IL-6	105(79,1)	109(72,2)	61(79,2)	142(88,2)		

повышен риск развития ОП при алкогольном анамнезе более 10 лет.

В течение последних лет проведено большое количество исследований по изучению ассоциаций полиморфизмов генов цитокинов с риском развития ОП [4,11,12,16–18]. Так, английские ученые не выявили ассоциации полиморфизма 3954 С/Т гена IL-1 с риском развития ОП среди европейцев [17,18]. Проведенный китайскими учеными мета-анализ, в который были включены 1220 больных ОП и 1351 здоровый индивид, позволил установить связь полиморфизма 251 Т/А гена IL-8 с развитием ОП среди китайцев, однако ассоциации изученных полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (rs1143634), IL-1 $\beta$  (rs16944), IL-6 (rs1800795), IL-6 (rs1800796), IL-10 (rs1800896), IL-10 (rs1800871), IL-10 (rs1800872) с развитием ОП не установлено [4]. В других исследованиях по изучению роли полиморфизмов 174 G/C и 634C/G гена IL-6 и 511 С/Т гена IL-1 $\beta$  [20], 3954 С/Т гена IL-1 и 1082 А/G гена IL-10 [19], проведенных среди китайцев, ассоциаций с риском развития ОП не обнаружено, однако установлена важная роль данных полиморфизмов генов цитокинов в развитии септического шока [19].

Исследования по изучению роли полиморфизмов генов трех основных провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$  (rs1143634), IL-1 $\beta$  (rs16944), IL-6 (rs1800795), IL-6 (rs1800796) – в развитии ОП показали, что среди китайцев у носителей (rs1143634) генотипа TT был повышен риск развития ОП [12].

Проведенное нами изучение роли полиморфизмов генов цитокинов генотипов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в развитии ОП у жителей русской национальности позволило не только выявить ассоциации

генотипов и комбинаций генотипов полиморфизмов с развитием ОП, но и установить триггерное влияние факторов риска развития ОП, а именно курения и употребления алкогольных напитков, на развитие заболевания у носителей определенных генотипов интерлейкинов.

Известно, что уровень IL-6 в сыворотке крови выше у носителей генотипа GG (mean 2209 pgmL(–1)), ниже у носителей генотипа CG (mean 1113 pgmL(–1)) и самый низкий у носителей генотипа CC (mean 256 pgmL(–1)). Мутантный С-аллель коррелирует с низким уровнем IL-6 в сыворотке крови [21]. Наличие Т-аллеля в промоторе 511С>Т гена IL-1 сопряжено с избыточной продукцией цитокина [22, 23].

IL-6 – основной медиатор ответа белков острой фазы воспаления, его уровень отражает активность всех провоспалительных цитокинов [7–9]. Продолжительное сохранение повышенной концентрации IL-6 в сыворотке крови у больных деструктивным панкреатитом коррелирует с высокой частотой возникновения осложнений и летальностью [10]. Механизм действия IL-1 связан с активацией естественных защитных реакций путем стимуляции в первую очередь неспецифических, а затем и специфических звеньев иммунитета [3, 15]. IL-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов и является ингибитором активности Т-хелперов 1-го типа. Его основная функция состоит в угнетении синтеза цитокинов и снижении активности макрофагов, в том числе продукции провоспалительных цитокинов. Известно, что генотип AA ассоциирован с низким синтезом IL-10, а генотипы GA и GG – с его умеренной и высокой продукцией, соответственно можно ожидать снижения иммунологической защиты на локальном уровне при наличии мута-

ции в гене IL-10 в результате повышения его концентрации.

Механизм действия IL-1 связан с активацией естественных защитных реакций путем стимуляции всех звеньев иммунитета и синтеза IL-6, который в свою очередь является основным медиатором ответа белков острой фазы воспаления, и повышенная концентрация его в сыворотке крови коррелирует с высокой частотой осложнений и летальностью. Известно, что мутантный T-аллель связан с избыточной продукцией цитокина IL-1, а мутантный C-аллель коррелирует с низким уровнем цитокина IL-6 в сыворотке крови. Таким образом, полученные нами результаты, свидетельствующие о повышенном риске развития острого панкреатита у носителей генотипа 511CT гена IL-1 и комбинации генотипа 511CT гена IL-1 и комбинации генотипов 511CT174GC, показали преимущества проявления провоспалительного эффекта в гетерозиготном состоянии, эффект сверхдоминирования.

В перспективе с практической точки зрения результаты генетического тестирования полимор-

физмов генов IL-1 и IL-6 можно будет использовать для формирования среди населения, а также членов семей, отягощенных развитием панкреатита, группы риска развития болезни с целью проведения необходимых мероприятий по ее предупреждению. Исследование генетических полиморфизмов интерлейкинов может оказаться полезным для оценки цитокинового статуса пациентов с ОП с целью прогнозирования его исходов и разработки персонализированных подходов к лечению больных.

В настоящем исследовании установлено, что комбинация генотипов полиморфизмов 511CT×174GC генов IL-1 и IL-6 ассоциирована с риском развития ОП. Проведенный стратифицированный анализ показал, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития ОП выше, чем у пациентов с другими генотипами. Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания, у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC повышен риск развития ОП при алкогольном анамнезе более 10 лет.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Список литературы / References

1. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Азапов М.А. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. Хирургия 2010;3:54-61 [Gorsky V.A., Kovalchuk L.V., Agapov M.A. Antimediator therapy at complex approach to acute destructive pancreatitis. Khirurgiya 2010; 3:54-61].
2. La Rusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:467-74.
3. Curley P.J., McMahon M.J., Lancaster F. et al. Reduction in circulating levels of CD4 positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin-6 and disease severity. Br J Surg 1993; 80:1312-5.
4. Yin Y.W., Sun Q.Q., Feng J.Q., Hu A.M., Liu H.L., Wang Q. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: asystematic review and meta-analysis. Mol Biol Rep 2013 Oct;40(10):5931-41.
5. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит: современное состояние проблемы и нерешённые вопросы. Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского 2008; 3(3):104-12 [Bagnenko S.F., Goltsov V.R. Acute pancreatitis: state-of-the-art and unresolved issues. Almanakh instituta khirurgii im. A.V.Vishnevskogo 2008; 3(3):104-12].
6. Синенченко Г.И., Пивоварова Л.П., Шильяев А.В., Двойнов В.Г. Прогностические критерии тяжести острого деструктивного панкреатита. Вестн Рос военно-мед акад 2007; 1(17): 100-5. [Sinchenko G.I., Pivovarova L.P., Shilyaev A.V., Dvoynov V.G. Severity prognostic criteria at acute destructive pancreatitis. Vestn Ros voyen-med akad 2007; 1(17):100-5].
7. Biffi W., Moore E., Moore F., Pelerson V. Interleukin-6 in the injured patient. Ann Surg 1996; 224:647-64.
8. Castell J.V., Gomes-Lechon M.J., David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein in synthesis in adult human hepatocytes. FEBS Lett 1989;242: 237-9.
9. Opal S., De Palo V. Anti-inflammatory cytokines. Chest 2000; 1(17):1162-72.
10. Heath D., Cruickshank A., Gudgeon M., Jehanli A., Shenkin A., Imrie C. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response potential as early means of severity assessment in acute pancreatitis. Gut 1993; 34(1):41-5.
11. Chi D.Z., Chen J., Huang D.P. Influence of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis. Gen Mol Res 2015 Feb 3;14(1):975-80.
12. Liu Y., Dan G., Wu L. et al. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population. PLoS One 2014 Jul 22; 9(7):103-4.
13. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62(1): 102-11.
14. Furtwaengler N.A., de Visser R.O. Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines. Drug Alcohol Rev 2013;32:11-8.
15. Koressar T., Remm M. Enhancements and modifications of primer design program Primer3. Bioinformatics 2007;23:1289-91.

16. *Симбирцев А.С.* Биология семейства интерлейкин-1 человека. Иммунология 1998; 3:9-17 [*Simbirtsev A.S.* Biology interleukin-1 family in humans. Immunologiya 1998; 3:9-17].
17. *Smithies A.M., Sargen K., Demaine A.G., King-smorth A.N.* Investigation of the interleukin 1 gene cluster and its association with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:234-40.
18. *Powell J.J., Fearon K.C., Siriwardena A.K., Ross J.A.* Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery* 2001; 129:633-40.
19. *Zhang D.L., Zheng H.M., Yu B.J., Jiang Z.W., Li J.S.* Association of polymorphisms of IL and CD14 genes with acute severe pancreatitis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2005;11:4409-13.
20. *Chen X.Q.* A study on the association between the interleukin-1b, interleukin-6 gene polymorphisms and the condition of patients with acute pancreatitis. Fujian Medical University (Master thesis); 2007. P. 1-49.
21. *Tischendorf J.J., Yagmur E., Scholten D.* et al. The interleukin-6 (IL-6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL-6. *Int J Immunogenet* 2007 Dec; 34(6):413-8.
22. *Ferri C., Sciacca F.L., Grimaldi L.M.E.* et al. Lack of association between IL-1A and IL-1B promoter polymorphisms and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69:564-5.
23. *Furuta T., el-Omar E.M., Xiao F.* et al. Interleukin 1 beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123(1):92-105.

# Пациентка 52 лет с интерстициальной пневмонией, дисфагией и синдромом Рейно

Д. Е. Румянцева, А. С. Трухманов, Н. И. Кокина, Т. В. Рощина, О. А. Сторонова, Е. А. Коган, А. В. Степанов, А. Ф. Шептулина, В. Т. Ивашкин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## 52-year-old patient with interstitial pneumonia, dysphagia and Reynaud's syndrome

D.Ye. Rumyantseva, A.S. Trukhmanov, N.I. Kokina, T.V. Roschina, O.A. Storonova, Ye.A. Kogan, A.V. Stepanov, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

**Для цитирования:** Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кокина Н.И., Рощина Т.В., Сторонова О.А., Коган Е.А., Степанов А.В., Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Пациентка 52 лет с интерстициальной пневмонией, дисфагией и синдромом Рейно. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):34-44.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-34-44

**For citation:** Rumyantseva D.Ye., Trukhmanov A.S., Kokina N.I., Roschina T.V., Storonova O.A., Kogan Ye.A., Stepanov A.V., Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. 52-year-old patient with interstitial pneumonia, dysphagia and Reynaud's syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):34-44.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-34-44

**Румянцева Диана Евгеньевна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Rumyantseva Diana Ye.** — postgraduate student, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Кокина Наталья Ивановна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Kokina Nataliya I.** — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, head of pulmonology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov University

**Рощина Татьяна Викторовна** — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Сторонова Ольга Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Коган Евгения Алтаровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Степанов Александр Владимирович** — врач отделения лучевой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Шептулина Анна Фароковна** — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Поступила: 15.03.2017 / Received: 15.03.2017

Принята: 26.04.2017 / Accepted: 26.04.2017

**Б**ольная С. 52 лет госпитализирована в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко с жалобами на малопродуктивный сухой кашель, одышку при небольших физических нагрузках, онемение и отечность пальцев рук, посинение кожи рук при контакте с холодной водой и затруднение прохождения пищи по пищеводу.

*На основании жалоб больной можно сделать заключение о поражении дыхательной и пищеварительной систем, а также дигитальных артерий и сосудов кожи.*

*Малопродуктивный сухой кашель может быть симптомом поражения верхних и нижних дыхательных путей инфекционной и неинфекционной природы. Так как кашель не сопровождается повышением температуры тела, из круга дифференциального диагноза мы можем исключить острые заболевания инфекционной природы. Сухой кашель может быть симптомом хронического бронхита, бронхиальной астмы, пневмосклероза, интерстициальных заболеваний легких, бронхогенного рака легкого, метастазирования злокачественных новообразований из других органов, а также системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани (например, системной склеродермии), экзогенного альвеолита, лекарственного пневмонита.*

*Одышка может быть симптомом поражения сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, а также системы кроветворения (например, при анемии). Сочетание одышки с малопродуктивным сухим кашлем позволяет считать ее прежде всего проявлением заболеваний органов дыхания. В этом случае в круг дифференциального диагноза необходимо включить заболевания, сопровождающиеся поражением альвеол, бронхиол и мелких бронхов: пневмония, рак легкого, эмфизема легких, плевриты, интерстициальные заболевания легких. Кроме того, на этапе сбора жалоб нельзя исключить, что одышка у пациентки может быть проявлением сердечно-сосудистой недостаточности, и необходимо исключить заболевания сердца, осложненные недостаточностью кровообращения.*

*Онемение и отечность пальцев рук, а также посинение кожи рук при контакте с холодной водой свидетельствуют о наличии у пациентки синдрома Рейно. Различают первичный и вторичный синдром Рейно [1]. Первичный встречается в 90% случаев. Вторичный может возникнуть при системных заболеваниях, таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), при гематологических заболеваниях.*

*Затруднение прохождения пищи по пищеводу (пищеводная дисфагия) может быть симп-*

*томом различных заболеваний. Выделяют три группы причин, вызывающих пищеводную дисфагию: поражение слизистой оболочки пищевода, болезни средостения и нейромышечные заболевания [2]. Поражение слизистой оболочки пищевода возникает наиболее часто при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), опухолях пищевода, химических и радиационных поражениях, инфекционном эзофагите. К болезням средостения, которые способны вызвать пищеводную дисфагию, относятся сердечно-сосудистые заболевания (аневризма аорты, дилатация предсердий), опухоли органов средостения. Нейромышечные заболевания пищевода возникают при поражении его гладкой мускулатуры и подслизистого нервного сплетения, например, при ахалазии кардии, моторных нарушениях пищевода (первичных и вторичных), системной склеродермии или как результат оперативного вмешательства (антирефлюксные операции).*

*Таким образом, вышеперечисленные симптомы могут являться проявлением широкого спектра заболеваний. Для установления причин жалоб пациентки необходимо собрать подробный анамнез болезни и провести лабораторно-инструментальные исследования.*

*Из анамнеза заболевания известно, что в 2002 г. (37 лет) пациентка отметила появление эпизодов приступообразного сухого кашля. За медицинской помощью не обращалась и самостоятельно не лечилась. В 2009 г. (44 года) кашель стал носить постоянный характер, однако по этому поводу пациентка не обследовалась. В 2012 г. (47 лет) госпитализирована в городскую больницу. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлены признаки хронического бронхита. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) — показатели в пределах нормальных значений. Данные бронхоскопии: эндоскопическая картина соответствует диффузному двустороннему бронхиту. При УЗИ исследовании органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, Эхо-КГ патологии не обнаружено. На основании результатов проведенного обследования выставлен диагноз: хронический бронхит. Проводилась терапия бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) со слабоположительным эффектом. Кашель сохранялся, и через 6 месяцев пациентка обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко для дальнейшего обследования и лечения. В клинике была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой обнаружены двусторонние интерстициальные изменения в легких (рис. 1). В верхней доле правого легкого визуализируются единичные субплеврально расположенные очаги*

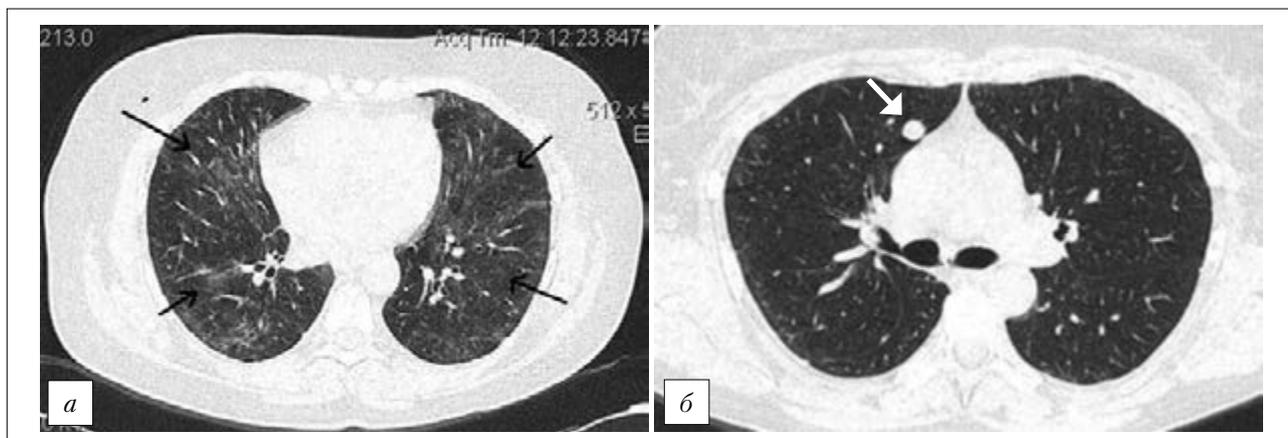


Рис. 1. КТ органов грудной клетки больной С. (2012 год).

*a* — двусторонние интерстициальные изменения в легких по типу «матового стекла» (указано черными стрелками);

*b* — очаговое образование верхней доли правого легкого (указано белой стрелкой)

Fig. 1. Chest CT of the patient S. (at the year 2012).

*a* — «ground glass» bilateral interstitial «pulmonary changes» (shown by black arrows);

*b* — focal lesion of the right upper lobe (shown by white arrow)

с четкими контурами. В 3-м сегменте парамедиастенально расположен очаг размерами 9×7 мм с мелкими плотными включениями. В средних и нижних отделах легких, преимущественно в кортикальных зонах, — признаки утолщения и уплотнения внутридолевого интерстиция, плотность прилежащей легочной ткани повышена по типу «матового стекла». Просветы субсегментарных бронхов на этом уровне умеренно расширены, стенки бронхов уплотнены, умеренно утолщены. Интенсивность и распространенность изменений нарастает по направлению от верхушки к диафрагме.

Малопродуктивный кашель, а также результаты проведенного ранее обследования свидетельствовали в пользу интерстициальных заболеваний легких. Однако необходимо было верифицировать единичные очаги в верхней доле правого легкого. Пациентке был выставлен **предварительный диагноз**: интерстициальное заболевание легких. Очаговые образования верхней доли правого легкого.

В анализах крови выявлено повышение уровня IgG до 17,3 г/л (норма 7–16), IgM до 2,8 г/л (норма 0,4–2,3), IgA в пределах нормальных значений. *Ревматоидный фактор* (РФ) — отрицательный, *С-реактивный белок* (СРБ) — 0,912 мг/дл (норма <1 мг/л), АСЛ-О — 0 МЕ/мл. Изменений в коагулограмме не выявлено. Электрофорез белков: альбумин — 57,9% (норма 53–63),  $\alpha_1$ —3,3% (норма 3,8–6,5),  $\alpha_2$ —9,4% (норма 6,5–10,0),  $\beta$  — 13,0% (норма 10–15),  $\gamma$  — 16,4% (норма 14,5–19,5). В анализе мокроты: лейкоциты 7–15–35 в поле зрения, эозинофилы 5–10–15, значительное количество плоского эпителия, спирали Куршмана и *бацилы Коха* (БК) не найдены.

При оценке ФВД выявлено снижение легочных объемов, нарушение по рестриктивному типу (индекс Тиффно — 89%). УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы. Обнаружение очаговых образований в легком требовало включения в дифференциальный ряд первичных и вторичных опухолей, туберкуломы, кисты, абсцесса легкого. Для исключения туберкулеза проведен Диаскин тест — результат отрицательный. Для исключения рака молочных желез и метастатического поражения легкого выполнена маммография: фиброзно-кистозная мастопатия. Фиброзные изменения молочных желез. Аксиллярная лимфаденопатия слева.

Принимая во внимание необходимость морфологической верификации диагноза и уточнения природы очагового поражения в легких, пациентке выполнена атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого.

При гистологическом исследовании (рис. 2 *a, б*) в биоптатах, взятых из субплеврально расположенных очагов, выявлены признаки гамартомы; в биоптатах легочной ткани — картина обычной интерстициальной пневмонии.

На основании полученных данных был сформулирован клинический диагноз. **Основное заболевание**: интерстициальное заболевание легких: обычная интерстициальная пневмония. **Осложнения**: дыхательная недостаточность I степени. **Сопутствующие заболевания**: множественные гамартомы правого легкого. Атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого 02.04.2012. Фиброзно-кистозная мастопатия. **Морфологический диагноз**: хондроматозная гамартома верхней доли правого легкого.

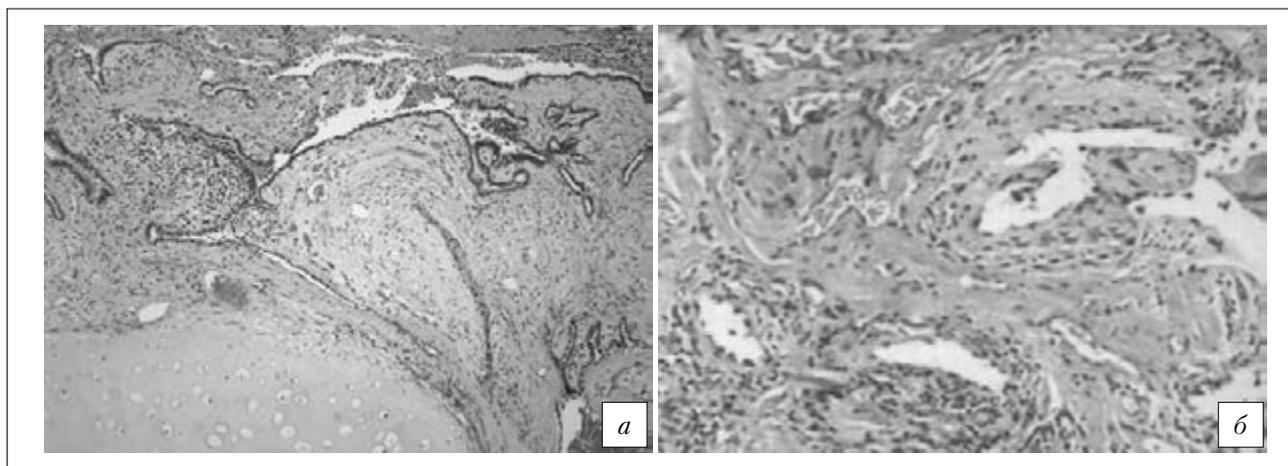


Рис. 2. Гистологическая картина при исследовании биоптатов.

*а* — взяты из очагов правого легкого — картина гамартомы, состоящей из эластического хряща и островков мерцательного эпителия, формирующего железистые ходы с фиброзной капсулой;

*б* — взяты из легочной ткани — легочный рисунок обеднен, вытеснен выраженными фиброзными изменениями с формированием миофибробластических фокусов и воспалительной инфильтрацией лимфо-макрофагальными элементами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 2. Histological presentation of pulmonary biopsy specimens.

*a* — sample from the foci in the right lung — hamartoma pattern consisting of elastic cartilage and islets of ciliary epithelium creating the glandular tracts with fibrous capsule;

*b* — received from pulmonary tissue: pulmonary pattern is depleted, substituted by severe fibrous changes with development of myofibroblastic foci and inflammatory lympho-macrophagic infiltration. Hematoxyline and eosine stain,  $\times 200$

Проводилось лечение преднизолоном в дозе 35 мг в сутки с постепенным снижением ее до 8 мг метипреда. На фоне лечения интенсивность кашля уменьшилась. Пациентка выписана с улучшением состояния здоровья. Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию метипредом в дозе 6 мг в сутки.

В дальнейшем пациентка ежегодно госпитализировалась в отделение пульмонологии в связи с ухудшением состояния после перенесенных ОРВИ: усиление кашля, появление трудноотделяемой вязкой мокроты, одышки. По результатам КТ от 2014 г.: состояние после атипичной резекции верхней и нижней долей правого легкого, по сравнению с данными КТ от 2012 г. существенной динамики не обнаружено.

В 2015 г. (50 лет) пациентка стала отмечать усиление одышки, затруднение прохождения пищи по пищеводу, онемение и отечность пальцев рук, посинение кожи рук при контакте с холодной водой. С этими жалобами она обратилась в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко для дальнейшего обследования и верификации диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что большая родилась в 1965 г. в Москве. В настоящее время работает экономистом. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя и наркотических веществ) отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет регулярные по 6 дней через 28 дней, обильные; 2 беременности. Аллергологический

анамнез не отягощен. Наследственный анамнез пациентки не отягощен. Контакт с инфекционными больными, выезд за пределы места проживания за последние 6 месяцев отрицает.

По данным анамнеза, в течении заболевания можно выделить несколько этапов. **Первый** — обусловлен поражением легких и появлением периодического малопродуктивного кашля. Спустя 7 лет отмечается **второй** этап болезни, когда кашель стал носить постоянный характер, что может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. **Третий** этап связан с присоединением жалоб со стороны пищеварительной системы (дисфагия) и синдрома Рейно. Подобная последовательность вовлечения в патологический процесс легочной, пищеварительной систем и опорно-двигательного аппарата может свидетельствовать как о системном заболевании, так и о наличии у пациентки нескольких сочетанных заболеваний.

Появление сухого кашля без повышения температуры тела на первом этапе болезни может быть проявлением широкого спектра заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Изменение характера кашля с периодического на постоянный свидетельствует о прогрессировании болезни. Однако отсутствие других жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы — боль за грудиной, отеки нижних конечностей, перебои в работе сердца — позволяют

на данном этапе исключить из круга дифференциального диагноза заболевания сердца. Результаты ЭКГ и Эхо-КГ также не подтвердили поражения сердечно-сосудистой системы.

В 2012 г. (спустя 10 лет от начала заболевания) на основании проведенного обследования пациентке с постоянным сухим кашлем впервые был выставлен диагноз: хронический бронхит. Однако проводимая терапия бронхолитиками не дала положительного эффекта. Кашель по-прежнему сохранялся. Это заставило пациентку обратиться за медицинской помощью в клинику им. В. Х. Василенко.

Сохраняющийся кашель на фоне проводимой терапии, вероятнее всего, свидетельствовал о вовлечении в патологический процесс паренхимы легких. Это подтвердили результаты исследования ФВД: нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу.

При КТ органов грудной клетки были обнаружены двусторонние интерстициальные изменения в легких. Кроме того, в верхней доле и в 3-м сегменте правого легкого выявлены очаги с четкими контурами. В нижних отделах легких выявлены изменения по типу «матового стекла». Эти изменения подтверждали интерстициальное поражение легких и позволили исключить хронический бронхит, как причину постоянного кашля. Однако по результатам КТ нельзя было верифицировать выявленные очаги в правом легком. Они могли свидетельствовать о наличии туберкулеза, опухоли легкого или метастазах из других органов.

Пациентка не указывала на прием лекарственных препаратов, что позволяет исключить у нее лекарственный пневмонит. Атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого подтвердила у пациентки интерстициальное поражение легких. Гистологическая картина биоптатов из очагов правого легкого соответствовала гамартоме. Клиническая картина заболевания была обусловлена интерстициальным поражением легких, так как множественные гамартомы из-за небольшого размера обычно протекают бессимптомно.

Интерстициальные заболевания легких могут развиваться самостоятельно или в рамках системной болезни (ревматоидный артрит, системная склеродермия, васкулиты, воспалительные заболевания кишечника, болезни крови, первичный билиарный холангит и др.). Отсутствие других жалоб, а также нормальные показатели анализов крови и мочи, отрицательный РФ и нормальные значения СРБ, коагулограммы, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости позволяют предположить у пациентки именно идиопатический легочный фиброз. Основой терапии у таких пациентов являются

ГКС и цитостатики. Назначенный курс преднизолона в дозе 35 мг в сутки с последующим переходом на поддерживающую терапию метипредом 8 мг в сутки дал положительный эффект, самочувствие пациентки улучшилось.

Присоединение симптомов поражения желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата на третьем этапе течения болезни потребовали проведения дополнительного обследования с целью уточнения диагноза. Эти симптомы, как говорилось выше, можно было рассматривать в рамках сопутствующих заболеваний или манифестировавшего поражением легких системного заболевания.

При объективном обследовании в отделении состояние больной относительно удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, чистый, умеренной влажности. Индекс массы тела (ИМТ) 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. При осмотре кистей рук отмечается уплотнение и утолщение кожи пальцев. Обращает на себя внимание незначительное истончение губ пациентки и радиальные морщины вокруг рта («кисетный рот»). При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, ниже углов лопаток с обеих сторон — крепитация. Частота дыхания составляет 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Отечность пальцев рук у пациентки характерна для синдрома Рейно. Истончение губ и радиальные морщины вокруг рта являются патогномоничными признаками системной склеродермии (ССД). Вероятнее всего, синдром Рейно у данной пациентки следует рассматривать в рамках системного заболевания. Для подтверждения диагноза ССД необходимо провести дообследование, а также, согласно новым диагностическим критериям, оценить правомочность диагноза. Аускультативная картина в легких свидетельствует о вовлечении в патологический процесс мелких бронхов и бронхиол, а также паренхимы легких.

В клинике проведено обследование пациентки. В клиническом анализе крови выявлен незначительный лимфоцитоз, остальные показатели в пределах нормальных значений (табл. 1). В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. Показатели сывороточных уровней IgA, IgM и IgG, коагулограммы (АЧТВ, % протромбина по Квику, фибриноген) находились

Таблица 1.

Динамика лабораторных показателей больной С. за период с 2012 по 2016 гг.

	2012 г.	2016 г. (период госпитализации)	Референсные значения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,1	4,3	3,8–6,1
Гемоглобин, г/л	129,4	136,9	117–180
ЦП	0,95	0,9	0,8–1,05
Лейкоциты, $10^9/л$	7,0	6,5	4,0–11,0
Лимфоциты, %	43,1	<b>45,4</b>	18–44
Нейтрофилы, %	43,3	44,4	45–72
Моноциты, %	6,0	5,8	2–10
Эозинофилы, %	3,9	3,9	0–5
Базофилы, %	0,2	0,4	0–2
Тромбоциты, $10^9/л$	297,3	322,8	150–450
СОЭ, мм/ч	10	<b>14</b>	2–10
IgA, г/л	2,1	1,9	0,7–4,0
IgM, г/л	<b>2,4</b>	1,36	0,4–2,3
IgG, г/л	<b>17,3</b>	10,76	7–16
АЧТВ	–	1,0	0,75–1,25
Протромбин по Квику, %	–	106	70–130
Фибриноген, г/л	–	3,18	1,8–4,0
АНФ	–	1:80	1:40–1:80
Антитела к Scl-70	–	<b>положительный</b>	отрицательный
РФ	отрицательный	отрицательный	отрицательный
Са, ммоль/л	–	2,33	2,08–2,65
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	–	1,31	1,12–1,32

в пределах референсных значений. Обращает на себя внимание обнаружение антител к топоизомеразе I (антитела к Scl-70), титр антиядерных антител – АНФ – 1:80 (норма 1:40–1:80). Ревматоидный фактор – отрицательный.

Уровень амилазы мочи 399,4 ед/л (норма 60–500). Отклонений в общем анализе мочи, анализе кала не выявлено.

*Исследование антител к топоизомеразе I было выполнено с целью диагностики ССД. Эти антитела являются специфичными для системной склеродермии. Риск развития и прогрессирования пневмосклероза и поражения других внутренних органов у пациентов, у которых выявляются антитела к антигену Scl-70, выше [3]. Так, у описываемой больной наблюдалось постепенное прогрессирование заболевания, несмотря на терапию ГКС. Титр антинуклеарных антител у пациентки находится на верхней границе нормы. Они обнаруживаются у 90–100% больных ССД [4].*

Нормальные показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи свидетельствуют об отсутствии поражения печени и почек.

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокраще-

ний 78 ударов в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца.

При спирометрии выявлено нарушение вентилиционной функции легких по рестриктивному типу: *жизненная емкость легких* (ЖЕЛ) составила 62% (норма >80%), *функциональная жизненная емкость легких* (ФЖЕЛ) – 63% (норма >80%), *объем форсированного выдоха за 1 секунду* (ОФВ1) – 59% (норма >70%), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ – 93% (норма 75–85%).

Пациентке выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 3): состояние после краевой резекции верхней и нижней долей правого легкого – металлические скрепки и окружающий их пневмофиброз. Субплевральный очаг в S<sub>II</sub> правого легкого прежних размеров. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. В нижних и средних отделах обоих легких сохраняются уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, а также междолькового и внутридолькового интерстиция (сетчатые по типу «матового стекла»). На этом фоне отмечены тракционные бронхоэктазы в S<sub>V</sub> с обеих сторон. Интраторакальные лимфатические узлы не увеличены. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не обнаружено. Сердце обычных

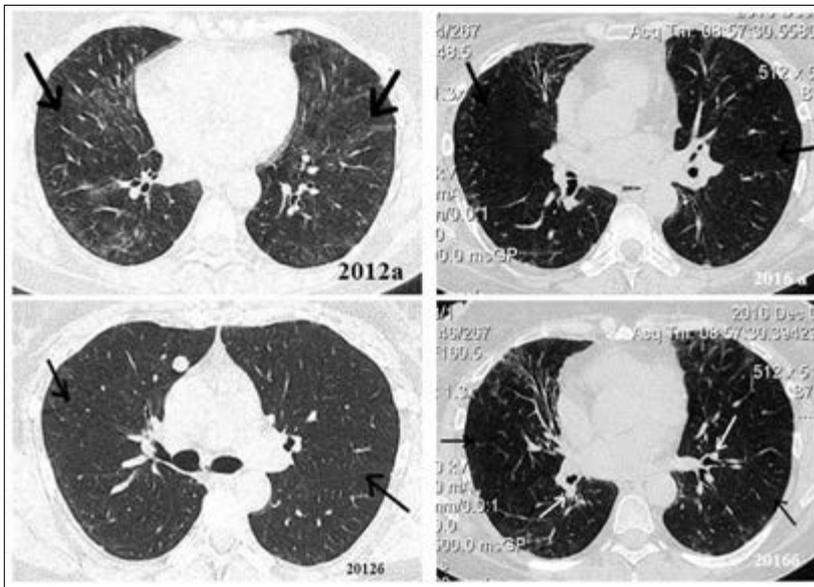


Рис. 3. Динамика КТ-картины органов грудной клетки за период с 2012 г. по 2016 г. Сохраняются изменения по типу «матового стекла» (указано черными стрелками). Появились тракционные бронхоэктазы в  $S_V$  с обеих сторон (указано белыми стрелками) и ретикулярная исчерченность

Fig. 3. Dynamics of chest CT presentation at 2016 in comparison to 2012. «Ground glass» pattern remains (indicated by black arrows). Traction bronchiectasia in  $S_V$  at both sides (indicated by white arrows) with reticular striation

размеров, листок перикарда тонкий. Диаметр легочного ствола 26 мм, правой легочной артерии — 22 мм, левой легочной артерии — 20 мм. Скелет без деструктивных изменений.

Изменения, выявленные при спирометрии, характерны для нарушения вентиляции по рестриктивному типу, которое обусловлено у данной пациентки уменьшением способности легочной ткани к растяжению вследствие интерстициального заболевания легких.

Результаты КТ органов грудной клетки: КТ-картина соответствует интерстициальному поражению легких — уплотнение и утолщение междольковых перегородок, «матовое стекло», уплотнение стенок бронхов. По сравнению с 2012 г., отмечается появление бронхоэктазов, характерных для интерстициального поражения легких при ССД, а также появления ретикулярной исчерченности, что свидетельствует о прогрессировании поражения легочной ткани. Диаметр легочного ствола составляет 26 мм, что не является признаком легочной гипертензии, однако полностью ее не исключает.

Учитывая жалобы на затруднение прохождения пищи по пищеводу, а также предполагаемый диагноз ССД, для выявления поражения пищевода (гипотония или стриктуры) пациентке выполнено рентгенологическое исследование с сульфатом бария (рис. 4). Результаты исследования сви-

детельствуют об ослаблении перистальтики пищевода.

С целью выявления степени повреждения слизистой оболочки пищевода пациентке выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Заключение: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит. Антральный гастрит с очаговой атрофией. Бульбит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Кроме того, для выявления моторных нарушений пищевода необходимо было оценить его двигательную функцию (рис. 5). По данным исследования двигательной функции пищевода в режиме HRM (*High resolution manometry* — манометрии высокого разрешения) давление покоя *верхнего пищеводного сфинктера* (ВПС) в норме, раскрытие ВПС в ответ на глоток в пределах нормальных значений. Давление покоя *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) и его раскрытие в ответ на влажный глоток в норме. Сокращения в грудном отделе пищевода перистальтические со сниженной интенсивностью в дистальном отделе. В соответствии с Чикагской классификацией 3-го пересмотра, полученные данные свидетельствуют о неэффективной моторике пищевода [2].

У пациентов с ССД органы желудочно-кишечного тракта поражаются в 90% случаев [5]. При этом наиболее часто в патологический процесс вовлекается пищевод. При рентгенологическом исследовании с сульфатом бария не выявлено стриктур, которые могут развиваться у пациентов с ССД вследствие рефлюкс-эзофагита. В пользу поражения пищевода свидетельствует ослабление его перистальтики. Это подтверждается результатами манометрии. У пациентки имеет место поражение только грудного отдела пищевода. Снижения давления НПС не отмечается.

Таким образом, учитывая наличие у пациентки синдрома Рейно, ей было выполнено капилляроскопическое исследование ногтевого ложа. В результате выявлено значительное снижение числа капилляров с формированием бессосудистых полей и кустовидных капилляров, расширение капилляров выражено умеренно.

Изменения при капилляроскопии характерны для поздней стадии ССД, так как на ранних стадиях, как правило, не наблюдается редукации капилляров и формирования бессосудистых полей [6].



Рис. 4. Рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария.  
 а — пищевод проходим, расширений и сужений его просвета не выявлено;  
 б — угол Гиса выпрямлен, перистальтика ослаблена, стенка пищевода ровная, эластичность сохранена, складки продольного направления не изменены;  
 в — кардия смыкается, видны продольные складки

Fig. 4. Esophageal X-ray investigation with barium sulfate swallow.

а — esophagus is patent, no dilations or strictures are present; б — the angle of His is straightened, peristaltic waves are weak, esophageal wall is smooth, elasticity is preserved, longitudinal folds are normal; в — cardia is competent, longitudinal folds can be visualized

При подсчете баллов, согласно новым диагностическим критериям, разработанным ACR и EULAR, по результатам проведенного обследования пациентка набрала 10 баллов [7], что подтверждает правомочность диагноза ССД.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований был установлен **клинический диагноз**: системная склеродермия подострое течение с поражением легких, желудочно-кишечного тракта (эзофагит с дисфагией), плотный отек кожи, синдром Рейно, склеродактилия, капиллярскопические изменения. Антитела к Scl-70 +. **Осложнения**: дыхательная недостаточность II степени. **Сопутствующие заболевания**: множественные гамартмы верхней доли правого легкого. Операция: атипичная резекция верхней и нижней доли правого легкого от 2.04.2012 г. **Морфологический диагноз**: гамартома. Интерстициальная пневмония.

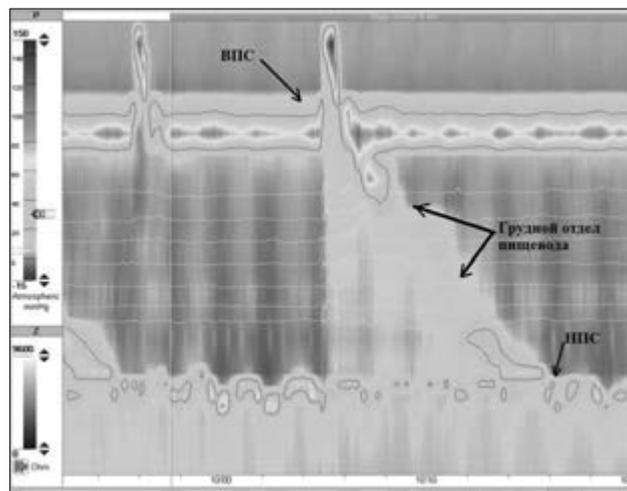


Рис. 5. Исследование двигательной функции пищевода в режиме HRM.  
 ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер

Fig. 5. HRM investigation of esophageal motility

## Обсуждение

Системная склеродермия — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, приводящей к ангиопатии, продукцией аутоантител и дисфункцией фибробластов с последующей выработкой коллагена.

Распространенность заболевания значительно варьирует в разных странах. В крупных эпидемиологических исследованиях (в США, Австралии и Испании) установлено, что заболеваемость составляет 242 случая на 1 млн населения [8]. Заболеванием чаще страдают женщины в возрасте 45–65 лет.

Классификация ССД основана на степени вовлечения в патологический процесс кожного покрова. Выделяют диффузную, ограниченную и висцеральную формы болезни.

При *диффузной* форме рано развивается синдром Рейно и висцеральная патология, выявляются антитела к топоизомеразе I, поражение кожи затрагивает конечности, туловище, лицо.

При *ограниченной* форме кожные проявления затрагивают только дистальные части конечностей и лицо, синдром Рейно длительно предшествует висцеральным поражениям.

При *висцеральной* форме поражение кожи отсутствует, заболевание проявляется синдромом Рейно и поражениями внутренних органов с выявлением в крови АНА (антитела к топоизомеразе I, АЦА).

Манифестация заболевания у пациентки с висцеральными проявлениями (интерстициального поражения легких), с последующим присоединением синдрома Рейно, поражения желудочно-

Таблица 2.

## Диагностические критерии ССД (2013) [7]

Критерий	Дополнение	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих рук, распространяющееся проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	—	9
Утолщение кожи пальцев рук	Отечные фаланги	2
	Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Истончение концевых фаланг пальцев рук (дигитальная ишемия)	Язвенные дефекты	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии	—	2
Капилляроскопическое изменение ногтевого ложа	—	2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	Легочная артериальная гипертензия	2
	Интерстициальная болезнь легких	2
Синдром Рейно	—	3
Характерные аутоантитела	Антитела к центромерам, топоизомеразе I (Scl-70), РНК-полимеразе III	3

кишечного тракта, кожи пальцев кистей и лица, а также выявленные Scl-70+, свидетельствуют о диффузной форме ССД.

*Американским обществом ревматологов (ACR) и Европейской лигой против ревматизма (EULAR)* разработаны диагностические критерии ССД (табл. 2).

Диагноз ССД выставляется, если пациент набирает 9 баллов и более.

Согласно результатам проведенного обследования, руководствуясь общепринятыми диагностическими критериями ССД, пациентка набрала 10 баллов (наличие синдрома Рейно, обычной интерстициальной пневмонии, антител к топоизомеразе I, отечных фаланг и капилляроскопического изменения ногтевого ложа). Однако диагноз пациентке был выставлен спустя 13 лет от появления первых признаков заболевания.

Несмотря на то что *интерстициальное поражение легких* (ИПЛ) при ССД развивается на поздних стадиях заболевания, у 7–22% пациентов единственным проявлением болезни может быть обнаружение при КТ изменений в легких по типу «матового стекла» [9]. ИЗЛ встречаются у 65% больных ССД. У 90% умерших от ССД обнаруживаются признаки интерстициального поражения [10]. 76% случаев ИПЛ представлены неспецифической интерстициальной пневмонией. Клиническая картина ИПЛ, как правило, у 50% пациентов представлена одышкой вследствие снижения легочных объемов. Другим частым симптомом является сухой кашель, который в 46% случаев приобретает продуктивный характер.

Отсутствие признаков поражения других органов и систем у описываемой больной на первом

этапе течения болезни послужило причиной интерпретации интерстициального поражения легких как идиопатического, а не системного заболевания.

ИПЛ при ССД можно диагностировать при проведении КТ органов грудной клетки. У 66–93% пациентов самым частым симптомом является «матовое стекло», в основе которого лежит утолщение интерстиция альвеолярных перегородок.

Еще одним характерным проявлением ИПЛ при ССД является обнаружение бронхоэктазов. Они, как правило, имеют тракционный механизм образования.

У 17–59% пациентов при КТ находят более тяжелое проявление фиброза легких — «сотовое легкое». По мнению некоторых авторов, наиболее быстрое прогрессирование и неблагоприятный прогноз наблюдаются при поражении более 20% паренхимы легких [11]. Следует отметить, что морфологический диагноз обычной интерстициальной пневмонии может встречаться не только при ССД, но при идиопатическом легочном фиброзе и профессиональных заболеваниях легких.

В круг дифференциального диагноза при интерстициальных поражениях легких необходимо включать системные заболевания соединительной ткани, лекарственный пневмонит и экзогенный альвеолит. Два последних заболевания можно исключить уже на этапе сбора анамнеза.

Для лечения ИПЛ при ССД препаратами выбора являются цитостатики. Единственным из них на сегодняшний день, который рекомендован EULAR, является циклофосфамид. В многочис-

ленных исследованиях было продемонстрировано его влияние на выживаемость пациентов, а не только на функцию легких. Рекомендованная доза — 500–750 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в месяц при внутривенном введении или 102 мг/кг в сутки при пероральном приеме на протяжении не менее 6 месяцев [12]. В качестве альтернативы можно применять микофенолата мофетил. Системные ГКС рекомендуется применять при тяжелых и прогрессирующих формах заболевания в дозе до 15 мг в сутки в сочетании с циклофосфамидом.

По мнению Экспертов Европейского респираторного общества, цитостатики показаны при распространенном интерстициальном поражении или рисках его прогрессирования: поражение более 30% легочной ткани, ФЖЕЛ <70% [13]. У пациентки отмечается снижение ФЖЕЛ до 63%, что служит показанием для назначения цитостатической терапии.

На основании полученных данных была скорректирована терапия. Рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона (метипреда 24 мг в сутки), присоединить к терапии циклофосфамид 1000 мг 1 раз в месяц, актовегин 200 мг внутривенно, алпростадил (вазапростан) 20 мкг внутривенно.

Необходимо отметить, что наиболее частой причиной смерти больных с ССД является поражение легких, к которым относятся ИПЛ и легочная гипертензия. Распространенность ИПЛ с легочной гипертензией составляет 18–22% [14]. Пациенты с ИПЛ при ССД имеют в пять раз более высокий риск смерти.

У 50–90% пациентов с ССД обнаруживаются поражения пищевода [15]. Пациенты с ИПЛ имеют более частое вовлечение в патологический процесс пищевода: двигательные нарушения, стриктуры, эрозивно-язвенные поражения. Наиболее значимым дифференциально-диагностическим признаком ССД является дилатация пищевода. При проведении КТ и рентгенологического исследования органов грудной клетки расширения пищевода у пациентки не отмечено. Однако выявлены двигательные нарушения, свидетельствующие о неэффективной моторике пищевода (в соответствии с Чикагской классификацией 3-го пересмотра).

Прогноз заболевания у пациентов с ССД зависит от ответа на проводимую терапию и развития осложнений. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: возраст больных когда возникли первые проявления болезни (старше 45 лет), диффузная форма, мужской пол, фиброз легких, легочная гипертензия, аритмия, поражение почек

в первые 3 года болезни, анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни [1]. У пациентки в представленном клиническом наблюдении заболевание манифестировало в возрасте 37 лет, однако диффузная форма заболевания, а также распространенные интерстициальные изменения в легких, положительные антитела к топоизомеразе I, служат маркером неблагоприятного прогноза в отношении ССД.

## Заключение

Особенность данного клинического наблюдения состоит в том, что ССД у пациентки дебютировала с легочных проявлений: приступообразного сухого кашля, который через 7 лет приобрел постоянный характер. Отсутствие других жалоб на первом и втором этапах заболевания послужило причиной неправильной интерпретации основного симптома. Вначале пациентке был выставлен диагноз: хронический бронхит. Однако отсутствие эффекта от проводимого лечения, выявленные при КТ органов грудной клетки изменения потребовали включения в круг дифференциального диагноза туберкулеза, опухолей легкого, метастатического поражения легкого, интерстициальных заболеваний легких, системных заболеваний соединительной ткани. В процессе проводившегося обследования у пациентки диагностированы множественные гамартомы правого легкого и интерстициальное поражение легких.

В дальнейшем появление одышки, дисфагии и синдрома Рейно в сочетании с интерстициальным поражением легких и обнаруженными антителами к топоизомеразе I, позволили диагностировать ССД и скорректировать лечение.

Нашей целью было продемонстрировать нетипичное начало ССД и сложность постановки правильного диагноза на начальных этапах заболевания.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований был установлен **клинический диагноз**: системная склеродермия подострое течение с поражением легких, желудочно-кишечного тракта (эзофагит с дисфагией), плотный отек кожи, синдром Рейно, склеродактилия, капилляроскопические изменения. Антитела к Scl-70+. **Осложнения**: дыхательная недостаточность II степени. **Сопутствующие заболевания**: множественные гамартомы верхней доли правого легкого. **Операция**: атипичная резекция верхней и нижней доли правого легкого от 02.04.2012 г.

**Морфологический диагноз**: гамартома. Интерстициальная пневмония.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Список литературы

1. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа 2011:752. [*Nasonov Ye.L.* Rheumatology: clinical guidelines. - 2nd ed., corr. and add. - M.: GEOTAR-Media 2011:752].
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* и др. Дисфагия. Клинические рекомендации. Росс гастроэнтерол ассоциация 2014: М. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S.* et al. Dysphagia, clinical guidelines. Russian gastroenterological association 2014: M.].
3. Corte t., Du Bois R., Wells A. Connective tissue diseases. Murray and Navel's Textbook of Respiratory Medicine. - 6 ed. - USA: Elvsevier inc 2016;1165-87.
4. *Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А.* Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Аверьянова. М.ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство» 2016:140-52. [*Averyanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan Ye.A.* Orphan pulmonary diseases: diagnosis and treatment. ed.: A.V. Averyanov. M. LLC «Publishing house «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo» 2016:140-52].
5. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. Arthritis Rheum. 1994 Sep; 37(9):1265-82.
6. *Tavakol M.E., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B-E.* Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? Biomed Res Int. 2015; 2015:974530.
7. *Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J.*, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis 2013(72):1747-55.
8. *Lesley Ann Saketkoo, Jeanette H. Magnus and Mittie K. Doyle.* The Primary Care Physician in the Early Diagnosis of Systemic Sclerosis: the Cornerstone of Recognition and Hope. Am J Med Sci 2014 January; 347(1).
9. *Shah R.M., Jimenez S., Wechsler R.* Significance of ground glass opacity on HRCT in long term follow up of patient with systemic Sclerosis. J. Torac. Imaging 2007(22):120-124.
10. *Varga J.* Sitemic sclerosis: An update//Bull NYU Hosp. Jt. Dis.-2008.-Vol.66.-P.198-202; *Steele R., Hudson M., Lo E.* et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis//Arthritis Care Res (Hoboken). -2012. - Apr; Vol. 64 (4).-P. 519-524.
11. *Goh N.S., Desay S.R., Veerarahavan S., Hansell D.M., Copley S.J., Maher T.M.* et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. Am.J. Respir. Crit. Care Med 2008(177):1248-54.
12. *Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J.* et al. A Multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis and Rheumatism 2006. 12(54):3962-70.
13. *Cappelli S., Guiducci S., Randone S., Cerinic M.* Immunosuppression for interstitial lung desiase in systemic sclerosis. Eur. Respir. Rev 2013; sep 1 22(129):236-43.
14. *M. Rao Kotnur, P. Suresh, V. Siva Prasad Reddy, T. Sharma, N.A. Salim.* Systemic Sclerosis with Multiple Pulmonary Manifestation. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2016 Jun, 10(6): OD16-OD1716.
15. *Joshua J. Solomon, Amy L. Olson, Aryeh Fischer, Todd Bull, Kevin K. Brown, and Ganesh Raghu.* Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev 2013 Mar 1; 22(127):6-19.

# Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени

Р. В. Масленников, А. А. Дрига, К. В. Ивашкин, М. С. Жаркова, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, М. Г. Арсланян, Н. Б. Мусина, Е. Н. Березина, В. Т. Ивашкин

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

## Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis

R.V. Maslennikov, A.A. Driga, K.V. Ivashkin, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, M.G. Arslanyan, N.B. Musina, Ye.N. Berezina, V.T. Ivashkin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке в развитии гемодинамических изменений при циррозе печени (ЦП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц, составивших контрольную группу. У всех обследованных проведены диагностика СИБР с использованием водородного дыхательного теста с лактулозой, определение уровня *C-реактивного белка* (СРБ) в плазме крови и эхокардиографическое исследование с одновременным определением *артериального давления* (АД) и частоты сердечных сокращений, рассчитаны основные гемодинамические показатели: среднее АД, *сердечный выброс* (СВ), *общее периферическое сосудистое сопротивление* (ОПСС).

**Результаты.** У больных ЦП с СИБР по сравнению с больными ЦП без СИБР были ниже среднее АД

**Aim of investigation.** To estimate the impact of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) to development of hemodynamic disorders at liver cirrhosis (LC).

**Material and methods.** Original study included 50 LC patients and 15 generally healthy controls. Lactulose hydrogen breath test, serum level of C-reactive protein and cardiac ultrasound with simultaneous blood pressure (BP) and heart rate measurement, estimation of basic hemodynamic scores: mean blood pressure (MBP), cardiac output (CO), total peripheral vascular resistance (TPVR) were investigated in all patients.

**Results.** LC patients with SIBO as compared to LC patients without SIBO had lower mean blood pressure ( $82.7 \pm 9.0$  mm Hg vs  $92.0 \pm 14.0$  mm Hg) and TPVR ( $16.4 \pm 4.4$  mm Hg  $\times$  min/l vs  $21.3 \pm 5.3$  mm Hg  $\cdot$  min/l), higher CO ( $5.38 \pm 1.41$  l/min vs  $4.52 \pm 1.03$  l/min) and serum C-rp (SIBO –  $1.2 \div 10.5 \div 16.5$  mg/l vs  $0.6 \div 2.8 \div 9.1$  mg/l). The presence of SIBO led to similar changes only at decompensated LC. At the same time

**Масленников Роман Вячеславович** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru

**Maslennikov Roman V.** — postgraduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld 1.

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая гепатологическим отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Zharkova Maria S.** — MD, head of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Поступила: 13.02.2017 / Received: 13.02.2017

Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

(82,7±9,0 мм рт. ст. vs 92,0±14,0 мм рт. ст.) и ОПСС (16,4±4,4 мм рт. ст.× мин/л vs 21,3±5,3 мм рт. ст. мин/л), а также выше СВ (5,38±1,41 л/мин vs 4,52±1,03 л/мин) и концентрация СРБ в плазме крови (1,2÷10,5÷16,5 мг/л vs 0,6÷2,8÷9,1 мг/л). СИБР приводил к подобным изменениям только у больных декомпенсированным ЦП. При этом значимые гемодинамические нарушения практически не выявляли у больных декомпенсированным ЦП без СИБР и компенсированным ЦП независимо от наличия СИБР. У больных ЦП выявлена значимая корреляция концентрации СРБ в плазме крови с ОПСС ( $r=-0,367$ ;  $p=0,009$ ) и СВ ( $r=0,313$ ;  $p=0,027$ ), но не со средним АД ( $r=-0,227$ ;  $p=0,113$ ).

**Заключение.** СИБР при ЦП играет важную роль в развитии вазодилатации, артериальной гипотензии и гипердинамического кровообращения. Поскольку эти гемодинамические нарушения усугубляют течение портальной гипертензии, терапия, проводимая с целью устранения СИБР, может уменьшить ее выраженность.

**Ключевые слова:** цирроз печени, синдром избыточного бактериального роста, артериальное давление, сердечный выброс, общее периферическое сосудистое сопротивление.

no significant hemodynamic disorders were revealed at decompensated LC without SIBO and compensated LC irrespective of SIBO. At LC significant correlation of serum C-rp to TPVR ( $r=-0.367$ ;  $p=0.009$ ) and CO ( $r=0.313$ ;  $p=0.027$ ) was found, but not to mean BP ( $r=-0.227$ ;  $p=0.113$ ).

**Conclusion.** SIBO at LC plays important role in vasodilation, arterial hypotension and hyperdynamic circulation. As these hemodynamic disorders aggravate the course of portal hypertension, the treatment of SIBO may reduce severity of the latter.

**Key words:** liver cirrhosis, bacterial overgrowth syndrome, blood pressure, cardiac output, total peripheral vascular resistance.

**Для цитирования:** Масленников Р. В., Дрига А. А., Ивашкин К. В., Жаркова М. С., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Арсланян М. Г., Мусина Н. Б., Березина Е. Н., Ивашкин В. Т. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):45-56. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56

**For citation:** Maslennikov R.V., Driga A.A., Ivashkin K.V., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Arslanyan M.G., Musina N.B., Berezina E.N., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):45-56. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56

## Введение

Изменения системной гемодинамики при *циррозе печени* (ЦП) впервые были описаны более 60 лет назад [1, 2]: у больных ЦП наблюдали увеличение *сердечного выброса* (СВ) и объема циркулирующей крови, снижение *артериального давления* (АД) и *общего периферического сосудистого сопротивления* (ОПСС). Эти изменения были определены как *гипердинамическое кровообращение*. У больных алкогольным ЦП также было выявлено снижение резервной функции сердца (в ответ на физическую нагрузку и фармакологическую стимуляцию СВ практически не увеличивался и даже уменьшался), что некоторое время рассматривали в рамках алкогольной кардиомиопатии [3]. Позже было установлено, что при ЦП неалкогольного генеза также наблюдаются подобные изменения, что послужило основанием для введения термина *цирротическая кардиомиопатия* [4]. В 2005 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов было дано следующее определение этого термина: «цирротическая кардиомиопатия — хроническое поражение сердца при циррозе печени, которое проявляется сниже-

нием сердечного резерва и/или диастолической дисфункцией и/или удлинением интервала Q–T при отсутствии иных причин поражения сердца». Причина данных изменений точно не установлена [5].

В последнее время в патогенезе системных осложнений ЦП большое внимание уделяют феномену бактериальной транслокации — проникновению бактерий из содержимого кишечника в его стенку, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровотоки [6]. Предполагают, что бактериальная транслокация приводит к развитию системного воспаления, проявляющегося, среди прочего, системной вазодилатацией, которая и запускает каскад гемодинамических изменений при ЦП [7]. Одним из факторов, способствующих развитию бактериальной транслокации при ЦП, является *синдром избыточного бактериального роста* (СИБР) в тонкой кишке [8]. Опубликован ряд работ, в которых представлены результаты изучения влияния СИБР на течение ЦП [9–17]. Ни в одной из них не было описано влияние СИБР на развитие гемодинамических нарушений и системного воспаления.

В соответствии с изложенным была сформулирована **цель** научного исследования — оценить роль СИБР в развитии гемодинамических нарушений при ЦП.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

- изучить, влияет ли СИБР на развитие гемодинамических нарушений у больных ЦП;
- определить, влияет ли СИБР на развитие системной воспалительной реакции при ЦП;
- установить, зависит ли влияние СИБР на развитие гемодинамических нарушений и системной воспалительной реакции от степени компенсации ЦП.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц. Каждый из них подписал информированное согласие на участие в данном исследовании. Проведение исследования было одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ.

В исследование включали больных с гистологически подтвержденным ЦП. При наличии злокачественного новообразования, сахарного диабета или внепеченочного воспалительного заболевания больных исключали из исследования. Степень компенсации ЦП оценивали по шкале Child–Pugh [18]: компенсированный ЦП — класс А, декомпенсированный ЦП — классы В и С.

С целью определения СИБР в тонкой кишке применяли дыхательный водородный тест [19] с использованием аппарата GASTROLYZER (производитель — фирма «Bedfont», Великобритания). В соответствии с инструкцией производителя больной натощак принимал внутрь 10 мл (15 мл 66,7%) лактулозы, растворенной в 400 мл воды без газа, тест выполняли в течение 2 ч, положительным его считали при увеличении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm выше исходного уровня хотя бы 1 раз в течение проведения теста.

В качестве маркера системной воспалительной реакции использовали *C-реактивный белок* (СРБ), уровень которого определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью автоматического анализатора «Dimension RxL» («Siemens») в соответствии с инструкцией производителя.

Натощак больным выполняли эхокардиографическое исследование в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography [20–23]. В М-режиме из парастернальной позиции (длинная ось: сечение на уровне концов створок митрального клапана) в конце диастолы определяли *конечный диастолический размер* (КДР) *левого желудочка* (ЛЖ), толщину *межжелудочковой перегородки* (МЖП) и *задней*

*стенки ЛЖ* (ЗСЛЖ), в конце систолы — *конечный систолический размер* (КСР) ЛЖ. *Индекс массы ЛЖ* (ИМЛЖ) был рассчитан по формуле [21]:  $ИМЛЖ = \{0,8 \times 1,04 \times [(МЖП + КДР + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6\} / \text{площадь поверхности тела}$ . Площадь поверхности тела определяли по формуле Дюбуа–Дюбуа [24]. *Конечный диастолический объем* (КДО) и *конечный систолический объем* (КСО) устанавливали методом дисков Симпсона. *Фракцию выброса* (ФВ) ЛЖ рассчитывали по формуле:  $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$ . *Ударный объем* (УО) определяли по интегралу скорости кровотока через отверстие аорты [20]. Во время определения УО у больного в положении лежа автоматическим тонометром (осциллометрический метод) регистрировали *систолическое АД* (САД) и *диастолическое АД* (ДАД) с точностью до 1 мм рт. ст. и *частоту сердечных сокращений* (ЧСС). *Пульсовое давление* (ПД) рассчитывали как разницу между САД и ДАД, *среднее АД* (СрАД) — по формуле:  $СрАД = (САД + 2ДАД) / 3 = ДАД + ПД / 3$  [25]. СВ вычисляли по формуле:  $СВ = УО \times ЧСС$ . *Сердечный индекс* (СИ) определяли как отношение СВ к площади поверхности тела пациента.

ОПСС рассчитывали по формуле:  $ОПСС = СрАД / СВ$ , *податливость артерий* (ПА) — по формуле  $ПА = УО / ПД$  [26]. *Систолическое давление в легочной артерии* (СДЛА) оценивали по формуле:  $СДЛА = ДПП + 4 \times МСТР^2$ , где ДПП — давление в правом предсердии (оценивали по состоянию нижней полой вены [22]), МСТР — максимальная скорость трикуспидального регургитационного потока во время систолы правого желудочка [23]. *Среднее давление в легочной артерии* (СрДЛА) определяли по формуле:  $СрДЛА = 0,61 \times СДЛА + 2$  мм рт. ст. [27].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA (StatSoft Inc., США). Проверка результатов наблюдения на нормальность распределения выполнена с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При подтверждении нормальности распределений использовали параметрические критерии сравнения средних: Стьюдента при сравнении двух групп и Шеффе при сравнении нескольких групп, а результаты представляли в виде среднего ( $m$ ) и среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ):  $m \pm \sigma$ . В иных случаях (СРБ) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, а данные представляли в следующем виде: нижняя квартиль (25%) ÷ медиана ÷ верхняя квартиль (75%). Значимость оценивали как вероятность совершить ошибку первого рода ( $p$ ):  $p < 0,05$  считали значимым,  $0,05 \leq p < 0,10$  — погранично значимым. Оценку значимости расхождения частот проводили согласно двустороннему точному критерию Фишера.

Таблица 1

Частота выявления СИБР в зависимости от этиологии ЦП

Этиология ЦП	СИБР(+)	СИБР(-)	СИБР(+), %	СИБР(-), %	Итого
Алкоголь	9	9	50	50	18
Аутоиммунный гепатит	2	9	18	82	11
Гепатотропные вирусы	11	6	65	35	17
Криптогенный	4	0	100	0	4
Всего ...	26	24	52	48	50

## Результаты исследования

Включенные в исследование больные ЦП и клинически здоровые лица были сравнимы по возрасту ( $48,9 \pm 12,9$  года vs  $46,7 \pm 7,7$  года;  $p=0,541$ ), *индексу массы тела* – ИМТ ( $25,0 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup> vs  $26,2 \pm 4,5$  кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,278$ ) и полу (мужчины/женщины: 24/26 vs 6/9;  $p=0,789$ ). ЦП был компенсированным (класс А по Child–Pugh) у 19 человек, декомпенсированным у 31 человека, в том числе класса В у 19, класса С у 12 человек.

СИБР выявлен у 26 (52%) больных ЦП, которые составили группу ЦП-СИБР(+), а больные ЦП без СИБР вошли в группу ЦП-СИБР(-). Группы ЦП-СИБР(+) и ЦП-СИБР(-) также были сравнимы по возрасту ( $49,1 \pm 12,9$  года vs  $48,7 \pm 13,3$  года;  $p=0,904$ ), ИМТ ( $25,2 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> vs  $24,7 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,636$ ), полу (мужчины/женщины: 13/13 vs 11/13;  $p=0,785$ ) и тяжести течения ЦП (баллы по Child–Pugh:  $8,31 \pm 2,40$  vs  $7,83 \pm 2,14$ ;  $p=0,465$ ). СИБР был выявлен у 52,6% (10 из 19) больных компенсированным ЦП и 51,6% (16 из 31) больных декомпенсированным ЦП. Разница была статистически не значима ( $p=1,000$ ). Больные компенсированным ЦП с СИБР составили подгруппу КЦП-СИБР(+) (10 человек), декомпенсированным ЦП с СИБР – подгруппу ДЦП-СИБР(+) (16), больные компенсированным ЦП без СИБР – подгруппу КЦП-СИБР(-) (9), декомпенсированным ЦП без СИБР – подгруппу ДЦП-СИБР(-) (15).

Данные о частоте выявления СИБР в зависимости от этиологии ЦП представлены в табл. 1. Только у больных ЦП в исходе аутоиммунного гепатита было выявлено статистически значимое различие в частоте распространения СИБР по сравнению с больными ЦП другой этиологии (2 из 11 vs 24 из 39;  $p=0,016$ ), а это может свидетельствовать о том, что при данном заболевании напряженность иммунного ответа достаточно велика, чтобы препятствовать развитию СИБР.

Результаты сравнения основных гемодинамических показателей у клинически здоровых лиц (группа К;  $n=15$ ), у больных из группы ЦП-СИБР(+) ( $n=26$ ) и группы ЦП-СИБР(-) ( $n=24$ ) представлены в табл. 2.

СрдЛА и ИМЛЖ были значимо выше, чем в группе контроля, только в группе ЦП-СИБР(+), при этом различия между группами ЦП-СИБР(+) и ЦП-СИБР(-), а также между группой ЦП-СИБР(-) и группой контроля были статистически не значимы. Это свидетельствует о том, что для развития легочной гипертензии и гипертрофии ЛЖ одного СИБР недостаточно: необходимо еще наличие независимых от него факторов, только в совокупности с которыми СИБР приводит к данным изменениям.

Максимальная скорость трансмитрального потока в систолу предсердий (А) при ЦП была значимо выше, чем в группе контроля, и значимо не различалась в группах с СИБР и без него. Максимальная скорость трансмитрального потока в фазе быстрого (раннего) заполнения (Е) и отношение Е/А значимо не различались в исследуемых группах. Это свидетельствует о том, что СИБР не связан с развитием диастолической дисфункции ЛЖ при ЦП.

КДО, КСО, УО, СВ, СИ, ПА были значимо выше, а САД и ОПСС – значимо ниже только у пациентов с ЦП и СИБР, в то время как различие этих показателей у больных ЦП без СИБР и здоровых лиц было незначимым. Это свидетельствует о том, что СИБР при ЦП является основным фактором, приводящим к гипердинамическому кровообращению (увеличение СВ и СИ), артериальной гипотензии (снижение САД) и артериальной вазодилатации (снижение ОПСС).

ФВ была значимо ниже у больных ЦП независимо от наличия СИБР, который не оказывал на нее значимого влияния. Это свидетельствует в пользу того, что при ЦП наблюдается незначительное снижение систолической функции ЛЖ, но оно не связано с наличием СИБР.

ЧСС и ДАД значимо не различались в исследуемых группах.

Незначительное, не зависящее от СИБР снижение ФВ свидетельствует против того, что дилатация ЛЖ (увеличение КДО и КСО) у больных ЦП и СИБР связана со снижением его функции. К тому же у данных больных с увеличенным КДО не наблюдалось уменьшения УО, как должно было бы быть при сердечной недостаточности, когда увеличение КДО является компенсаторной

Таблица 2

Сравнение основных гемодинамических показателей у обследованных из группы К, группы ЦП-СИБР(+) и группы ЦП-СИБР(-)

Показатель	m±σ, ЦП-СИБР (+)	m±σ, ЦП-СИБР (-)	m±σ, К	p, ЦП- СИБР(+) vs ЦП-СИБР(-)	p, К vs ЦП- СИБР (+)	p, К vs ЦП- СИБР (-)	Влия- ние СИБР	Влияние ЦП
СрДЛА, мм рт. ст.	20,4±5,8	18,1±6,4	15,1±2,5	0,348	<b>0,015</b>	0,250	+	+
Е, м/с	0,84±0,21	0,79±0,29	0,72±0,14	0,700	0,393	0,755	-	-
А, м/с	0,72±0,18	0,76±0,22	0,54±0,08	0,695	<i>0,058</i>	<b>0,013</b>	-	+
Е/А, отн. ед.	1,20±0,29	1,09±0,47	1,31±0,16	0,550	0,764	0,316	-	-
КДО, мл	120,9±28,7	99,9±22,0	94,9±15,3	<b>0,037</b>	<b>0,018</b>	0,838	+	-
КСО, мл	46,7±12,5	38,4±8,3	33,7±7,0	<i>0,078</i>	<b>0,004</b>	0,341	+	-
ФВ, %	61,5±4,0	61,4±3,5	64,7±2,8	0,821	<i>0,053</i>	<b>0,016</b>	-	+
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	161,4±41,2	142,7±35,0	116,5±21,5	0,197	<b>0,001</b>	<i>0,093</i>	+	+
УО, мл	74,2±18,0	61,5±14,8	61,3±9,3	<b>0,039</b>	<i>0,085</i>	0,999	+	-
ЧСС, в 1 мин	73,1±11,5	74,1±9,4	72,1±6,0	0,857	0,943	0,717	-	-
СВ, л/мин	5,38±1,41	4,52±1,03	4,40±0,68	<i>0,093</i>	<i>0,078</i>	0,941	+	-
СИ, л/(мин × м <sup>2</sup> )	3,00±0,84	2,55±0,56	2,29±0,40	<i>0,078</i>	<b>0,008</b>	0,492	+	-
САД, мм рт. ст.	110,2±12,3	126,2±21,0	121,2±9,8	<b>0,018</b>	<i>0,082</i>	0,959	+	-
ДАД, мм рт. ст.	69,0±8,7	74,9±12,3	72,7±5,65	0,282	0,455	0,992	-	-
СрАД, мм рт. ст.	82,7±9,0	92,0±14,0	88,8±5,8	<i>0,057</i>	0,164	0,976	+	-
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	16,4±4,4	21,3±5,3	20,6±3,4	<b>0,008</b>	<b>0,026</b>	0,999	+	-
ПД, мм рт. ст.	41,2±9,5	51,3±15,3	48,5±9,4	<i>0,068</i>	0,200	0,968	+	-
ПА, мл/мм рт. ст.	1,87±0,57	1,27±0,37	1,29±0,26	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,987	+	-

Примечание. Здесь и далее статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом, пограничные различия – курсивом.

реакцией на снижение ФВ и направлено на нормализацию уменьшенного УО. В пользу этого также свидетельствует анализ диаграммы, отражающей зависимость между КДО и СВ, которая является аналогом кривой Старлинга (рис. 1). Для всех групп обследованных эта зависимость была прямолинейной: с увеличением КДО наблюдался рост СВ, а не его стабилизация или снижение, как происходит в том случае, если дилатация ЛЖ развивается при сердечной недостаточности.

Таким образом, увеличение КДО и КСО у больных ЦП не связано с развитием сердечной недостаточности. В таком случае наиболее вероятной причиной дилатации ЛЖ является усиленный приток крови к нему, т.е. рост венозного возврата.

Учитывая, что у больных ЦП с СИБР не наблюдалось значимого повышения ЧСС при значимом увеличении СВ, наиболее вероятным механизмом развития гипердинамического кровообращения в данном случае является не активация симпатико-адреналовой системы, а задержка жидкости, которая приводит к росту венозного возврата и увеличению

КДО, что при неизменной ФВ приводит к увеличению УО (УО=КДО×ФВ), при неизменной ЧСС обуславливающему рост СВ (СВ= УО×ЧСС).

Увеличение УО должно было вызвать рост ПД, но в данном исследовании наблюдалась

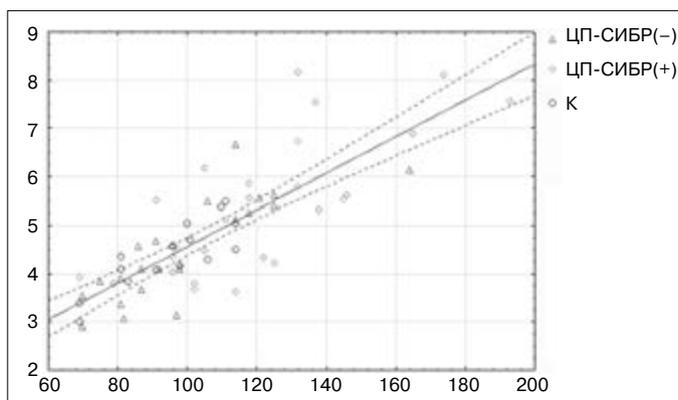


Рис. 1. Зависимость СВ (л/мин) от КДО (мл) у обследованных из группы К, больных из группы ЦП-СИБР(+) и группы ЦП-СИБР(-)

Fig. 1. Correlation of CO (l/min) to end-diastolic volume (ml) in patients of the group К, patients of the group С-SIBO(+) and group С-SIBO(-)

Таблица 3

Сравнение основных гемодинамических показателей у больных подгруппы КЦП-СИБР(+) и подгруппы КЦП-СИБР(-)

Показатель	КЦП-СИБР(+) (n=10)	КЦП-СИБР(-) (n=9)	p
СрДЛА, мм рт. ст.	16,8±4,2	16,8±5,0	0,970
КДО, мл	102,00±15,62	97,44±17,38	0,555
КСО, мл	40,20±6,39	38,22±7,31	0,537
ФВ,%	60,54±3,23	60,74±3,11	0,890
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	149,56±33,14	139,71±30,06	0,508
ЧСС, в 1 мин	70,80±12,74	71,89±9,37	0,836
УО, мл	61,80±10,62	59,22±10,97	0,610
СВ, л/мин	4,31±0,67	4,27±1,01	0,926
САД, мм рт. ст.	110,60±12,67	123,67±16,09	0,064
ДАД, мм рт. ст.	70,5±6,3	70,7±15,5	0,975
СрАД, мм рт. ст.	83,87±7,10	88,33±14,92	0,408
ПД, мм рт. ст.	<b>40,1±11,5</b>	<b>50,3±10,4</b>	<b>0,021</b>
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	19,86±3,15	21,85±6,31	0,388
ПА, мл/ мм рт. ст.	<b>1,61±0,38</b>	<b>1,16±0,36</b>	<b>0,016</b>

Таблица 4

Сравнение основных гемодинамических показателей у больных из подгруппы ДЦП-СИБР(+) и подгруппы ДЦП-СИБР(-)

Показатель	ДЦП-СИБР(+) (n=16)	ДЦП-СИБР(-) (n=15)	p
СрДЛА, мм рт. ст.	22,7±5,5	18,9±7,2	0,109
КДО, мл	<b>132,75±29,02</b>	<b>101,47±24,86</b>	<b>0,003</b>
КСО, мл	<b>50,75±13,85</b>	<b>38,53±9,02</b>	<b>0,007</b>
ФВ,%	62,03±4,48	61,77±3,77	0,861
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	168,76±45,00	144,78±39,05	0,142
ЧСС, в 1 мин	74,56±10,79	75,47±9,48	0,806
УО, мл	<b>82,00±17,51</b>	<b>62,93±16,85</b>	<b>0,004</b>
СВ, л/мин	<b>6,06±1,34</b>	<b>4,67±1,04</b>	<b>0,003</b>
САД, мм рт. ст.	<b>109,94±12,49</b>	<b>127,67±23,96</b>	<b>0,014</b>
ДАД, мм рт. ст.	<b>68,00±9,99</b>	<b>77,47±9,65</b>	<b>0,012</b>
СрАД, мм рт. ст.	<b>81,98±10,17</b>	<b>94,20±13,50</b>	<b>0,008</b>
ПД, мм рт. ст.	41,9±8,3	50,2±17,9	0,106
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	<b>14,16±3,59</b>	<b>20,94±4,82</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПА, мл/ мм рт. ст.	<b>2,04±0,62</b>	<b>1,33±0,38</b>	<b>0,001</b>

обратная ситуация, что объясняется увеличением податливости крупных артериальных сосудов амортизационного типа из-за снижения тонуса их гладких мышц. Сочетание снижения САД и ПД привело к тому, что ДАД осталось практически неизменным, так как ДАД=САД-ПД.

При сравнении основных гемодинамических показателей у больных компенсированным ЦП с СИБР [подгруппа КЦП-СИБР(+)] и без СИБР [подгруппа КЦП-СИБР(-)] значимым было только различие в ПА, что при отсутствии зна-

чимых различий в УО вызвало значимое снижение ПД (так как ПД=УО × ПА), которое при незначимых различиях в СрАД и ДАД привело к пограничным различиям в САД (табл. 3). Таким образом, СИБР при компенсированном ЦП обуславливает снижение тонуса крупных артериальных сосудов (сосудов амортизационного типа), увеличивая их податливость. Тонус мелких артериальных сосудов (сосудов резистивного типа), ответственных за ОПСС, при этом значимо не изменяется.

Таблица 5

Основные гемодинамические показатели у больных без СИБР в зависимости от степени компенсации ЦП

Показатель	ДЦП-СИБР(-) (n=15)	КЦП-СИБР(-) (n=9)	p
СрдЛА, мм рт. ст.	18,9±7,2	16,8±5,0	0,457
КДО, мл	101,47±24,86	97,44±17,38	0,675
КСО, мл	38,53±9,02	38,22±7,31	0,931
ФВ,%	61,77±3,77	60,74±3,11	0,500
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144,78±39,05	139,71±30,06	0,747
ЧСС, в 1 мин	75,47±9,48	71,89±9,37	0,378
УО, мл	62,93±16,85	59,22±10,97	0,563
СВ, л/мин	4,67±1,04	4,27±1,01	0,364
САД, мм рт. ст.	127,67±23,96	123,67±16,09	0,662
ДАД, мм рт. ст.	77,47±9,65	70,67±15,51	0,197
СрАД, мм рт. ст.	94,20±13,50	88,33±14,92	0,332
ПД, мм рт. ст.	50,2±17,9	53,0±10,4	0,674
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	20,94±4,82	21,85±6,31	0,692
ПА, мл/ мм рт. ст.	1,33±0,38	1,16±0,36	0,287

Таблица 6

Основные гемодинамические показатели у больных с СИБР в зависимости от степени компенсации ЦП

Показатель	ДЦП-СИБР(+) (n=16)	КЦП-СИБР(+) (n=10)	p
СрдЛА, мм рт. ст.	<b>22,7±5,5</b>	<b>16,8±4,2</b>	<b>0,007</b>
КДО, мл	<b>132,75±29,02</b>	<b>102,00±15,62</b>	<b>0,005</b>
КСО, мл	<b>50,75±13,85</b>	<b>40,20±6,39</b>	<b>0,034</b>
ФВ,%	62,03±4,48	60,54±3,23	0,370
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	168,76±45,00	149,56±33,14	0,256
ЧСС, в 1 мин	74,56±10,79	70,80±12,74	0,427
УО, мл	<b>82,00±17,51</b>	<b>61,80±10,62</b>	<b>0,003</b>
СВ, л/мин	<b>6,06±1,34</b>	<b>4,31±0,67</b>	<b>0,001</b>
САД, мм рт. ст.	109,94±12,49	110,60±12,67	0,897
ДАД, мм рт. ст.	68,00±9,99	70,50±6,26	0,487
СрАД, мм рт. ст.	81,98±10,17	83,87±7,10	0,613
ПД, мм рт. ст.	41,9±8,3	40,1±11,5	0,639
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	<b>14,16±3,59</b>	<b>19,86±3,15</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПА, мл/ мм рт. ст.	2,04±0,62	1,67±0,38	0,063

У больных декомпенсированным ЦП с СИБР [подгруппа ДЦП-СИБР(+)] по сравнению с больными декомпенсированным ЦП без СИБР [подгруппа ДЦП-СИБР(-)] КДО, КСО, УО, СВ, ПА были значимо выше, а ОПСС, САД, ДАД, СрАД значимо ниже, при этом значимых различий в СрдЛА, ФВ, ИМЛЖ, ЧСС, ПД не выявлено (табл. 4). Эти данные показывают, что гипердинамическое кровообращение (повышение УО и СВ), артериальная гипотензия (снижение САД, ДАД и СрАД) и артериальная вазодилатация (сни-

жение ОПСС) развиваются практически только у больных декомпенсированным ЦП с СИБР. При этом увеличение УО из-за гипердинамического кровообращения нейтрализовывало влияние увеличения податливости крупных артерий на ПД. При декомпенсированном ЦП СИБР приводит к значимому снижению тонуса не только крупных (рост ПА), но и мелких артерий, что сопровождается снижением ОПСС, которое вызывает снижение СрАД, так как СрАД = СВ×ОПСС. Снижение СрАД при незначительно сниженном

ПД обуславливает снижение САД ( $САД = СрАД + \frac{1}{3} \times ПД$ ) и ДАД ( $ДАД = СрАД - \frac{1}{3} \times ПД$ ).

При декомпенсации ЦП у больных без СИБР значимых различий гемодинамических показателей не выявлено (табл. 5).

При декомпенсации ЦП у больных с СИБР наблюдались значимое увеличение СрДЛА, КДО, КСО, УО, СВ, ПА (погранично) и снижение ОПСС, при этом значимых различий в ФВ, ЧСС, ИМЛЖ, САД, ДАД, СрАД и ПД не выявлено (табл. 6).

Ни у одного из больных ЦП не было выявлено эхокардиографических признаков систолической сердечной недостаточности (ФВ менее 52% у мужчин и менее 54% у женщин [20]).

Поскольку  $СрАД = ОПСС \times СВ = ОПСС \times (ЧСС \times УО) = ОПСС \times ЧСС \times (КДО \times ФВ)$ , был проанализирован вклад каждого из этих показателей в формирование СрАД у здоровых лиц и больных ЦП. У здоровых лиц не отмечено значимой корреляции между этими показателями и СрАД. У больных ЦП была выявлена значимая корреляция только между ОПСС и СрАД ( $r=0,526$ ;  $p<0,001$ ). Это свидетельствует о том, что именно ОПСС является основным фактором, регулирующим АД у больных ЦП, в отличие от клинически здоровых лиц, в регуляции АД у которых не выделен какой-либо ведущий фактор.

Предполагают, что СИБР оказывает влияние на системную гемодинамику, приводя к развитию системной воспалительной реакции, поэтому была изучена связь между этими феноменами. В качестве маркера системного воспаления использовали СРБ. Системная воспалительная реакция (СРБ более 10 мг/л [28]) была выявлена у 14 (53,8%) из 26 больных ЦП с СИБР и 2 (8,3%) из 24 больных ЦП без СИБР ( $p=0,001$ , двусторонний точный тест Фишера). Среди больных декомпенсированным ЦП системная воспалительная реакция возникла у 12 (75,0%) из 16 больных с СИБР и 2 (13,3%) из 15 больных без СИБР ( $p=0,001$ ), среди больных компенсированным ЦП — у 2 (20%) из 10 больных с СИБР и ни у одного больного без СИБР ( $p=0,474$ ). Таким образом, системное воспаление развилось в основном у больных декомпенсированным ЦП с СИБР. Концентрация СРБ (нижняя квартиль ÷ медиана ÷ верхняя квартиль) у больных ЦП без СИБР была  $0,6 \div 2,8 \div 9,1$  мг/л, с СИБР —  $1,2 \div 10,5 \div 16,5$  мг/л ( $p=0,028$ , тест Манна–Уитни), у больных компенсированным ЦП без СИБР —  $0,1 \div 1,5 \div 1,9$  мг/л, с СИБР —  $1,2 \div 4,5 \div 9,8$  мг/л ( $p=0,028$ , тест Манна–Уитни), у больных декомпенсированным ЦП без СИБР —  $1,5 \div 8,7 \div 9,5$  мг/л, с СИБР —  $5,3 \div 16,0 \div 22,5$  мг/л л ( $p=0,060$ ). Таким образом, СИБР приводит к увеличению интенсивности системного воспаления независимо от степени компенсации ЦП (рис. 2).

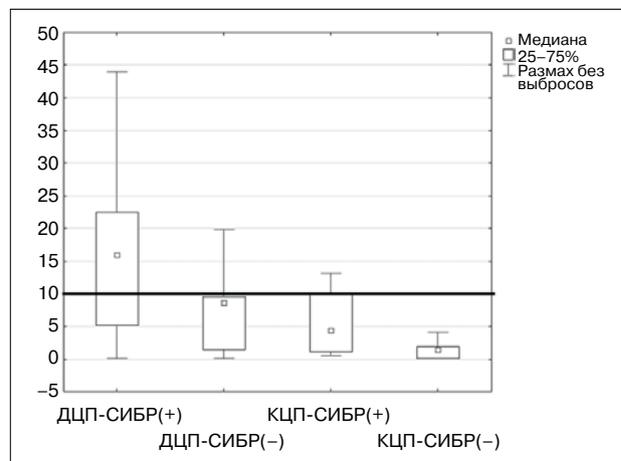


Рис. 2. Концентрация СРБ (мг/л) у больных ЦП в зависимости от степени его компенсации и наличия СИБР

Fig. 2. Serum C-RP level (mg/l) in LC patients according to compensation stage and SIBO presence

У больных ЦП выявлены значимая положительная корреляционная связь<sup>1</sup> средней силы между концентрацией СРБ в плазме крови, с одной стороны, и КДО ( $r=0,385$ ;  $p=0,006$ ), КСО ( $r=0,382$ ;  $p=0,005$ ), ИМЛЖ ( $r=0,412$ ;  $p=0,004$ ), УО ( $r=0,354$ ;  $p=0,012$ ), СВ ( $r=0,313$ ;  $p=0,027$ ) и ПА ( $r=0,393$ ;  $p=0,005$ ), с другой стороны, а также значимая отрицательная корреляционная связь средней силы между СРБ и ОПСС ( $r=-0,367$ ;  $p=0,009$ ). Корреляционные связи между СРБ, с одной стороны, и СрДЛА ( $r=0,204$ ;  $p=0,155$ ), ЧСС ( $r=-0,046$ ;  $p=0,753$ ), ФВ ( $r=-0,001$ ;  $p=0,994$ ), САД ( $r=-0,232$ ;  $p=0,105$ ), ДАД ( $r=-0,260$ ;  $p=0,068$ ), ПД ( $r=-0,165$ ;  $p=0,252$ ), СрАД ( $r=-0,227$ ;  $p=0,113$ ), с другой стороны, были слабыми и незначимыми.

Проведена оценка частоты выявления СИБР у больных ЦП с различными вариантами гемодинамических нарушений: артериальной гипотонией (САД<sup>2</sup> менее 110 мм рт. ст. — минимального в контрольной группе), гипердинамическим кровообращением (СВ более 5,5 л/мин — максимального в контрольной группе), артериальной вазодилатацией (ОПСС менее 14 мм рт. ст. × мин/л — минимального в контрольной группе), гипертрофией ЛЖ (ИМЛЖ более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин и 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин [20]) и легочной гипертензией (СрДЛА в покое более 25 мм рт. ст. [29]). Сравнение проводили с контрольной группой на основании двустороннего точного теста Фишера (табл. 7). Все названные выше гемодинамические нарушения значимо чаще встречались при сочетании ЦП с СИБР [группа ЦП-СИБР(+)], особенно при сочетании декомпенсированного ЦП

<sup>1</sup> Ранговая корреляция Спирмена.

<sup>2</sup> Поскольку при ЦП изменения САД относительно более выражены, чем изменения СрАД (см. табл. 2), использовали первый показатель.

Таблица 7

## Влияние СИБР и степени компенсации ЦП на развитие различных вариантов гемодинамических нарушений

Группы больных	Артериальная гипотензия			Гипердинамическое кровообращение			Артериальная вазодилатация			Гипертрофия ЛЖ			Легочная гипертензия		
	есть	нет	p	есть	нет	p	есть	нет	p	есть	нет	p	есть	нет	p
ЦП-СИБР(+)	12	14	<b>0,001</b>	13	13	<b>0,001</b>	10	16	<b>0,007</b>	9	17	<b>0,015</b>	7	19	<b>0,035</b>
ЦП-СИБР(-)	5	19	0,171	5	19	0,136	2	22	0,271	4	20	0,146	3	21	0,271
ДЦП-СИБР(+)	8	8	<b>0,002</b>	12	4	<b>&lt;0,001</b>	10	6	<b>&lt;0,001</b>	6	10	<b>0,018</b>	6	10	<b>0,018</b>
ДЦП-СИБР(-)	4	11	0,100	4	11	0,100	1	14	1,000	2	13	0,483	3	12	0,224
КЦП-СИБР(+)	4	6	<b>0,017</b>	1	9	0,400	0	10	1,000	3	7	0,053	1	9	0,400
КЦП-СИБР(-)	1	8	0,375	1	8	0,375	1	8	0,375	2	7	0,130	0	9	1,000

и СИБР [подгруппа ДЦП-СИБР(+)]. При ЦП без СИБР [группа ЦП-СИБР(-)], независимо от степени компенсации ЦП [подгруппы КЦП-СИБР(-) и ДЦП-СИБР(-)], а также у больных компенсированным ЦП с СИБР [подгруппа КЦП-СИБР(+)] эти нарушения встречались незначимо чаще, чем в контрольной группе. Исключение из этого правила составила артериальная гипотензия, которая также значимо чаще развивалась у больных компенсированным ЦП с СИБР.

У больных с артериальной гипотензией, гипердинамическим кровообращением, артериальной вазодилатацией и гипертрофией ЛЖ концентрация СРБ в плазме крови была значимо выше (тест Манна-Уитни), чем у больных ЦП без данных гемодинамических нарушений, при этом не выявлено значимых различий у больных ЦП с легочной гипертензией и без нее (рис. 3).

### Обсуждение результатов исследования

Выявленные у больных ЦП гемодинамические нарушения можно разделить на три группы:

- зависимые от СИБР, редко развивающиеся в его отсутствие: артериальная вазодилатация, гипердинамическое кровообращение, артериальная гипотония и снижение тонуса крупных артерий (увеличение податливости их стенок);
- не зависимые от СИБР: снижение систолической и диастолической функции ЛЖ;
- в развитии которых СИБР является одним из факторов, но не определяющим: легочная гипертензия и гипертрофия ЛЖ.

При этом у больных ЦП не наблюдалось систолической сердечной недостаточности и значимого изменения ЧСС.

Гемодинамические нарушения значимо часто выявляли у больных декомпенсированным ЦП с СИБР и редко — у больных ЦП без СИБР независимо от степени компенсации ЦП и у больных компенсированным ЦП с СИБР. Единственным исключением была артериальная гипотензия,

которую также значимо часто диагностировали у больных компенсированным ЦП с СИБР. Полученные данные позволяют предположить, что СИБР является одним из важнейших механизмов развития артериальной вазодилатации и гипердинамического кровообращения у больных ЦП, но его патогенная роль реализуется только при декомпенсации ЦП. При этом декомпенсация ЦП у больных без СИБР не приводит к значимым изменениям гемодинамики, т.е. сама по себе декомпенсация ЦП не является причиной развития гемодинамических нарушений.

На основании полученных данных можно предложить следующую схему развития гемодинамических нарушений у больных ЦП.

При компенсированном ЦП, когда барьерная функция кишечника и печени еще сохранены, развитие СИБР приводит к незначительной бактериальной транслокации, которая вызывает слабовыраженную системную воспалительную реакцию, недостаточную для развития артериальной вазодилатации и гипердинамического кровообращения. У таких больных снижается тонус только артерий амортизационного типа (крупных артерий), которые, по-видимому, более чувствительны к медиаторам воспаления, чем артерии резистивного типа, вносящие основной вклад в ОПСС. Это приводит к увеличению податливости крупных артерий, что проявляется снижением ПД и как следствие незначительным снижением САД, которое не вызывает значимой активации барорегуляторных физиологических систем.

При декомпенсированном ЦП, когда барьерные функции кишечника и печени снижены, развитие СИБР приводит к более значительной бактериальной транслокации, которая вызывает более выраженную системную воспалительную реакцию. Медиаторы воспаления, в частности фактор некроза опухоли альфа, обуславливают усиленное образование вазодилататоров (монооксида азота и углерода и др.) в стенке сосудов [7], что приводит к снижению тонуса артериальных сосудов амортизационного и резистивного

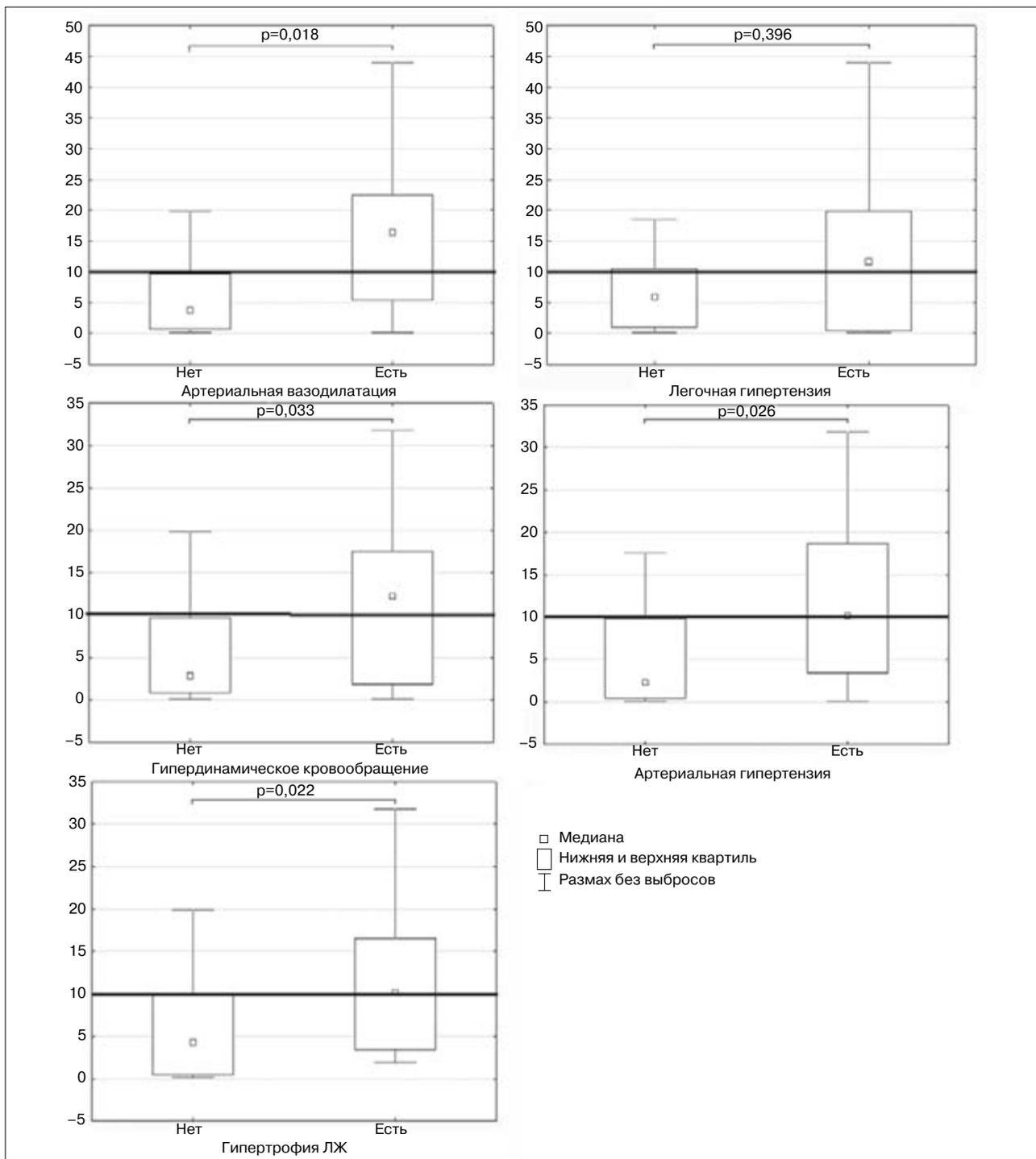


Рис. 3. Концентрация СРБ (мг/л) в плазме крови больных ЦП в зависимости от наличия или отсутствия гемодинамических нарушений (значимость различий оценена с использованием теста Манна–Уитни)

Fig. 3. Serum C-RP level (mg/l) in LC patients according to the presence of hemodynamic disorders (statistical significance is estimated by Mann–Whitney test)

типов: увеличивается податливость крупных артерий и снижается ОПСС. Эти изменения вызывают выраженное снижение АД, в ответ на которое происходит активация симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем [30]. Действие САС при ЦП блокируется десенситизацией бета-адренорецепторов

вследствие, как полагают, действия провоспалительных цитокинов [31], что объясняет отсутствие тахикардии у таких больных. Активация РААС приводит к задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови и венозного возврата. В норме увеличение венозного возврата, сопровождающееся повышением давления в устьях полых

вен, обуславливает рост ФВ и ЧСС через активацию САС (рефлекс Бейнбриджа).

При ЦП, как уже отмечалось, чувствительность кардиомиоцитов к медиаторам САС снижена, поэтому роста ФВ и ЧСС в ответ на увеличение венозного возврата практически не происходит, что вызывает увеличение КДО, которое, при практически неизменной ФВ, приводит к росту КСО и УО. Вследствие увеличения УО уменьшается влияние повышенной податливости крупных сосудов на ПД, а также при практически неизменной ЧСС увеличивается СВ, т.е. развивается гипердинамическое кровообращение и как следствие уменьшается влияние вазодилатации на СрАД. Это объясняет отсутствие корреляции между степенью системного воспаления и уровнем АД и тот факт, что при наличии СИБР не выявлено значимые различий АД у больных компенсированным и декомпенсированным ЦП.

Кроме того, гладкие мышечные клетки сосудов слабо реагируют на повышение концентрации в крови сосудосуживающих медиаторов САС и РААС из-за нарушения пострецепторного проведения сигнала – развития *артериальной гипоконтрактильности* [32].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Список литературы/References

1. Kowalski H.J., Abelman W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 1953; 32:1025-33.
2. Murray J.F., Dawson A.M., Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. Am J Med 1958; 24:358-67.
3. Gould L., Shariff M., Zahir M., Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. J Clin Invest 1969;48:860-8.
4. Lee S.S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. West J Med 1989; 151:530-5.
5. Маммаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э., Хасаев А.Ш. Цирротическая кардиомиопатия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(3):19-28 [Mamayev S.N., Karimova A.M., Ilyasova T.E., Khasayev A.Sh. Cirrhotic cardiomyopathy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(3):19-28].
6. Giannelli V., Di Gregorio V., Iebba V. et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. World J Gastroenterol 2014; 20(45):16795-810.
7. Bernardi M. et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015; 63:1272-84.
8. Koh I.H., Guatelli R., Montero E.F., Keller R., Silva M.H., Goldenberg S. et al. Where is the site of bacterial translocation – small or large bowel? Transplant Proc 1996; 28:2661.
9. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. Dig Dis Sci 2010;55(4):1142-8.
10. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(12):1273-81.
11. Gunnarsdottir S.A. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol 2003 Jun;98(6):1362-70.
12. Yao J., Chang L., Yuan L., Duan Z. Nutrition status and small intestinal bacterial overgrowth in patients with virus-related cirrhosis. Asia Pac J Clin Nutr 2016;25(2):283-91.
13. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Arch Med Sci 2016;12(3):592-6.
14. Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. Dig Dis Sci 2010;55(5):1465-71.
15. Lunia M.K., Sharma B.C., Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. Hepatol Int 2013;7(1):268-73.
16. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. Int J Clin Exp Med 2015;8(2):2954-7.

17. *Yang C. Y., Chang C. S., Chen G. H.* Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(8):867-71.
18. *Pugh R., Murraylyon I., Dawson J.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
19. *Bures J.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 June 28; 16(24):2978-90
20. *Lang R. M., Badano L. P., Moravi V.* et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.e14.
21. *Marwick T. H., Gillebert T. C., Aurigemma G.* et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(7):727-54.
22. *Rudski L. G., Lai W. W., Afilalo J.* et al: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
23. *Bosson E., D'andrea A., D'alto M.* et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(1):1-14.
24. *Du Bois D., Du Bois E. F.* A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916 Jun; 17(6):863-71.
25. *Gauer O. H.* Krieslauf des Blutes. In: Landois-Rosemann HU, ed, *Lehrbuch der Physiologie des Menschen* Verlag Munchen Berlin: Von Urban & Schwarzenberg; 1960. P. 95-135.
26. *Chemla D., Hebert J. L., Coirault C., Zamani K., Suard I., Colin P.* et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol* 1998; 274(2 Pt 2): H500-H505.
27. *Chemla D., Castelain V., Humbert M.* et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004; 126(4):1313-7.
28. *Gabay C., Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
29. *Badesch D. B., Champion H. C., Sanchez M. A.* et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S55-66.
30. *Chopra S., Baby C., Jacob J. J.* Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian J Endocr Metab* 2011;15 (Suppl 4): S281-8.
31. *Chayanupatkul M., Liangpunsakul S.* Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int* 2014;8(3):308-15.
32. *Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J.* Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57(9):1300-14.

# Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при лечении больных алкогольной болезнью печени

И. Г. Бакулин<sup>1</sup>, Н. А. Бохан<sup>2</sup>, П. О. Богомолов<sup>3</sup>, Н. И. Гейвандова<sup>4</sup>, М. В. Мацевич<sup>5</sup>, М. А. Винникова<sup>6</sup>, В. Г. Морозов<sup>7</sup>, О. М. Хромцова<sup>8</sup>, Г. С. Солдатова<sup>9</sup>, О. Ю. Ширяев<sup>10</sup>, Р. Д. Илюк<sup>11</sup>, К. В. Рыбакова<sup>11</sup>, А. Г. Катковская<sup>12</sup>, С. В. Теплых<sup>13</sup>, А. А. Багрецова<sup>14</sup>, М. В. Краснова<sup>15</sup>, Е. В. Алексеева<sup>16</sup>, А. В. Анипченко<sup>17</sup>, Е. В. Баскаков<sup>18</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт психического здоровья, г. Томск, Российская Федерация

<sup>3</sup>ООО «Клиническая больница Центросоюза», г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>ФГБУЗ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>ООО «Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Российская Федерация

<sup>8</sup>Муниципальное бюджетное учреждение «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>9</sup>Учреждение РАН «Центральная клиническая больница Сибирского отделения РАН», г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>10</sup>ООО «Лион-Мед», г. Воронеж, Российская Федерация

<sup>11</sup>ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>12</sup>ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России», г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>13</sup>ООО «Профессорская клиника», г. Пермь, Российская Федерация

<sup>14</sup>ФГУ «Северный медицинский клинический центр им. Н. А. Семашко Федерального медико-биологического агентства России», г. Архангельск, 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 Str., 310

Поступила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

Принята: 16.01.2017 / Accepted: 16.01.2017

<sup>15</sup>Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Российская Федерация

<sup>16</sup>Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>17</sup>Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская наркологическая больница», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>18</sup>ГБУЗ «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация

## Efficacy and safety of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) combination for alcoholic liver disease: results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12)

I.G. Bakulin<sup>1</sup>, N. A. Bokhan<sup>2</sup>, P.O. Bogomolov<sup>3</sup>, N.I. Geyvandova<sup>4</sup>, M.V. Matsiyevich<sup>5</sup>, M.A. Vinnikova<sup>6</sup>, V.G. Morozov<sup>7</sup>, O.M. Khromtsova<sup>8</sup>, G.S. Soldatova<sup>9</sup>, O.Yu. Shirayev<sup>10</sup>, R.D. Ilyuk<sup>11</sup>, K.V. Rybakova<sup>11</sup>, A.G. Katkovskaya<sup>12</sup>, S.V. Teplykh<sup>13</sup>, A.A. Bagretsova<sup>14</sup>, M.V. Krasnova<sup>15</sup>, Ye.V. Alekseyeva<sup>16</sup>, A.V. Anipchenko<sup>17</sup>, Ye.V. Baskakov<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center», Moscow healthcare department, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Institution of the Russian Academy of Sciences Tomsk Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Research institute of mental health, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> LLC «Tsentrsoyuz clinical hospital», Moscow, the Russian Federation

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

<sup>5</sup> State government-financed healthcare institution of the Moscow region «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow, the Russian Federation

<sup>6</sup> Federal state government-financed healthcare institution «Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology» Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>7</sup> LLC «Medical company «Gepatolog», Samara, the Russian Federation

<sup>8</sup> Municipal government-financed institution «Central city hospital #7» Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>9</sup> Institution of the Russian Academy of Sciences «Central hospital of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>10</sup> LLC «Lion-med», Voronezh, the Russian Federation

<sup>11</sup> Federal state institution «Bekhterev Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute», St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>12</sup> Federal state government-financed healthcare institution «Siberian district medical center of Federal Medical-Biological Agency of Russia», Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>13</sup> LLC «Professorskaya clinic», Perm, the Russian Federation

<sup>14</sup> Federal state institution «Semashko Northern medical clinical center of Federal Medical-Biological Agency of Russia», Arkhangelsk, the Russian Federation

<sup>15</sup> Municipal government-financed healthcare institution «Podgorbunsky City hospital #3», Kemerovo, the Russian Federation

<sup>16</sup> Municipal Autonomous healthcare institution «City hospital #40», Yekaterinburg, the Russian Federation

<sup>17</sup> Saint-Petersburg state healthcare institution «City narcological hospital», St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>18</sup> State government-financed healthcare institution «Yaroslavl regional clinical narcological hospital», Yaroslavl, the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность двух лекарственных форм препарата «Фосфоглив®» (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 120 пациентов с АБП, рандомизированных в две группы одинаковой численности. Пациентам основной группы (группа А) были проведены 2 курса терапии: сначала — 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 24 нед). Пациенты группы сравнения (группа В) получили плацебо по той же схеме. Проведена оценка динамики уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратамино-

**Aim of investigation.** To estimate efficacy and safety of two medicinal forms of the drug «Phosphogliv®» (lyophilizate for intravenous injection and capsules) for treatment of alcoholic liver disease (ALD).

**Material and methods.** The original study included overall 120 patients with ALD, who were randomized in two identical groups. The patients of the main group (group A) received 2 courses of therapy: the first — Phosphogliv 5 mg/day as intravenous bolus injection for 2 wks, followed by the oral intake of 2 capsules t.i.d. for 10 wks (the total treatment duration was 24 wks). Patients of the control group (group B) received placebo in the same regimen. The dynamics of serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), liver scores by noninvasive FibroMax test was applied to assess the treatment efficacy and safety, along with change in quality of life of patients.

трансферазы (АсАТ) в сыворотке крови, изменений состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста ФиброМакс, влияния терапии на качество жизни и безопасность пациентов.

**Результаты.** Через 24 нед в группе А по сравнению с группой В было зафиксировано более низкое среднее значение АлАТ — 35,2±29,4 Ед/л против 48,4±36,1 Ед/л ( $p=0,044$ ), у большого числа пациентов значения АсАТ достигли нормальных значений — 69,4% против 47,7% ( $p=0,034$ ), оказалась выраженной степень снижения *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ) — 47,4±36,5% против 25,1±63,9% ( $p=0,039$ ), стал меньше удельный вес пациентов со значениями шкалы АктиТест в диапазоне А2–А3 — 8,5% против 21,4% ( $p<0,05$ ) и не осталось ни одного пациента со значениями шкалы ФиброТест в диапазоне F3–F4, по данным Опросника SF-36 была зарегистрирована достоверно более выраженная положительная динамика по шкалам, характеризующим жизненную активность и социальное функционирование. Профиль безопасности в двух группах был сопоставимым.

**Выводы.** В качестве ожидаемых эффектов препарата следует рассматривать уменьшение активности воспаления в печени, холестаза и при более длительных сроках наблюдения, выраженности фиброза, улучшение качества жизни при благоприятном профиле безопасности.

**Ключевые слова:** Фосфоглив®, гепатопротектор, алкогольная болезнь печени, воспаление, фиброз, качество жизни.

**Results.** In 24 wks in group A in comparison to the group B significantly lower mean ALT level was found: 35,2±29,4 U/l vs 48,4±36,1 U/l ( $p=0,044$ ), AST level became normal in higher rate of patients: 69,4% vs 47,7% ( $p=0,034$ ), that had more prominent decrease in gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) level — 47,4±36,5% vs 25,1±63,9% ( $p=0,039$ ), the rate of patients with Aktitest A2-A3 range decreased — 8,5% vs 21,4% ( $p<0,05$ ) with no patients remained in FibroTest F3–F4 range; significantly more pronounced improvement by the vitality and social functioning scales of «SF-36» questionnaire was registered. The safety profile was comparable in both groups.

**Conclusions.** Expected effects of the drug include reduction of inflammatory activity in the liver, improvement of cholestasis at longer follow-up period, decrease in fibrosis severity, improvement of quality of life at favorable safety profile.

**Key words:** Phosphogliv®, hepatoprotector, alcoholic liver disease, inflammation, fibrosis, quality of life.

**Для цитирования:** Бакулин И.Г., Бокхан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Мациевич М.В., Винникова М.А., Морозов В.Г., Хромцова О.М., Солдатова Г.С., Ширяев О.Ю., Илюк Р.Д., Рыбакова К.В., Катковская А.Г., Теплых С.В., Багрецова А.А., Краснова М.В., Алексеева Е.В., Анипченко А.В., Баскаков Е.В. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при лечении больных с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):57-68.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-57-68

**For citation:** Bakulin I.G., Bokhan N.A., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Matsiyevich M.V., Vinnikova M.A., Morozov V.G., Khromtsova O.M., Soldatova G.S., Shiryayev O.Yu., Ilyuk R.D., Rybakova K.V., Katkovskaya A.G., Teplykh S.V., Bagretsova A.A., Krasnova M.V., Alekseyeva Ye.V., Anipchenko A.V., Baskakov Ye.V. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) combination for alcoholic liver disease: results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter post-registration (phase IV) clinical trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):57-68.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-57-68

## Введение

Несмотря на то что точных данных об эпидемиологии *алкогольной болезни печени* (АБП) в Российской Федерации нет, даже имеющиеся цифры свидетельствуют о высокой медико-социальной значимости заболевания для современного здравоохранения. Согласно данным литературы, в РФ примерно у 40% населения имеются факторы риска развития АБП [1], а результаты эпидемиологического исследования распространенности диффузных заболеваний печени в РФ на примере

г. Москвы указывают на то, что АБП занимает второе место после неалкогольной жировой болезни печени, составляя 18,1% [2].

В соответствии с современными рекомендациями Европейской [3] и Американской [4] ассоциаций по изучению печени все пациенты, независимо от стадии заболевания, должны полностью отказаться от приема алкоголя. Единственным видом медикаментозной терапии АБП являются кортикостероиды, доказавшие свою эффективность при тяжелом *алкогольном стеатогепатите* (АСГ). В Кохрановском мета-анализе, включавшем 15

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), было продемонстрировано, что при лечении кортикостероидами отмечается тенденция к улучшению краткосрочного жизненного прогноза при АСГ в подгруппе пациентов со значимой дискриминантной функцией Меддрей не менее 32 или печеночной энцефалопатией [5]. Два других мета-анализа также показали повышение выживаемости пациентов с тяжелым АСГ в течение первых нескольких месяцев наблюдения [6, 7]. На основании этого Европейской и Американской ассоциациями по изучению печени в качестве терапии первой линии пациентам с тяжелым АСГ (дискриминантная функция Меддрей  $\geq 32$  в сочетании с печеночной энцефалопатией или без нее) рекомендовано назначение преднизолона в дозе 40 мг/сут внутрь или в эквивалентной дозе внутривенно курсом 28 дней [3, 4].

В терапии тяжелых форм АСГ ограниченную эффективность продемонстрировали пентоксифиллин и N-ацетилцистеин. В мета-анализе, включавшем 22 РКИ, были получены данные, свидетельствующие о том, что при лечении пациентов с тяжелым АСГ получен эффект от назначения комбинации преднизолона и N-ацетилцистеина, а также о некотором благоприятном влиянии на течение болезни монотерапии пентоксифиллином [8]. Европейскими и Американскими рекомендациями предусмотрена возможность назначения пентоксифиллина в качестве альтернативы преднизолону при начавшемся сепсисе в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед [3, 4]; в Европейских рекомендациях также указано на возможность применения N-ацетилцистеина в комбинации с преднизолоном [3].

Четких рекомендаций для назначения лекарственных препаратов при более легких формах АБП (дискриминантная функция Меддрей  $< 32$ , отсутствие печеночной энцефалопатии) на сегодняшний день нет. Об этом свидетельствуют и результаты уже упоминавшегося нами мета-анализа [5], согласно которым кортикостероиды не влияют на выживаемость этой категории пациентов с АБП. В Европейских и Американских рекомендациях для лечения этих больных рекомендованы только отказ от употребления алкоголя и нутриционная поддержка при необходимости [3, 4].

На сегодняшний день в качестве терапии АБП предложено большое количество препаратов, которые находятся в стадии изучения. Некоторые из них: витамин E, силимарин, колхицин, пропильтиоурацил, инсулин, глюкагон, анаболические стероиды, блокаторы кальциевых каналов, полиненасыщенный лецитин и ряд других, — не показали достаточной эффективности [9]. На ранних стадиях изучения находятся антибиотики, пробиотики, антитела IgG к липополисахаридам, мелатонин, цинк, антагонисты FX-рецепторов, микроРНК, ингибиторы каспаз, антагонисты рецептора *интерлейкина* (ИЛ)-1, микофенолат, метадоксин, mitoQ, гранулоцитар-

ный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, ИЛ-22 [10].

Наиболее перспективными терапевтическими мишенями при АБП являются основные звенья патогенеза алкогольного поражения печени. Этанол и его метаболит ацетальдегид вызывают избыточный рост кишечной микрофлоры и способствуют повышению проницаемости кишечной стенки. Бактериальные липополисахариды и белковые молекулы, ассоциированные с повреждениями, по системе воротной вены проникают в печень, вызывая через *Толл-подобные рецепторы 4-го типа* (TLR4) активацию клеток Купфера, которые начинают продуцировать провоспалительные (*фактор некроза опухоли альфа* — ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-10) цитокины. Провоспалительные цитокины вызывают воспаление в печени, некроз и апоптоз гепатоцитов, противовоспалительные стимулируют регенеративные процессы. От соотношения процессов воспаления и регенерации зависят течение болезни и прогноз для пациента. Кроме того, провоспалительные цитокины и ацетальдегид вызывают гиперпродукцию свободных кислородных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу. Через *фактор роста опухоли бета* (TGF $\beta$ ) клетки Купфера активируют звездчатые клетки, которые переходят в активированные миофибробласты и начинают активно продуцировать коллаген, способствуя прогрессированию фиброза [10–12].

Из этого следует, что для обсуждения в качестве основных точек приложения терапии АБП могут быть предложены: кишечный микробиом и бактериальные липополисахариды; белковые молекулы, ассоциированные с повреждениями; TLR4; клетки Купфера и продуцируемые ими провоспалительные/противовоспалительные цитокины; каспазы, запускающие апоптоз; свободные кислородные радикалы; TGF $\beta$  и звездчатые клетки печени.

Таким образом, с учетом того, что основные терапевтические мишени при АБП известны, а медикаментозные методы лечения нетяжелых форм заболевания в международных рекомендациях не описаны, внимание исследователей привлекают отечественные препараты, целесообразность применения которых патогенетически обоснована и которые показали определенную клиническую эффективность.

В РФ зарегистрирован оригинальный, не имеющий аналогов препарат — Фосфоглив<sup>®</sup>, являющийся уникальной разработкой отечественных ученых (НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича), представляющий собой защищенную патентом фиксированную комбинацию двух активных веществ — *глицерризиновой кислоты* (ГК) и *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФ).

Патогенетическое обоснование назначения Фосфоглива<sup>®</sup> при АБП базируется прежде всего на фармакологических эффектах ГК. В экспериментальных исследованиях показаны ее ингибирующее

влияние на TLR4 [13] и каспазу-3 [16], способность угнетать выработку ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  [14], стимулировать образование ИЛ-10 [15], связывать свободные кислородные радикалы [17, 18], угнетать синтез коллагена звездчатыми клетками через подавление экспрессии гена коллагена 1-го типа [19] и уничтожать активированные звездчатые клетки через стимулирующее влияние на натуральные киллеры [20].

До настоящего времени было проведено несколько небольших клинических исследований с целью оценки эффективности и безопасности Фосфоглива® при АБП, результаты которых опубликованы в открытых источниках. В этих исследованиях продемонстрированы положительное влияние препарата на динамику уровня печеночных аминотрансфераз и провоспалительных цитокинов, уменьшение степени выраженности жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования, активности воспаления и стадии фиброза по данным неинвазивного теста ФиброМакс при благоприятном профиле безопасности [24–28].

Ранее были опубликованы предварительные результаты клинического исследования «Ягуар», полученные на основании статистической обработки и анализа данных 24 пациентов, завершивших полный курс терапии и расслепленных в установленном порядке. Они подтвердили эффективность Фосфоглива® в отношении снижения активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), положительной динамики шкал теста ФиброМакс, характеризующих выраженность стеатоза, воспаления и фиброза, а также благоприятный профиль безопасности [29].

В настоящей статье приведен анализ окончательных результатов клинического исследования «Ягуар».

## Материал и методы исследования

### Дизайн исследования

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование «Ягуар» (Разрешение МЗ РФ № 445 от 18.10.2012; Протокол № 51 заседания Совета по этике МЗ РФ от 28.11.2012) проводили в 20 клинических центрах РФ в соответствии со стандартами GCP, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», требованиями Федерального закона РФ № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и правилами Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ 52379-2005).

### Цель и задачи исследования

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения двух лекарственных форм препарата Фосфоглив® (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и капсулы) в лечении пациентов с АБП. Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

#### Первичные задачи:

- оценить влияние терапии препаратом Фосфоглив / плацебо на динамику уровней АлАТ и АсАТ;
- оценить безопасность терапии препаратом Фосфоглив / плацебо.

#### Вторичные задачи:

- оценить влияние терапии препаратом Фосфоглив / плацебо на динамику состояния ткани печени по результатам неинвазивного теста ФиброМакс;
- оценить влияние терапии препаратом Фосфоглив / плацебо на качество жизни пациентов.

### Исследуемая популяция

В исследование были включены 120 пациентов с АБП, которых методом блоковой рандомизации распределили в две группы одинаковой численности — А и В. Величины выборки исследуемых групп, необходимые для доказательной оценки эффективности и безопасности терапии, были рассчитаны с использованием анализа мощности [30, 31].

В исследование включали пациентов с алкогольным анамнезом (не менее 2 положительных ответов при заполнении Опросника CAGE); имеющих повышенный уровень АсАТ и/или АлАТ в сыворотке крови в 1,5–4,5 раза; готовых к воздержанию от употребления алкоголя в течение всего периода участия в исследовании.

Основные критерии исключения: цирроз печени; жировая дистрофия печени неалкогольной этиологии; уровень АсАТ и/или АлАТ, превышающий норму менее чем в 1,5 раза и более чем в 4,5 раза; наркотическая зависимость в анамнезе и/или употребление алкоголя и/или других психоактивных веществ на момент включения в исследование; алкогольный делирий; заболевания печени неалкогольной этиологии; патология сосудов печени; желчнокаменная болезнь и некалькулезный холецистит острый или хронический в стадии обострения; ВИЧ-инфекция; прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих свойством гепатотоксичности или оказывающих антифибротическое и гепатопротекторное действие; острое, хроническое в стадии обострения, декомпенсированное, плохо контролируемое заболевание; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы; глюкозогалактозная мальабсорбция; онкологические заболевания; коллагенозы; беременность или период лактации; индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого препарата; участие в другом клиническом исследовании или приём любого исследуемого препарата в течение 4 нед до включения в исследование.

Потенциальные риски, которым подвергались участники исследования, были незначительными и включали процедуру получения крови из вены, регистрацию электрокардиограммы, прием исследуемого препарата. Ни одно из перечисленных вмешательств не угрожало жизни пациентов. Все стадии исследования проводили в соответствии с действующим законодательством и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Протокол исследования был утвержден Советом по этике МЗ РФ (выписка из Протокола заседания № 43 от 11.07.2012 г.). От всех лиц, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

### **Терапия**

Пациентам основной группы (группа А) в течение первых 2 нед вводили препарат Фосфоглив® в дозе 5 мг/сут внутривенно струйно, а затем их переводили на прием препарата внутрь по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 нед. Далее проводили повторный курс с внутривенным введением препарата и приемом его внутрь. Общая продолжительность терапевтического курса составила 24 нед (6 мес). Пациенты группы сравнения (группа В) получали плацебо по такой же схеме. Плацебо также было представлено двумя лекарственными формами — лиофилизатом и капсулами, которые не отличались от лекарственных форм исследуемого препарата. Обязательным условием для всех участников исследования было соблюдение абстиненции, являющейся признанным стандартом лечения АБП.

### **Критерии эффективности и безопасности**

Согласно международным рекомендациям, «золотым стандартом» оценки активности воспалительного процесса в печени и стадии фиброза является биопсия [3, 4]. Проведение данной диагностической процедуры было предусмотрено протоколом исследования при условии отсутствия противопоказаний и подписания добровольного информированного согласия пациентом. Все участники исследования от проведения биопсии отказались.

В настоящее время надежные неинвазивные тесты для оценки течения АБП являются предметом научных изысканий [3]. В этой ситуации в связи с отсутствием валидированных методов в качестве критерия оценки эффективности нами была выбрана динамика уровня печеночных аминотрансфераз и значений шкал ФиброМакс — неинвазивный показатель воспаления, стеатоза и фиброза печени.

АлАТ и АсАТ — непрямые биохимические маркеры активности воспалительного процесса в печени. Чувствительность печеночных аминотрансфераз для верификации алкогольной природы заболевания низкая — 35 и 50% соответственно при приемлемой специфичности — 86 и 82% [32]. Повышение их уровня в сыворотке крови, как правило, отмечается

у большинства пациентов с АБП [33], что объясняет, наряду с доступностью, широкое применение этого показателя в рутинной клинической практике. Эти данные позволяют говорить о том, что в случае исходно повышенного уровня аминотрансфераз у пациента с АБП его положительную динамику можно трактовать как косвенный показатель уменьшения активности воспаления ткани печени.

ФиброМакс — неинвазивный тест, включающий несколько интегральных шкал, рассчитываемых на основании значений показателей  $\alpha_2$ -макроглобулина, гаптоглобина, аполиipoproteина А1, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ), общего билирубина, АлАТ, АсАТ, триглицеридов, общего холестерина и глюкозы. Для не прямой оценки активности воспаления и выраженности фиброза были использованы шкалы АктиТест и ФиброТест соответственно. Использование теста и его отдельных шкал для оценки течения АБП апробировано в клинических исследованиях [34–36], а шкала ФиброТест включена в Европейские рекомендации в качестве метода скрининга [3]. При отсутствии результатов морфологического исследования динамику значений шкал рассматривают как не прямое свидетельство изменения активности воспаления и выраженности фиброза.

Анализ общей смертности и летальности при заболеваниях печени, а также угрожающих жизни осложнений АБП не входил в задачи исследования, что объяснялось нетяжелой категорией пациентов, включенных в исследование. В качестве критериев эффективности использовали динамику неинвазивных маркеров, в частности значений шкалы ФиброТест, которые имеют прогностическое значение [34]. При этом мониторинг состояния пациентов проводили в течение всего периода их участия в исследовании и продолжают после его завершения, что, возможно, позволит получить информацию о средне- и долгосрочной летальности и осложнениях, ассоциированных с заболеванием печени.

Для оценки качества жизни использовали широко применяемый на практике и в клинических исследованиях Опросник SF-36.

Анализ безопасности проводили на основании регистрации нежелательных явлений, а также оценки динамики основных физикальных параметров и лабораторных показателей.

### **Методы статистической обработки**

В 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, медиану, интерквартильный размах, для качественных — частотные характеристики признаков в исследуемых группах.

Таблица 1

Исходные демографические и антропометрические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа А		Группа В		р-значение
	М	SD	М	SD	
<b>Демографические</b>					
Мужчины, %	85,0		81,7		n.s. §
Женщины, %	15,0		18,3		n.s. §
Средний возраст, годы	43,0	8,5	43,3	9,3	n.s.*
<b>Антропометрические</b>					
Рост, см	175,4	7,1	176,5	8,0	n.s.*
Масса тела, кг	83,4	14,1	84,3	16,1	n.s.*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,1	4,0	26,9	4,2	n.s.*

§ Критерий Фишера; \*U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента

Таблица 2

Исходные физикальные параметры пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа А		Группа В		р-значение*
	М	SD	М	SD	
Температура тела, °С	36,5	0,2	36,5	0,2	n.s.
САД, мм рт. ст.	124,7	9,2	126,3	10,8	n.s.
ДАД, мм рт. ст.	79,7	6,9	80,4	9,2	n.s.
ЧСС, в 1 мин	74,0	7,8	74,1	9,3	n.s.
ЧДД, в 1 мин	16,4	1,7	16,6	1,5	n.s.

\* U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента

Примечание. САД – систолическое артериальное давление (АД), ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений

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, метод множественных сравнений Ньюмена–Кейлса или их непараметрические аналоги для случая ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни, T-критерий Вилкоксона). Для оценки наличия взаимосвязи качественных показателей использовали анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера). При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### Анализ исходных характеристик пациентов

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, по исходным демографическим и антропометрическим характеристикам, а также физикальным

параметрам пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы.

Средние значения основных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи в группах на скрининге также были сопоставимы (табл. 3).

Это свидетельствует о том, что исходные характеристики пациентов не могли повлиять на исходы лечения и полученные данные об эффективности и безопасности изучаемых препаратов можно объяснить их фармакологическим действием.

### Динамика биохимических показателей

#### Динамика активности АлАТ и АсАТ

Анализ динамики значений АлАТ и АсАТ позволяет получить косвенные доказательства того, что назначение Фосфоглива® в сочетании с абстиненцией обеспечивают более значимое уменьшение активности воспалительного процесса в печени. Несмотря на то что снижение среднего значения АлАТ на фоне лечения отмечалось в обеих группах, при использовании Фосфоглива® сразу наметилась тенденция к более выраженной динамике. После полного завершения двух циклов терапии (24 нед) среднее значение АлАТ в группе А было статистически значимо ниже, чем

Таблица 3

Исходные значения лабораторных показателей у пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа А		Группа В		р-значение*
	М	SD	М	SD	
<b>Общий анализ крови</b>					
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,7	0,6	4,6	0,6	n.s.
Гемоглобин, г/дл	15,0	1,7	14,8	1,6	n.s.
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,0	2,0	7,5	3,2	n.s.
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	253,7	94,8	252,7	106,8	n.s.
Протромбиновое время, с	10,6	1,1	10,7	1,0	n.s.
МНО, у.е.	1,0	0,1	1,0	0,1	n.s.
<b>Биохимический анализ крови</b>					
Общий белок, г/л	72,8	5,2	73,8	6,6	n.s.
Альбумин, г/л	45,2	3,0	44,5	3,8	n.s.
Билирубин, мкмоль/л					
общий	11,7	7,3	12,5	6,5	n.s.
прямой	3,3	2,7	4,0	3,3	n.s.
Креатинин, мкмоль/л	72,8	14,8	71,8	16,3	n.s.
Холестерин общий, ммоль/л	6,0	1,2	5,6	1,3	n.s.
АлАТ, Ед/л	86,7	35,3	92,3	34,1	n.s.
АсАТ, Ед/л	58,9	25,5	59,8	28,8	n.s.
ГГТ, Ед/л	178,1	166,4	199,3	199,1	n.s.
Глюкоза, ммоль/л	5,6	1,0	5,9	1,1	n.s.
<b>Общий анализ мочи</b>					
рН	5,89	0,55	5,91	0,48	n.s.
Относительная плотность, г/мл	1,02	0,01	1,02	0,01	n.s.

\* U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента

в группе В ( $35,2 \pm 29,4$  Ед/л против  $48,4 \pm 36,1$  Ед/л;  $p=0,044$ , U-критерий Манна–Уитни) (рис. 1), при этом разница показателя фермента до и после лечения составила 51,5 Ед/л (59,4%) и 43,9 Ед/л (47,6%) соответственно.

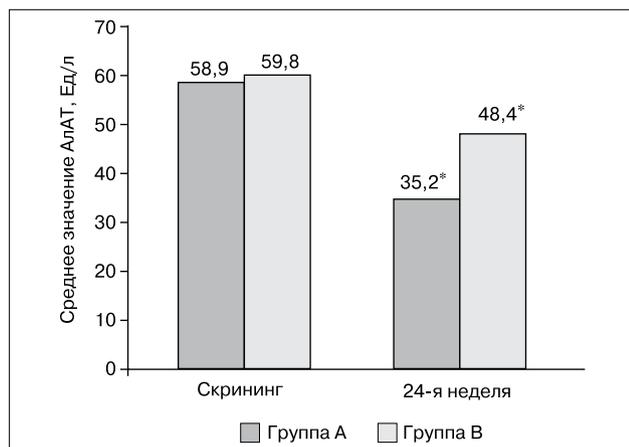


Рис. 1. Динамика средних значений АлАТ в группах

Fig. 1. Dynamics of mean ALT levels in study groups

Также отмечена тенденция к более выраженной положительной динамике уровня АсАТ в группе А. Несмотря на то что разница средних значений показателя между группами не достигла статистической значимости, через 24 нед терапии среди пациентов, получавших Фосфоглив®, доля лиц с нормальным значением АсАТ оказалась статистически значимо больше (69,4% против 47,7%;  $p=0,034$ ,  $\chi^2$ ) (рис. 2).

#### Динамика уровня ГГТ

Несмотря на то что оценка влияния терапии на динамику уровня ГГТ не входила в задачи исследования, при анализе полученных данных было установлено, что в группе А терапия оказывает более выраженное воздействие на этот показатель. При сопоставимых средних значениях ГГТ на скрининге через 24 нед терапии между группами отмечались статистически значимые различия ( $63,3 \pm 70,2$  Ед/л в группе А против  $113,3 \pm 154,0$  Ед/л в группе В;  $p=0,044$ , t-критерий Стьюдента) (рис. 3). Степень снижения показателя в основной группе составила  $47,4 \pm 36,5\%$ , а в группе сравнения –  $25,1 \pm 63,9\%$  ( $p=0,039$ , t-критерий Стьюдента).

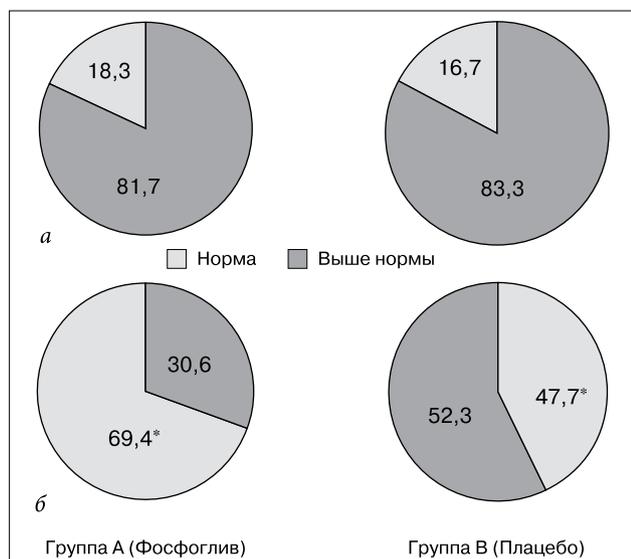


Рис. 2. Распределение пациентов (в %) в зависимости от значений АсАТ на скрининге (а) и через 24 нед терапии (б)

Fig. 2. Patient distribution (%) according to AST level at the screening stage (a) and in 24 wks of treatment (b)

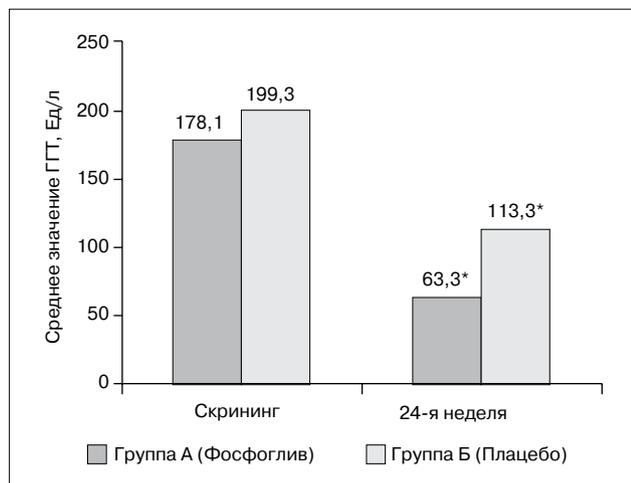


Рис. 3. Динамика средних значений ГГТ в группах  
Fig. 3. Dynamics of mean GGT levels in study groups

Эти данные можно интерпретировать как непря- мое свидетельство того, что применение препара- та Фосфоглив® при АБП обеспечивает некоторое уменьшение выраженности явлений холестаза. Не смотря на то что полученные результаты нельзя назвать ожидаемыми, они могут быть подкреплены данными литературы, согласно которым у ГК предполагается наличие определенного антихолестати- ческого действия [37, 38]. Данный эффект, вероятно, обусловлен прегнан-Х-рецепторопосредованной экс- прессией СУРЗА4.

### Динамика не прямых показателей активности воспаления и фиброза (по данным неинвазивного теста ФиброМакс)

Результаты анализа динамики не прямых пока- зателей фиброза и активности воспаления по данным неинвазивного теста ФиброМакс позволяют ожидать у Фосфоглива® наличие противовоспалительного и антифиброзного эффектов.

На скрининге распределение пациентов в зави- симости от значений шкал АктиТест и ФиброТест в группах А и В было сопоставимым. Положительная динамика данных параметров на фоне лечения отме- чалась в обеих группах, что объясняется строгим соблюдением абстиненции всеми участниками иссле- дования. Через 24 нед терапии среди пациентов, получавших Фосфоглив®, доля лиц, у которых зна- чения шкалы АктиТест были в диапазоне А2–А3 (косвенный маркер высокой активности воспаления), оказалась статистически значимо меньше – 8,5% против 21,4% ( $p < 0,05$ , фи-критерий) (рис. 4).

Аналогичная ситуация была зафиксирована и в отношении фиброза (рис. 5). Примечательно, что в группе Фосфоглива® не осталось ни одного пациента с непрямыми признаками выраженного фиброза (значения шкалы ФиброТест в диапазоне F3–F4).

### Анализ качества жизни пациентов (по данным «Опросника SF-36»)

Установлено, что сочетание терапии Фосфогли- вом® и абстиненции обеспечивает достоверное улуч-

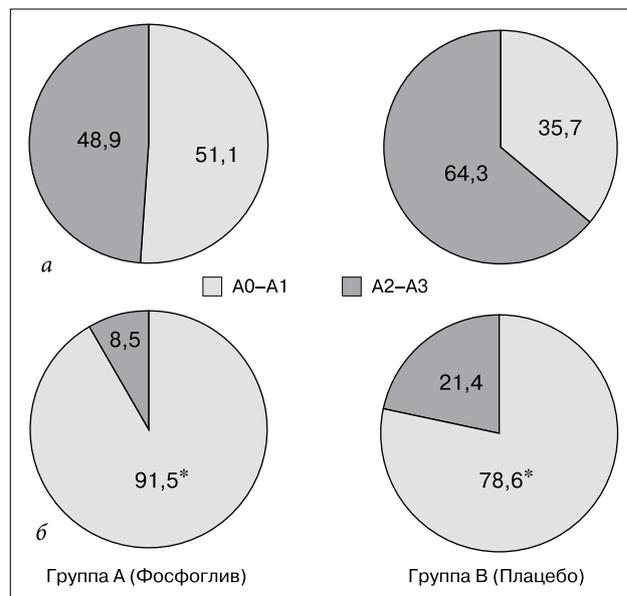


Рис. 4. Распределение пациентов (в %) в зависи- мости от значений шкалы АктиТест на скрининге (а) и через 24 нед терапии (б)

Fig. 4. Distribution of patients (in %) according to Aktitest scores screening point (a) and in 24 weeks of therapy (b)

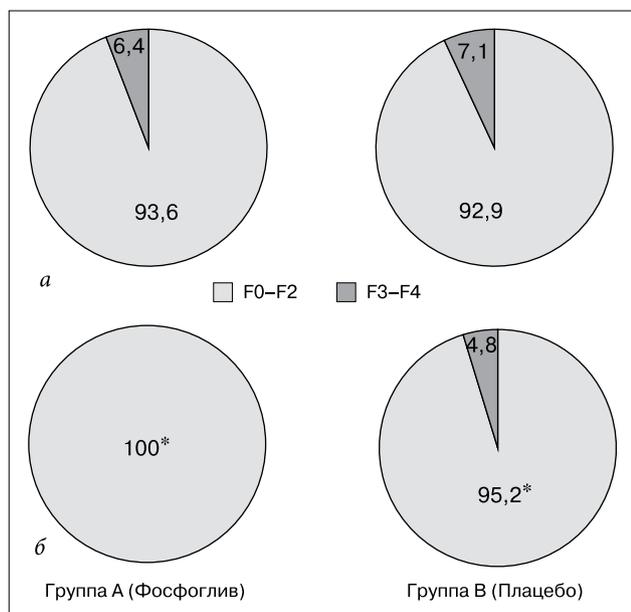


Рис. 5. Распределение пациентов (в %) в зависимости от значений шкалы ФиброТест на скрининге (а) и через 24 нед терапии (б)

Ris. 5. Patient distribution (in %) according to FibroTest scores at screening stage (a) and in 24 weeks of treatment (b)

шение качества жизни пациентов. На скрининге значения средних баллов по шкалам, отражающим различные аспекты этого параметра, в группах были сопоставимы. После завершения курса терапии в группе А была зарегистрирована достоверно более выраженная положительная динамика по шкалам, характеризующим жизненную активность (шкала VT — субъективное ощущение полноты сил и энергии) и социальное функционирование (шкала SF — степень ограничения социальной активности физическим и/или эмоциональным состоянием). Среднее значение баллов составило  $71,5 \pm 10,7$  и  $64,3 \pm 16,6$  ( $p=0,035$ , U-критерий Манна—Уитни),  $91,5 \pm 14,3$  и  $83,3 \pm 18,0$  ( $p=0,009$ , U-критерий Манна—Уитни) соответственно (рис. 6).

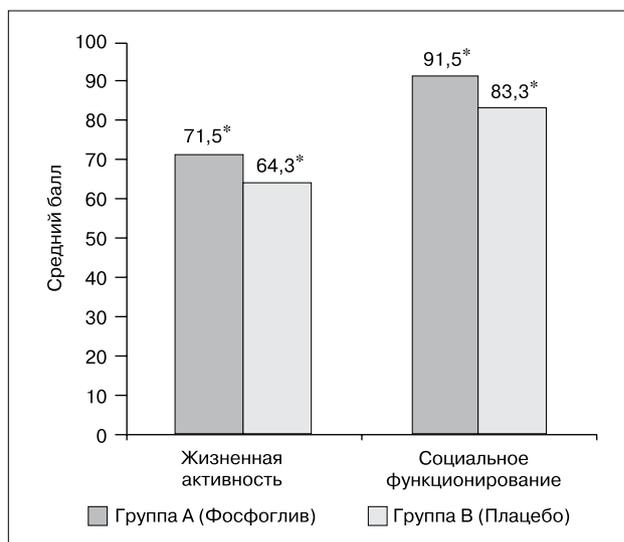


Рис. 6. Средние значения шкал VT и SF «Опросника SF-36» через 24 нед терапии

Fig. 6. Mean scores of VT and SF scales of SF-36 Questionnaire in 24 weeks of treatment

Это можно объяснить не только положительным влиянием препарата на течение основного заболевания, но и адаптогенным эффектом ГК [39]. Известно, что ГК обладает псевдокортикостероидной активностью, а эндогенные кортикостероиды играют важную роль в обеспечении устойчивости организма к стрессу и поддержании высокого уровня жизненной энергии [40].

#### Анализ безопасности

Анализ нежелательных явлений, а также динамики основных лабораторных показателей и физических параметров показал, что по профилю безопасности Фосфоглив® сопоставим с плацебо. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, и в группе А, и в группе В были единичными, характеризовались слабой или умеренной степенью тяжести, имели условную или сомнительную связь с Фосфогливом/плацебо. Статистически значимых различий между группами по распростра-

Таблица 4

Частота возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, абс. число (%)

Нежелательные явления	Группа А (n=60)	Группа В (n=60)	p-значение (фи-критерий)
Гипергликемия	2 (3,3)	1 (1,7)	>0,05
Головная боль	1 (1,7)	0 (0,0)	—
Повышение уровня АлАТ	0 (0,0)	2 (3,3)	—
Тромбоцитопения	0 (0,0)	1 (1,7)	—
Повышение уровня АсАТ	0 (0,0)	3 (5,0)	—
Повышение уровня ГГТ	0 (0,0)	2 (3,3)	—
Повышение уровня прямого билирубина	0 (0,0)	1 (1,7)	—
Снижение уровня креатинина	0 (0,0)	1 (1,7)	—

ненности и степени тяжести нежелательных явлений не выявлено (табл. 4).

Летальных исходов, а также выраженных непредвиденных нежелательных явлений не зарегистрировано. После завершения исследования наблюдение за пациентами продолжается.

Динамика средних значений показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, результатов физикального осмотра в основной и контрольной группах была сопоставимой.

## Выводы

В ходе проведенного исследования были решены все поставленные задачи. Доказана целесообразность совместного назначения Фосфоглива® с существующим на сегодняшний день стандартом лечения АБП — абстиненцией. Об этом свидетельствуют следующие результаты:

- статистически более значимое снижение уровня АЛАТ, АсАТ и ГГТ;
- статистически более значимое уменьшение доли пациентов со значениями шкал АктиТест в диапазоне А2–А3 и ФиброТест в диапазоне F3–F4;
- статистически более значимое увеличение среднего балла по шкалам «жизненная активность» и «социальное функционирование» Опросника SF-36;
- частота нежелательных явлений, сопоставимая с таковой при терапии плацебо.

Таким образом, Фосфоглив® может быть рекомендован в качестве медикаментозной терапии пациентов с нетяжелыми формами АБП. В качестве ожидаемых эффектов следует рассматривать уменьшение активности воспаления в печени, холестаза и выраженности фиброза, улучшение качества жизни 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. *Сернов С. П., Лифшиц В. Б., Субботина В. Г.* и др. Эпидемиология алкогольной болезни печени. Саратовский научно-мед журн 2009; 5(4):564-8 [Sernov S.P., Lifshits V.B., Subbotina V.G. et al. Epidemiology of alcoholic liver disease. Saratovsky nauchno-med zhurn 2009; 5(4):564-8.].
2. *Комова А. Г., Маевская М. В., Ивашкин В. Т.* Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2014; 5:3-8 [Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The prevalence of diffuse liver diseases in Moscow. Clin persect gastroenterol hepatol 2014; 5:3-8].
3. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57(2): 399-420.
4. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcohol Liv Dis. Hepatology 2010; 51(1): 307-28.
5. *Rambaldi A., Saconato H.H., Christensen E.* et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis — a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:1167-78.
6. *Mathurin P., Mendenhall C.L., Carithers R.L. Jr.* et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 2002; 36:480-7.
7. *Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L.* et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011; 60:255-60.
8. *Thursz M.R., Richardson P., Allison M.* et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2015; 372:1619-28.
9. *O'Shea R.S., McCullough A.J.* Treatment of alcoholic hepatitis. Clin Liv Dis 2005; 9:103-34.
10. *Singal A.K., Kodali S., Vucovich L.A.* et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res 2016; 40(7):1390-402. doi: 10.1111/acer.13108.
11. *Saberi B., Dadabhai A.S., Jang, Y.Y.* et al. Current Management of Alcoholic Hepatitis and Future Therapies. J Clin Translat Hepatol 2016; 4(2):113-22.
12. *Purohit V., Bode J. C., Bode C.* et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. Alcohol 2008; 42(5):349-61.
13. *Yoh T., Nakashima T., Sumida Y.* et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. Dig Dis Sci 2002; 47(8):1775-81.
14. *Sun Xiao-peng, Shi Ran-ran, Yuan Xue-qiang.* Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- $\alpha$ , IL 1 and IL 6 in adjuvant arthritis rat. Heilongjiang Med Pharm 2011: [http://en.cnki.com.cn/Article\\_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm](http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm).
15. *Abe M., Akbar F., Hasebe A.* et al. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis. J Gastroenterol 2003; 38(10): 962-7.
16. *El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R.* et al. Effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatitis in albino rats: a histological and immunohistochemical study. Egypt J Histol 2011; 34(3):518-27.
17. *Crance J.M., Lévêque F., Biziagos E.* et al. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. Antiviral Res 1994; 23(1):63-76.
18. *Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A.* et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12(3):199-205.
19. *Honda H., Nagai Y., Matsunaga T.* et al. Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor Toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner. J Leukocyte Biol 2012; 91(6): 967-76.
20. *Gao H.-X., Shao S.-H., Wang G.-Q.* Research progress

- of Radix Glycyrrhizae. J Jinggangshan Med Coll 2004; 11(5):8-11.
21. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н.* 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 колопроктол. 2016;26(2):24-42 [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N.* 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].
  22. *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.
  23. *Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н.* Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив». Биомед химия 2012; 58(5):564-72 [*Voskresenskaya A.A., Medvedev N.V., Prozorovskiy V.N.* «Phosphogliv» component glycyrrhizic acid absorption. Biomed Chem 2012; 58(5):564-72].
  24. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Вольнкина В.М.* и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(1): 53-8 [*Nikitin I.G., Baykova I.E., Volynkina V.M.* et al. Application of glycyrrhizic acid for treatment of alcoholic liver disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(1):53-8.
  25. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А.* и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом. Леч дело 2009; 3:66-74 [*Nikitin I.G., Baykova I.E., Kisliakov V.A.* et al. Dynamics of proinflammatory cytokines in alcoholic liver disease at Phosphogliv treatment. Lech delo 2009; 3:66-74].
  26. *Тихоновская Е.Ю.* Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола, у соматических больных в многопрофильном стационаре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. М.; 2010. 24 с. [*Tikhonovskaya E.Yu.* Optimization of treatment of alcohol-related medical emergencies in somatic patients in versatile hospital: MD degree thesis, author's abstract: 14.01.04. М.; 2010. 24 p.].
  27. *Мехтиев С.Н.* Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза. Эффект фармакоптер. Гастроэнтерология 2011; 2:15-22 [*Mehtiyev S.N.* Prospects of comprehensive treatment of alcoholic liver disease with severe fibrosis stages. Effekt farmakoter. Gastroenterologiya 2011; 2:15-22].
  28. *Мараховский Ю.Х., Уласевич Д.Н., Саевич Н.И.* Оценка эффективности лечения алкогольного гепатита инфузионной формой препарата «Фосфоглив®». Здравоохранение (Минск) 2015; 5:47-52 [*Marakhovskiy Yu.Kh., Ulasevich D.N., Sayevich N.I.* Assessment of treatment efficacy of alcoholic hepatitis by intravenous injections of «Phosphogliv». Zdravookhraneniye (Minsk) 2015; 5:47-52].
  29. *Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю.* и др. Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12). Клинический журнал гастроэнтерол гепатол 2015; 4:23-8 [*Vinnikova M.A., Usmanova N.N., Nenastyeva A.Yu.* et al. Efficacy and safety of «Phosphogliv®» at alcoholic liver disease: preliminary data of multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial «Jaguar» (PHG-M2/P03-12). Klin perspekt gastroenterol gepatol 2015; 4:23-8].
  30. *Двойрин В.В., Клименков А.А.* Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина; 1985 [*Dvoyrin V.V., Klimenkov A.A.* Controlled clinical trials methodology. М.: Meditsina; 1985].
  31. *Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L.* Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. Springer; 2010.
  32. *Bell H., Tallaksen C.M., Try K., Haug E.* Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18: 1103-8.
  33. *Nalpas B., Vassault A., Charpin S.* et al. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. Hepatology 1986; 6: 608-14.
  34. *Naveau S., Gaude G., Asnacios A.* et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 2009;49:97-105.
  35. *Hind I. Fallatah.* Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. Adv Hepatol 2014. Article ID357287. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/357287>
  36. *Monika Gudowska, Ewa Wojtowicz, Bogdan Cylwik.* The Distribution of Liver Steatosis, Fibrosis, Steatohepatitis and Inflammation Activity in Alcoholics According to FibroMax Test. Adv Clin Exp Med 2015; 24(5): 823-7. DOI: 10.17219/acem/28485.
  37. *Zhai D., Zhao Y., Chen X.* et al. Protective effect of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and matrine on acute cholestasis induced by  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate in rats. Planta Med 2007 Feb; 73(2): 128-33.
  38. *Wang Y.G., Zhou J.M., Ma Z.C.* et al. Pregnane X receptor mediated-transcription regulation of CYP3A by glycyrrhizin: a possible mechanism for its hepatoprotective property against lithocholic acid-induced injury. Chem Biol Interact 2012; 200(1):11-20. doi: 10.1016/j.cbi.2012.08.023.
  39. *Winston D., Maimes S.* Adaptogens: herbs for strength, stamina and stress relief. Rochester. Vermont: Inner Traditions/Bear & Co; 2007.
  40. *Rouse J.* Herbal Support for Adrenal Function. Clin Nutr Insights 1998; 6(9): 1-2.

# Выявление и оценка желчного осадка при ультразвуковом исследовании

З. А. Лемешко<sup>1,2</sup>, М. А. Татаркина<sup>2</sup>, С. В. Насонова<sup>2</sup>, А. В. Охлобыстин<sup>1</sup>

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней<sup>1</sup>, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## Diagnostics and evaluation of biliary deposit at ultrasound investigation

Z.A. Lemeshko, M.A. Tatarkina, S.V. Nasonova, A.V. Okhlobystin

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

**Цель лекции.** Продемонстрировать возможности ультразвукового исследования при выявлении и оценке желчного осадка.

**Основное содержание.** Отражены особенности методики ультразвукового исследования желчного пузыря, способы выявления желчного осадка и оценки желчного осадка. Для адекватной оценки желчного осадка необходимо определять: его вид, количество, возникающие трансформации в процессе исследования, его смещение при полипозиционном исследовании, отношение к стенке желчного пузыря, наличие «уровня» и другие признаки.

**Заключение.** Подробное изучение желчного осадка может помочь в дифференцированном подходе при назначении лечения, оценке его эффективности в процессе динамического наблюдения, лучшему взаимопониманию врачей разных специальностей, **Ключевые слова:** желчный осадок, ультразвуковое исследование.

**The aim of the lecture.** To demonstrate potential of ultrasound investigation at detection and evaluation of biliary deposit.

**Summary.** Features of ultrasound technique at the gallbladder investigation, approach for detection of biliary deposit and evaluation of biliary deposit are presented. Adequate assessment of biliary deposit require estimation of the following: its type, quantity, transformation within the study, its shift at polypositional investigation, interrelation to the gallbladder wall, presence of gravity level and other signs.

**Conclusion.** Detailed investigation of biliary deposit can facilitate the differentiated approach at choice of treatment, treatment response evaluation at the patient's follow-up, to improve mutual understanding of doctors of different specialties,

**Key words:** biliary deposit, ultrasound investigation.

**Для цитирования:** Лемешко З.А., Татаркина М.А., Насонова С.В., Охлобыстин А.В. Выявление и оценка желчного осадка при ультразвуковом исследовании. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):69-74. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-69-74

**For citation:** Lemeshko Z.A., Tatarkina M.A., Nasonova S.V., Okhlobystin A.V. Diagnostics and evaluation of biliary deposit at ultrasound investigation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):69-74. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-69-74

**Лемешко Зинаида Ароновна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: zinaidalemeshko@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Lemeshko Zinaida A.** — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, chief research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: zinaidalemeshko@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 16.01.2017 / Received: 16.01.2017

Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

**Ж**елчный пузырь (ЖП) является накапливающим резервуаром, концентрирующим и содержащим желчь. При приеме пищи или желчегонного завтрака под воздействием холецистокинина ЖП сокращается и желчь изливается в двенадцатиперстную кишку. У здоровых людей желчь, находящаяся в полости ЖП, однородная, при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) не дает отраженных сигналов, т.е. — анэхогенная (рис. 1). При отсутствии однородности содержимого делают заключение о неомогенной полости желчного пузыря.

Под «осадком» подразумевают вещество, выделенное из раствора и осевшее на дне сосуда. Наличие осадка в полости ЖП является патологическим состоянием и в Классификации *жёлчно-каменной болезни* (ЖКБ), принятой на III съезде Научного общества гастроэнтерологов России в 2002 году, отнесено к I стадии ЖКБ. В иностранной литературе для обозначения желчного осадка используется термин «biliary sludge»: от латинского «biliary» — желчный и английского «sludge», что в переводе означает «грязь», «тина», «ледяная каша», «ил», «болото», «взвесь»; русскоязычный термин «сладж» можно встретить и в отечественных источниках, в том числе и приведенной выше классификации ЖКБ. При наличии осадка в полости ЖП пациенты могут жаловаться на боль в эпигастральной области и правом верхнем квадранте живота с возможной иррадиацией под правую лопатку и в спину. Боль может сопровождаться тошнотой, рвотой и другими диспепсическими явлениями.

Для выявления желчного осадка и динамического наблюдения за проводимым лечением, как правило, используется УЗИ-метод. Однако, применяемая в настоящее время терминология, описание и классификации самого желчного осадка при УЗИ разноречивы, что приводят к значительному разбросу статистических данных, а также не полностью отражают аспекты, необходимые для детальной оценки желчного осадка и динамики процесса в каждом конкретном случае.

Данная работа основана на анализе сведений, приведенных в специальной литературе (1–3, 5–14, 16, 19, 21, 23, 25), и собственном опыте УЗИ-исследований (4, 15, 17, 18, 20, 22, 24). УЗИ желчного пузыря проводили в ходе комплексного методического трансабдоминального УЗИ брюшной полости, строго натощак; исследование во всех



Рис. 1. Эхограмма желчного пузыря. Полость ЖП (1) здорового человека однородная, анэхогенная  
Fig. 1. Gallbladder ultrasonogram. Lumen (1) of the healthy patient gallbladder is homogeneous, anechoic

случаях было полипозиционным и многоосевым. Начинали исследование в положении пациентов «лёжа на спине», далее — «лёжа с полуоборотами и на левом боку», затем — «сидя с поворотами», при необходимости — «стоя». Изучали продольные, косые и поперечные сечения ЖП, при задержке дыхания и при активном дыхании. Для оценки сократительной способности ЖП исследование продолжали после еды или желчегонного завтрака, проводили ультразвуковую серийную холецистографию.

При выявлении в полости ЖП осадка оценивали его поликомпонентную характеристику. В процессе исследования определяли количество осадка, его вид, изменчивость, возможность и степень

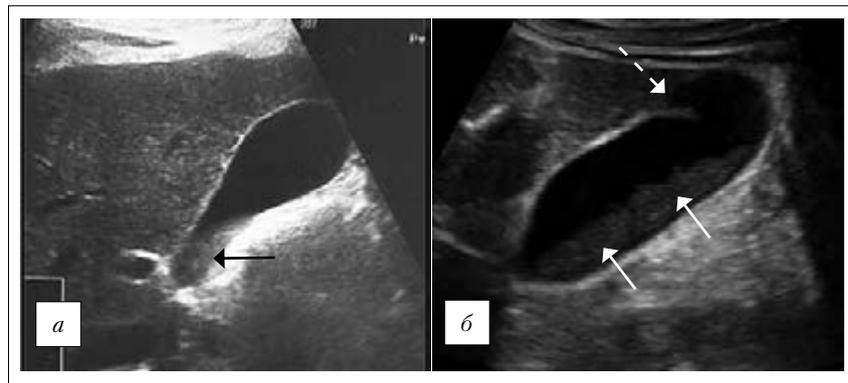


Рис. 2. Эхограмма желчного пузыря. Аморфный осадок.  
*а* — небольшое количество аморфного осадка (указано стрелкой) в шейке ЖП — в наиболее низко лежащей части его (положение пациента «лежа на спине»);  
*б* — аморфный осадок (сплошные стрелки) занимает менее половины объема полости ЖП. Желчный пузырь с перегибом в области дна (указано пунктирной стрелкой)

Fig. 2. Gallbladder ultrasonogram. Amorphous deposit.  
*a* — small amount of amorphous deposit (indicated by arrow) in the neck of GB - in its lowest location (patient in supine position);  
*b* — amorphous deposit (solid arrows) occupies less than a half of GB lumen volume. Fundic angulation of the gallbladder is present (indicated by dashed arrow)

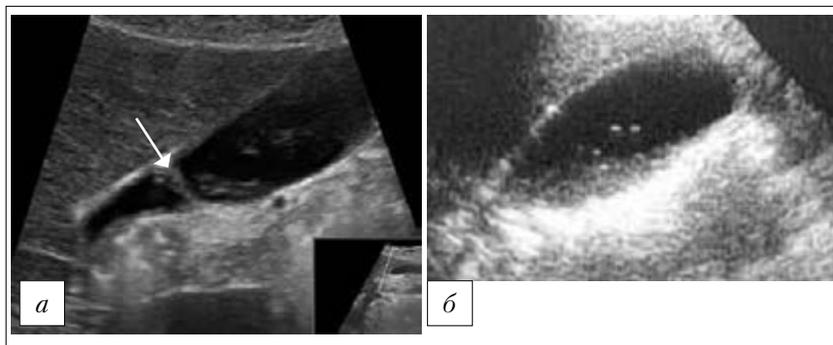


Рис. 3. Эхограмма желчного пузыря. Хлопьевидный осадок (исследования во время изменения положения тела пациентов).

*a* — часть частиц осадка всплывает и находится во взвешенном состоянии. Желчный пузырь деформирован — перетяжка (указано стрелкой);

*б* — часть мелких частиц отделяется от осадка, всплывает и находится во взвешенном состоянии

Fig. 3. Gallbladder ultrasonogram. Flake-like deposit is present (investigation was taken while changing the patient's posture).

*a* — some of the deposit particles floats up and are suspended. Gallbladder is deformed — angulation (indicated by arrow);

*б* — some particles are detached from the deposit, float up and are in suspended state

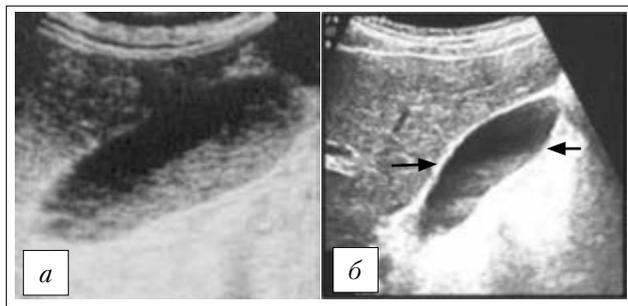


Рис. 4. Эхограмма желчного пузыря. Густой осадок. *a* — неоднородная масса с неровным уровнем, занимающая более половины объема полости ЖП;

*б* — неоднородная масса занимает около половины объема полости ЖП

Fig. 4. Gallbladder ultrasonogram. Dense deposit. *a* — heterogenic substance with rough level, occupying more than a half of GB volume;

*б* — heterogenic substance occupies approximately half of the GB volume

смещения при изменении положения тела пациента, прослеживали отношение осадка к стенке желчного пузыря, наличие уровня и другие признаки.

**Вид желчного осадка** достаточно разнообразен. *Аморфный* осадок (рис. 2) выглядит как умеренно эхогенная, достаточно равномерная, полупрозрачная субстанция в полости ЖП, которая стремится занять нижнюю его часть и может образовывать уровень.

*Хлопьевидный* (мелкодисперсный) осадок при небольшом его количестве и спокойном состоянии пациента в полости ЖП может быть не заме-

тен. Однако, оседая на наиболее низко лежащей стенке ЖП, симулирует ее «неровный» внутренний контур. Данный вид осадка, как правило, выявляется при изменении положения тела или активных дыхательных движениях пациента и становится заметным в виде взвеси всплывающих мелких (до 1,5 мм) частиц (рис. 3).

*Густой* осадок (рис. 4) представляет собой хорошо заметную, рыхлую, эхогенную, неоднородную массу, которую условно можно назвать сладжем. Уровень, образуемый данным видом осадка, как правило, неровный.

*Замаскообразный* осадок состоит из сгустков желчи различной (неопределенной) формы и величины, которые могут изменять свою конфигурацию в процессе исследования, распадаться на отдельные фрагменты и вновь концентрироваться (рис. 5, 6).

*Смешанный* осадок представляет собой сочетание различных видов осадка (рис. 7).

**Количество желчного осадка** удобнее всего оценивать, используя наибольшее продольное сечение ЖП. Осадок может занимать незначительную часть полости и описывается как «небольшое» количество (рис. 2); может занимать определенную ее часть (рис. 4). Если осадок занимает весь объем полости ЖП, его бывает трудно визуализировать на фоне печени; существует термин «гепатизация» полости ЖП (рис. 5е). Для более точной оценки количества желчного осадка при УЗИ нужно измерить площадь или объем ЖП, соответствующие параметры осадка и затем соотносить эти величины.

**Смещаемость (смещение) желчного осадка** в процессе исследования определяется при полипозиционном исследовании. Если смещение осадка в нижнюю часть ЖП происходит непосредственно во время изменения положения тела пациента — констатируют хорошее смещение. Если осадок не сместился сразу и необходимо некоторое время, при котором наблюдается постепенное его перемещение в нижнюю часть ЖП, — констатируют замедленное смещение осадка (рис. 7). Если смещения не происходит — констатируют его отсутствие.

Замедленное смещение или отсутствие смещения осадка чаще всего наблюдается при наличии густого осадка с примесью слизи, крупных фрагментов замаскообразной желчи, а также при изменении стенок ЖП (включая изменения, вызванные воспалительным процессом), деформации в виде перетяжек, наличия пристеночных

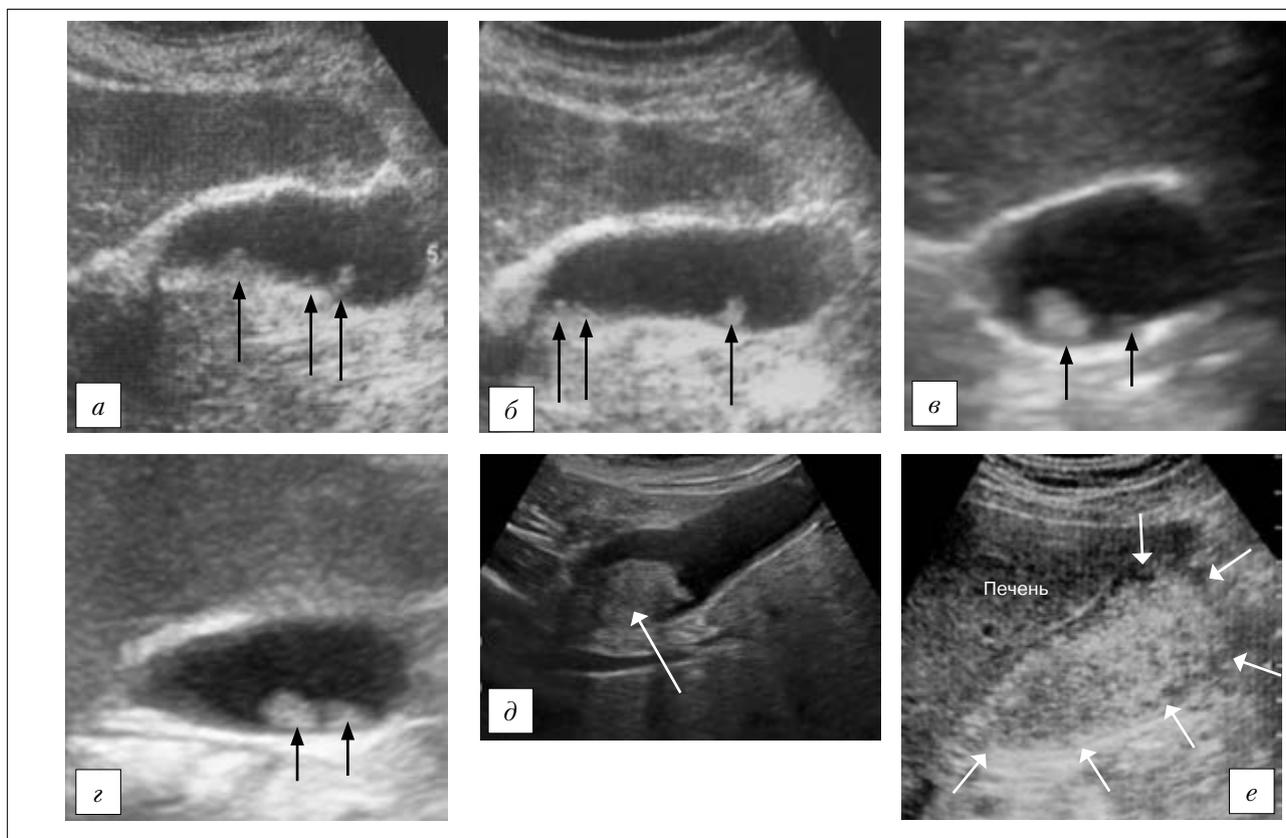


Рис. 5. Эхограмма желчного пузыря. Замазкообразный осадок.  
*a, б* – мелкие фрагменты замазкообразной желчи;  
*в, з* – более крупные фрагменты замазкообразной желчи;  
*д* – крупный фрагмент (сгусток) замазкообразной желчи в полости ЖП (указано стрелкой);  
*е* – замазкообразные массы занимают всю полость ЖП («гепатизация» полости, указано стрелками)

Fig. 5. Gallbladder ultrasonogram. Putty-like deposit.  
*a, б* – small fragments of putty-like bile;  
*в, з* – larger fragments of putty-like bile;  
*д* – large fragment (a clot) of putty-like bile in the GB lumen (shown by the arrow);  
*е* – putty-like substance completely occupies the GB lumen «hepatization», indicated by arrows)

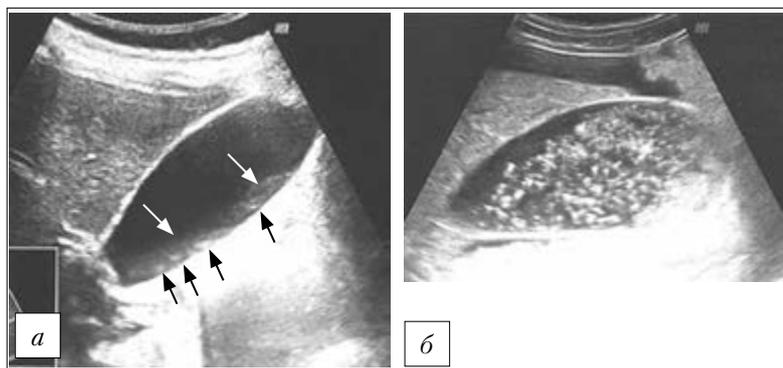


Рис. 6. Эхограмма желчного пузыря. Смешанный осадок.  
*a* – немного густого осадка (указано белыми стрелками) + единичные мелкие фрагменты замазкообразной желчи (указано черными стрелками);  
*б* – ЖП увеличен; большую часть полости занимают замазкообразные массы с мелкими эхогенными включениями (микROLИТЫ)

Fig. 6. Gallbladder ultrasonogram. The mixed deposit.  
*a* – small amount of dense deposit (indicated by white arrows) + solitary small fragments of the putty-like bile (indicated by black arrows);  
*б* – the GB is dilated; putty-like masses occupy the most of the abdomen, accompanied by small echoic inclusions (microlites)

структур, развитию опухоли и др. Для оценки состояния стенок ЖП необходимо обращать внимание на их контуры, эхогенность, толщину, структуру, наличие слоистости, сосудистый рисунок, акустические эффекты за стенкой и т.д.

В протоколе отмечают **отношение осадка к стенке ЖП**: а) не связан; б) стелется по стенке; в) фиксирован к стенке. Если желчный осадок стелется по стенке ЖП, фиксирован к стенке, смещается замедленно или не смещается – можно утверждать о наличии компонента слизи, а также следует более тщательно изучить состояние стенок для исключения разного рода пристеночных структур, признаков воспаления и т.д.

Необходимо также проследить и описать происходящую во время исследования **трансформацию желч-**

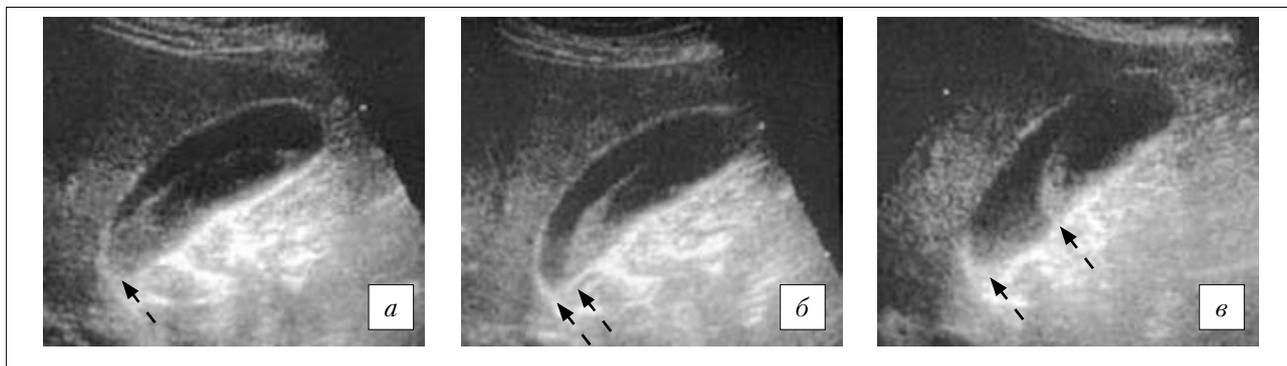


Рис. 7. Эхограмма желчного пузыря. Смещение осадка в процессе исследования пациентки в положении на спине (а), «полуоборота» (б), «на левом боку» (в). Густой осадок с примесью слизи смещается замедленно  
Fig. 7. Gallbladder ultrasonogram. Shift of the deposit within the study, while patient is: in supine posture (a), «half-turn» (б), «on the left side» (в). Dense deposit with mucus admixture with slow shifting

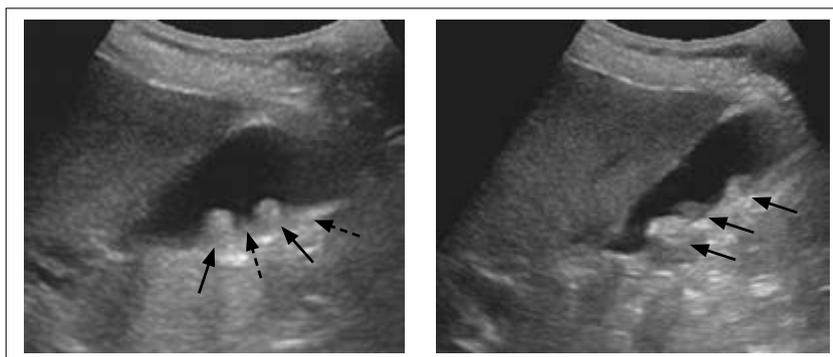


Рис. 8. Эхограмма желчного пузыря. Трансформация осадка в процессе исследования.  
a – смешанный осадок: немного густого (указано пунктирной стрелкой) + замазкообразные фрагменты правильной округлой формы (указано сплошными стрелками);  
б – изменение формы замазкообразных фрагментов (указано сплошными стрелками) при смешивании с густым компонентом осадка

Fig. 8. Gallbladder ultrasonogram. Deposit transformation within the course of the study.  
a – mixed deposit: small amount of viscous content (indicated by dashed arrow) + putty-like fragments of regular round shape (indicated by solid arrows);  
б – change of the putty-like fragments' shape (indicated by solid arrows) at mixture with a dense deposit components

**ного осадка:** изменения его вида, конфигурацию включений, их размеры и т.д. (рис. 8), а также обращать внимание на наличие в структуре осадка других включений, в том числе имеющих и формирующихся конкрементов.

ция могут помочь: в адекватной оценке содержимого полости ЖП; при динамическом наблюдении за пациентами; в дифференцированном подходе к назначению лечения и оценке его эффективности, при необходимости – корректировке и длительности проводимой терапии.

## Заключение

Для оценки осадка в полости ЖП при ультразвуковом исследовании предлагаем учитывать следующие характеристики.

**Вид:** аморфный, хлопьевидный, густой, замазкообразный, смешанный, другой.

**Количество:** небольшое, занимает определенную часть или всю полость ЖП.

**Трансформация в процессе исследования:** не происходит, происходит (описание).

**Смещаемость:** хорошая, замедленная, не смещается (возможная причина).

**Отношение к стенке ЖП:** не связан, стелется, фиксирован.

**Наличие уровня:** не образует, образует (ровный, неровный).

**Другие признаки** (дополнить, описать).

Подробная характеристика желчного осадка, его конкретиза-

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Список литературы

1. Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazziari E. S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology 2016.
2. Lee Y. S., Kang B. K., Hwang I. K., Kim J., Hwang J. H. Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. Journal of clinical gastroenterology. 2015;49(7):594-8.
3. Goussous N., Kowdley G. C., Sardana N., Spiegler E., Cunningham S. C. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? Digestion 2014;90(3):147-54.

4. Лемешко З.А. Безграничные возможности диагностики билиарного тракта сегодня. Гастроэнтерологический СИЛЛАБУС. Панорама современной гастроэнтерологии. М., 2013: 333-9. [Lemeshko Z.A. Infinite Potential of biliary tracts diagnostics today. Gastroenterological SYLLABUS. Panorama with a modern gastroenterology. M., 2013:333-9].
5. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. РМЖ 2010(28):1707. [Ilchenko A.A. The modern view of the biliary sludge issue. RMZh 2010 (28):1707].
6. Григорьева И.Н. Билиарный сладж. Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009(3):32-7. [Grigoryeva I.N. Biliary sludge. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2009(3):32-7].
7. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. и др. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. Лечащий врач 2007(6):24-8. [Mekhtiyev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A. et al. Biliary sludge: open questions. Lechaschy vrach 2007(6):24-8].
8. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. Витебск 2006. [Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Rome-III consensus: selected sections and comments. Manual for physicians. Vitebsk 2006].
9. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М., «Атмосфера» 2006:416. [Ivanchenkova R.A. Chronic biliary diseases. M., «Atmosfera» 2006:416].
10. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, Ziegenhagen DJ, Kruis W. [Bile acid-independent effect of humecromone on bile secretion and common bile duct motility]. Deutsche medizinische Wochenschrift 2005;130(34-35):1938-43.
11. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М, ООО «Издательский дом «М-Вести» 2005:476-8. [Liver and biliary diseases: the manual for physicians/ ed.: V.T. Ivashkin. M, LLC «Publishing house «M-Vesti» 2005:476-8.].
12. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. Consilium medicum 2005(7):134-7. [Ilchenko A.A., Delyukina O.V. The clinical impact of biliary sludge. Consilium medicum 2005(7):134-7].
13. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Лечащий Врач 2004(4):27-32. [Ilchenko A.A. Gallstone disease. Lechaschy Vrach 2004(4):27-32].
14. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Автореф. дис... канд мед наук, М. 2003. [Vikhrova T.V. Biliary sludge and its clinical value. MD degree thesis, author's abstract, M. 2003].
15. Лемешко З.А., Дубров Э.Я., Митьков В.В., Орлова Л.П., Синокова Г.Т., Стручкова Т.Я., Трофимова Е.Ю. Проект стандартного протокола ультразвукового исследования желчного пузыря (В-режим). Ультразвуковая и функциональная диагностика 2002(1):35-7. [Lemeshko Z.A., Dubrov E Ya., Mitkov V.V., Orlova L.P., Sinyukova G.T., Struchkova T. Ya., Trofimova E.Yu. Standard protocol of gallbladder ultrasound investigation (B-mode): the draft. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika 2002(1):35-7].
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчный путей. Практ. рук-во. Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной и Н.А. Мухина. М. «ГЕОТАР-МЕД» 2002: 676. [Sherlock S., Dooley J.S. Diseases of the Liver and Biliary System: practical guide. Translation from Engl. Ed. by Z.T. Aprosina., N.A. Mukhin. M.: Geotar-Med, 2002. 859 p.].
17. Лемешко З.А., Дубров Э.Я., Митьков В.В., Орлова Л.П., Синокова Г.Т., Стручкова Т.Я., Трофимова Е.Ю. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоколов (В-режим). Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001(2): 88-90. [Lemeshko Z.A., Dubrov E.Ya., Mitkov V.V., Orlova L.P., Sinyukova G.T., Struchkova T.Ya., Trofimova E.Yu. Standard protocols of gallbladder and extrahepatic bile ducts ultrasound investigation (B-mode). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2001(2):88-90].
18. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2000(3):87-90. [Nasonova S.V, Tsvetkova L.I. Experience of Odeston administration for the treatment of chronic gallbladder and biliary diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2000(3):87-90].
19. Hofmann A.F. Bile acid science(cholanology) at the dawn of new millenium, past progress and challenges for the future. Bile acids in hepatobiliary disease // Ed. By Manns M.P. et al. 1998:262-70.
20. Лемешко З.А. Современные возможности ультразвуковой диагностики патологии желчного пузыря. Клин. мед 1997(5):18-20. [Lemeshko Z.A. The modern options of ultrasound diagnosis of gallbladder diseases. Klin med 1997(5):18-20].
21. Гребнев А.Л. В кн. «Руководство по гастроэнтерологии» / Под ред. А.Л. Гребнева, Ф.И. Комарова. М. «Медицина» 1996(3):720. [Grebenev A.L. In: «Gastroenterology: the guide» / ed.: A.L. Grebnev, F.I. Komarov. M. «Medicine» 1996(3):720].
22. Лемешко З.А., Геня Л.П., Турок Т.П. Роль ультразвуковых методов исследования при проведении лекарственной терапии по растворению желчных камней. Научный конгресс «Человек и лекарство» 10-15 апреля 1995. М. [Lemeshko Z.A., Genya L.P., Turok T.P. The role of ultrasound methods at litholytical therapy. Scientific congress «The men and the drug», April 10-15, 1995. M.].
23. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. The New England journal of medicine 1992;326(9):589-93.
24. Лемешко З.А. Методическое ультразвуковое исследование брюшной полости. Клин. медицина 1987(2). [Lemeshko Z.A. Methodical abdominal ultrasound. Klin. meditsina 1987(2)].
25. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. Japanese journal of pharmacology 1977; 27(1):71-8.

# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором

В. Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И. В. Маев<sup>2</sup>, А. А. Шептулин<sup>1</sup>, А. С. Трухманов<sup>1</sup>,  
Е. А. Полуэктова<sup>1</sup>, Е. К. Баранская<sup>1</sup>, О. С. Шифрин<sup>1</sup>, Т. Л. Лапина<sup>1</sup>,  
М. Ф. Осипенко<sup>3</sup>, В. И. Симаненков<sup>4</sup>, И. Б. Хлынов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>5</sup>ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

## **Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association**

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, Ye.K. Baranskaya<sup>1</sup>,  
O.S. Shifrin<sup>1</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, M.F. Osipenko<sup>3</sup>, V.I. Simanenkova<sup>4</sup>, I.B. Khlynov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian, Moscow, the Russian Federation

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

<sup>3</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>5</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

---

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 116991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Sheptulin Arkady A.** — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

---

Поступила: 15.01.2017 / Received: 15.01.2017

Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

**Цель публикации.** Познакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии и патогенезе запора, его классификацией, а также основными методами диагностики и лечения.

**Основные положения.** Распространенность запора в популяции высока — в среднем 12–19%. Различают первичный (функциональный) и вторичный запор, причинами возникновения которого служат механические препятствия для пассажа содержимого по кишечнику, неврологические и эндокринные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, прием лекарственных препаратов и др. При постановке диагноза функционального запора важно своевременное выявление «симптомов тревоги», наличие которых предполагает тщательное обследование больных. Кроме того, поэтапную инструментальную диагностику проводят при недостаточной эффективности терапии. Лечение запора должно быть комплексным и включать общие мероприятия (повышение физической активности, увеличение содержания пищевых волокон в рационе питания и др.), прием псиллиума, слабительных препаратов, в первую очередь полиэтиленгликоля, а при их недостаточной эффективности — энтерокинетиков.

**Заключение.** Успешное лечение запора предполагает правильное определение его причины, соблюдение необходимых диетических рекомендаций и ступенчатое применение лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** первичный (функциональный) запор, вторичный запор, осмотические слабительные, стимулирующие слабительные, энтерокинетики.

**Aim of publication.** To present the modern concept on etiology and pathogenesis of constipation, its classification, basic diagnostic and treatment methods to general practitioners.

**Summary.** The prevalence of constipation in general population is quite high and averages 12 to 19%. Two types of constipation are usually distinguished: primary (functional) and secondary that is related to mechanical obstruction of the intestinal passage of bowel content, neurologic and endocrine diseases, systemic diseases of connective tissue, intake of drugs etc. At diagnosing of functional constipation early detection of «alarm symptoms» which require thorough patient investigation is important. Moreover, insufficient treatment response require step-by-step instrumental diagnostics. Constipation treatment has to be comprehensive and include general recommendations (intensification of physical activity, increase in dietary fiber in daily ration etc.), intake of psyllium, laxatives, including first of all of polyethyleneglycol, at insufficient response - enterokinetic agents.

**Conclusion.** Successful treatment of constipation requires correct detection of its cause, following essential dietary recommendations and stepwise application of pharmaceutical agents.

**Key words:** primary (functional) constipation, secondary constipation, osmotic laxatives, stimulating laxatives, enterokinetic agents.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):75-83. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83

**For citation:** Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Ye.A., Baranskaya Ye.K., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):75-83. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83

## 1. Определение

Достаточно часто под термином «запор» врачи и пациенты подразумевают разные симптомы. По мнению большинства (46%) врачей общей практики, запор — это уменьшение частоты актов дефекации (например, менее четырех в неделю), пациенты же считают, что запор — это не только уменьшение частоты актов дефекации, но целый комплекс симптомов, включающих изменение консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал), чувство неполного опорожнения кишечника, а также необходимость в избыточном натуживании для совершения акта дефекации [1].

Согласно Римским критериям III пересмотра, для постановки диагноза функционального запора необходимо наличие в течение последних 3 мес (при общей продолжительности жалоб 6 мес) не менее двух из перечисленных ниже симптомов:

- натуживание по меньшей мере в четверти всех актов дефекации;
- твердый или фрагментированный кал по меньшей мере в 25% актов дефекации;
- ощущение неполного опорожнения кишечника после не менее чем 25% актов дефекации;
- ощущение препятствия в аноректальной области не менее чем в 25% актов дефекации;

- необходимость мануальных манипуляций для опорожнения кишечника не менее чем в 25% актов дефекации;
- менее трех актов дефекации в неделю;
- жидкий кал только после приема слабительных.

При этом у больных нет достаточных критериев для постановки диагноза *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) [2].

В Римских критериях IV пересмотра указанные признаки функционального запора оставлены практически без изменений, лишь добавлено, что при оценке консистенции кала (2-й признак) следует ориентироваться на Бристольскую шкалу формы кала (Bristol Stool Form Scale), в которой запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции кала («отдельные твердые комочки кала в виде орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») [3].

### Кодирование по МКБ-10

K59.0 — запор.

## 2. Эпидемиология

Симптомы запора, такие как уменьшение количества актов дефекации в неделю, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, наблюдаются у 12–19% взрослого населения Соединенных Штатов Америки, Великобритании, Германии, Франции, Италии, Бразилии и Северной Кореи. Приводятся также данные о том, что у лиц старше 60 лет запор отмечается чаще — у 36% [4]. Качество жизни пациентов с хроническим запором сравнимо с таковым больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [5].

## 3. Этиология и патогенез

Причину возникновения запора удается установить далеко не у всех пациентов, даже при длительном наблюдении за ними [6]. Однако с учетом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна могут быть выделены группы больных с хроническим запором с преимущественно следующими механизмами его формирования:

- запор, обусловленный замедлением транзита;
- запор, вызванный нарушением акта дефекации (диссинергичная дефекация);
- запор с нормальным транзитом (СРК с запором) [7].

## 4. Классификация

- Первичный (функциональный) запор.
- Вторичный запор (запор как симптом) (табл. 1).

Первичный запор встречается значительно чаще, чем вторичный [8].

## 5. Диагностика

### 5.1. Клиническое обследование

Сбор жалоб и анамнеза — основной необходимый и в большинстве случаев достаточный метод установления диагноза хронического запора. Необходимо выяснить наличие следующих признаков:

- количество актов дефекации в течение недели;
- консистенция кала (наличие комков и/или твердый кал);
- наличие примесей (кровь, слизь, переваренные фрагменты пищи) в кале;

Таблица 1

Причины возникновения вторичного запора

Механическое препятствие для прохождения каловых масс	Колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, анальные трещины, сдавление кишки снаружи и др.
Неврологические заболевания	Автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, опухоль спинного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, рассеянный склероз и др.
Эндокринные заболевания	Сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения электролитного обмена при заболеваниях надпочечников и др.
Психические расстройства	Эмоциональные расстройства, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, анорексия и др.
Системные заболевания соединительной ткани	Дерматомиозит, системная склеродермия и др.
Особенности питания	Низкое содержание в рационе перевариваемой клетчатки, употребление термически обработанной пищи, нарушение режима питания — прием пищи 1–2 раза в день
Прием лекарственных препаратов	Антидепрессанты, блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов, антихолинергические препараты, соединения железа, одновременное применение большого количества лекарственных препаратов и др.

- качество дефекации (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении);
  - необходимость в чрезмерном натуживании при дефекации;
  - неудовлетворенность дефекацией (чувство неполного опорожнения кишечника);
  - необходимость специфических манипуляций для облегчения дефекации (мануальное опорожнение кишки);
  - наличие сопутствующих симптомов:
    - ◆ вздутие живота,
    - ◆ боль в животе,
    - ◆ общая слабость,
    - ◆ недомогание,
    - ◆ похудание;
  - время, в течение которого наблюдаются перечисленные симптомы, быстрое или постепенное появление симптомов;
    - прием слабительных: кратность и дозы, применение очистительных клизм;
    - перенесенные и сопутствующие заболевания;
    - прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний;
    - оперативные вмешательства, в том числе гинекологические и урологические.
- Рекомендуется заполнение пациентом опросника, включающего указанные выше пункты, в течение недели.

## 5.2. Непосредственное обследование

Рекомендуется:

- оценить общее состояние больного;
- провести поверхностную и глубокую пальпацию живота;
- оценить психоневрологический статус;
- провести обследование аноректальной области с целью выявления:
  - ◆ перианальных экскориаций,
  - ◆ геморроя,
  - ◆ рубцов,
  - ◆ пролапса,
  - ◆ ректоцеле,
  - ◆ анальной трещины,
  - ◆ объемных образований,
  - ◆ изменений тонуса сфинктера,
  - ◆ наличия крови в кале.

## 5.3. Лабораторная диагностика

Специфическую лабораторную диагностику при данной нозологии не проводят.

## 5.4. Инструментальные исследования

Дополнительные инструментальные исследования рекомендуется назначать в случаях:

- отсутствия улучшения на фоне лечения (включая изменение образа жизни, применение слабительных средств и энтерокинетики);
- наличия «симптомов тревоги».

При отсутствии уменьшения выраженности симптомов на фоне адекватной терапии, например назначения энтерокинетики, рекомендуется проводить поэтапное дополнительное инструментальное обследование, включающее на 1-м этапе определение времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркеров), тест изгнания баллона и аноректальную манометрию, на 2-м этапе дефекографию и электромиографию сфинктеров.

**Рентгенологический метод определения времени транзита содержимого по толстой кишке** (метод рентгеноконтрастных маркеров). Рекомендуют для верификации нарушений транзита по толстой кишке и тем самым определения преимущественного патофизиологического механизма развития запора, однако требуется дальнейшая стандартизация результатов [9].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Тест изгнания баллона.** Рекомендуют для выявления нарушения синхронной деятельности мышц аноректальной зоны, участвующих в акте дефекации (диссинергия мышц тазового дна). Метод простой, недорогой, его широко применяют в клинической практике [9, 10].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Аноректальная манометрия.** Рекомендуют для проведения дифференциального диагноза между нарушением эвакуации, гипо- и гиперчувствительностью аноректальной области, болезнью Гиршпрунга. В процессе исследования изучают такие показатели, как максимальное и среднее давление сжатия анального сфинктера, ректо-анальный ингибиторный рефлекс, комплайнс (растяжимость) прямой кишки, висцеральная чувствительность, векторный объем, асимметрия сжатия сфинктера [10, 11].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Дефекография** — рентгенологический контрастный метод, который рекомендуют для изучения анатомических особенностей и структурных нарушений аноректальной области. Включает измерение аноректального угла, выявление опущения тазового дна, ректоцеле, инвагинации [9, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Электромиография сфинктеров.** Рекомендуют для диагностики структурных и функциональных нарушений [13, 14].

**Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

При наличии «симптомов тревоги» (внезапное/острое появление запора, симптомы кишечной непроходимости, наличие крови в кале, железодефицитная анемия, уменьшение массы тела,

уменьшение диаметра сформированных каловых масс) должно быть рекомендовано проведение колоноскопии [15].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

В дальнейшем в алгоритм обследования могут быть включены обзорная рентгенография брюшной полости, *компьютерная томография* (КТ), динамическая *магнитно-резонансная томография* (МРТ) таза [15].

## 6. Лечение

Лечение хронического запора должно быть комплексным и включать изменение образа жизни, характера питания, прием лекарственных препаратов.

### 6.1. Консервативное лечение

#### 6.1.1. Общие мероприятия

- Больным рекомендуется повышение физической активности, употребление в течение дня значительного объема жидкости (не менее 2 л), увеличение содержания в пищевом рационе **пищевых волокон**, в частности **пшеничных отрубей** (до 20–25 г в сутки), задерживающих воду в кишечнике и делающих его содержимое более жидким [16].

**Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии.** Исследования, проведенные достаточно давно, показали, что пищевые волокна увеличивают частоту актов дефекации у больных с запором, однако качество проведенных исследований было не очень высоким и продолжительность лечения не превышала 4 нед. Следует отметить, что пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием.

- При недостаточной эффективности диетических мер рекомендуется применение псиллиума [16].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Псиллиум (оболочки семян подорожника *Plantago ovata*) больные переносят лучше, чем пшеничные отруби, и он может быть рекомендован на этом этапе лечения. Доказана высокая эффективность псиллиума в лечении хронического запора у пожилых пациентов. Согласно результатам мета-анализа, включившего 31 исследование по изучению эффективности различных слабительных средств у лиц пожилого возраста, при назначении псиллума ежедневного стула удалось добиться практически у всех больных, при этом по эффективности псиллиум не уступал макроголу, но значительно превосходил лактулозу [17].

- Если общие мероприятия недостаточно эффективны в устранении всех симптомов запора, то рекомендуется назначить слабительные средств [16].

**Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

#### 6.1.2. Осмотические слабительные

- В качестве препаратов первой линии при лечении запора рекомендуют макрогол (полиэтиленгликоль, ПЭГ), лактулозу и лактитол, которые способствуют размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема [16].

**Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Применение осмотических слабительных — важный этап в лечении хронического запора, в том числе рефрактерного к терапии диетой с содержанием большого количества пищевых волокон.

В 2011 г. был проведен мета-анализ эффективности ПЭГ и лактулозы, включивший 10 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных за период с 1997 по 2007 г., с участием 868 пациентов с хроническим запором в возрасте от 3 мес до 70 лет. Согласно результатам исследований, ПЭГ продемонстрировал более высокую эффективность по таким показателям, как увеличение количества актов дефекации в неделю, улучшение консистенции кала, уменьшение боли в животе [18], при этом применение ПЭГ реже сопровождалось возникновением тошноты и вздутия живота [19–21]. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения ПЭГ (до 17 мес) [22–25]. При курсовом лечении ПЭГ был отмечен эффект последствия — сохранение нормальной функции кишечника после отмены препарата [26].

Лактитол представляет собой полусинтетический дисахарид, характеризующийся тем, что осмотическими свойствами обладает не само действующее вещество, а продукты его метаболизма — короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, масляная, пропионовая), вызывающие снижение внутрикишечного рН, что способствует активации пропульсивной перистальтики толстой кишки, увеличению объема кишечного содержимого и его разжижению. Кроме того, при лечении лактитолом наблюдается пребиотический эффект — увеличение содержания сахаролитических бактерий и угнетение роста протеолитических [27]. Результаты мета-анализа, включившего 11 исследований, свидетельствовали об эффективности лактитола при лечении больных с хроническим запором и хорошей переносимости препарата. Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин.

### 6.1.3. Стимулирующие слабительные

• В качестве препаратов второй линии при лечении функционального запора рекомендуют стимулирующие слабительные [16].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны — сеннозиды А и В), усиливающие перистальтику благодаря стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо [28]. Однако применение стимулирующих слабительных нередко сопряжено с различными побочными эффектами. Они часто вызывают не нормальную дефекацию, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемия), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome») [16]. NNT (The number needed to harm — число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента возникли нежелательные побочные эффекты) при использовании стимулирующих слабительных составляет 3 (по данным различных исследований — от 2 до 6), именно поэтому длительный (более 2 нед) прием стимулирующих слабительных не рекомендован.

Как отмечалось ранее, слабительные часто не устраняют другие клинические симптомы, сопутствующие запору (боль в животе, метеоризм, напряжение при акте дефекации и др.). Оптимальным лечение запора можно считать только в случае устранения всех симптомов, включая сопутствующие, а также хорошей переносимости и удобства для пациента. При этом необходимо учитывать, что большинство пациентов обращаются к врачу, уже перепробовав несколько слабительных препаратов. Таким образом, правильная оценка анамнеза и эффективности использованных ранее средств позволяет выбрать оптимальную дальнейшую тактику терапии.

### 6.1.4. Энтерокинетики

• При недостаточной эффективности слабительных препаратов рекомендуется назначить прокинетики из группы агонистов 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов [16].

**Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Эффективность единственного препарата этого класса, доступного в России, —

прукалоприда — подтверждена в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях: частота хороших результатов 73% [29].

Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие, абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни больных и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении [30]. Препарат характеризуется удобством приема и дозирования (1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемостью эффекта. Побочные эффекты препарата (головная боль, абдоминальная симптоматика), обычно легкой степени выраженности, чаще всего отмечаются в 1-й день лечения, в большинстве случаев они проходят самостоятельно, поэтому отмены препарата не требуется. За исключением 1-го дня приема, переносимость прукралоприда идентична таковой плацебо [19]. Прукалоприд одобрен с 2009 г. в европейских странах для лечения хронического запора в тех случаях, когда слабительные средства не обеспечивают должного эффекта в устранении его симптомов.

### 6.2. Хирургическое лечение

По специальным показаниям больным с рефрактерным запором рекомендуется хирургическое лечение [31].

**Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Проводят достаточно редко, показано только больным с рефрактерным запором при условии, что им проведены специальные физиологические исследования (аноректальная манометрия, тест изгнания баллона, дефекография, определение времени транзита по кишечнику) и доказаны выраженные двигательные нарушения, резистентные к другим методам лечения.

### 7. Реабилитация

Для закрепления эффекта лекарственной терапии запора возможно санаторно-курортное лечение с применением таких методов, как физиотерапия, прием минеральных вод, гидроколонотерапия.

### 8. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика запора предполагает применение комплекса мер: рациональный режим питания с употреблением продуктов, богатых балластными веществами (пищевыми волокнами), прием достаточного количества жидкости, высокая физическая активность.

## 9. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Проведение колоноскопии для исключения органических причин запоров при наличии «симптомов тревоги»	A (высокой силы)	1 (высокий)
Проведение (по показаниям) обзорной рентгенографии брюшной полости, КТ, МРТ таза для исключения органических причин запоров при наличии «симптомов тревоги»	A (высокой силы)	1 (высокий)
Назначение общих мероприятий (изменение образа жизни, диетические рекомендации, псиллиум)	B (средней силы)	2 (средний)
Назначение слабительных (полиэтиленгликоль) на 4–6 нед при сохранении симптомов запора	A (высокой силы)	1 (высокий)
Назначение пруклоприда на 4–6 нед при сохранении симптомов запора	A (высокой силы)	1 (высокий)
Назначение комбинации слабительных и пруклоприда при сохранении симптомов запора	A (высокой силы)	1 (высокий)
Направление больного в специализированный центр для дообследования (определение времени транзита по кишечнику, тест изгнания баллона, аноректальная манометрия)	A (высокой силы)	1 (высокий)

## 10. Приложение А1. Связанные документы

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

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

## 11. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью познакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии и патогенезе запора, с применяемым в настоящее время алгоритмом их диагностики и лечения.

«Целевая аудитория» данных клинических рекомендаций:

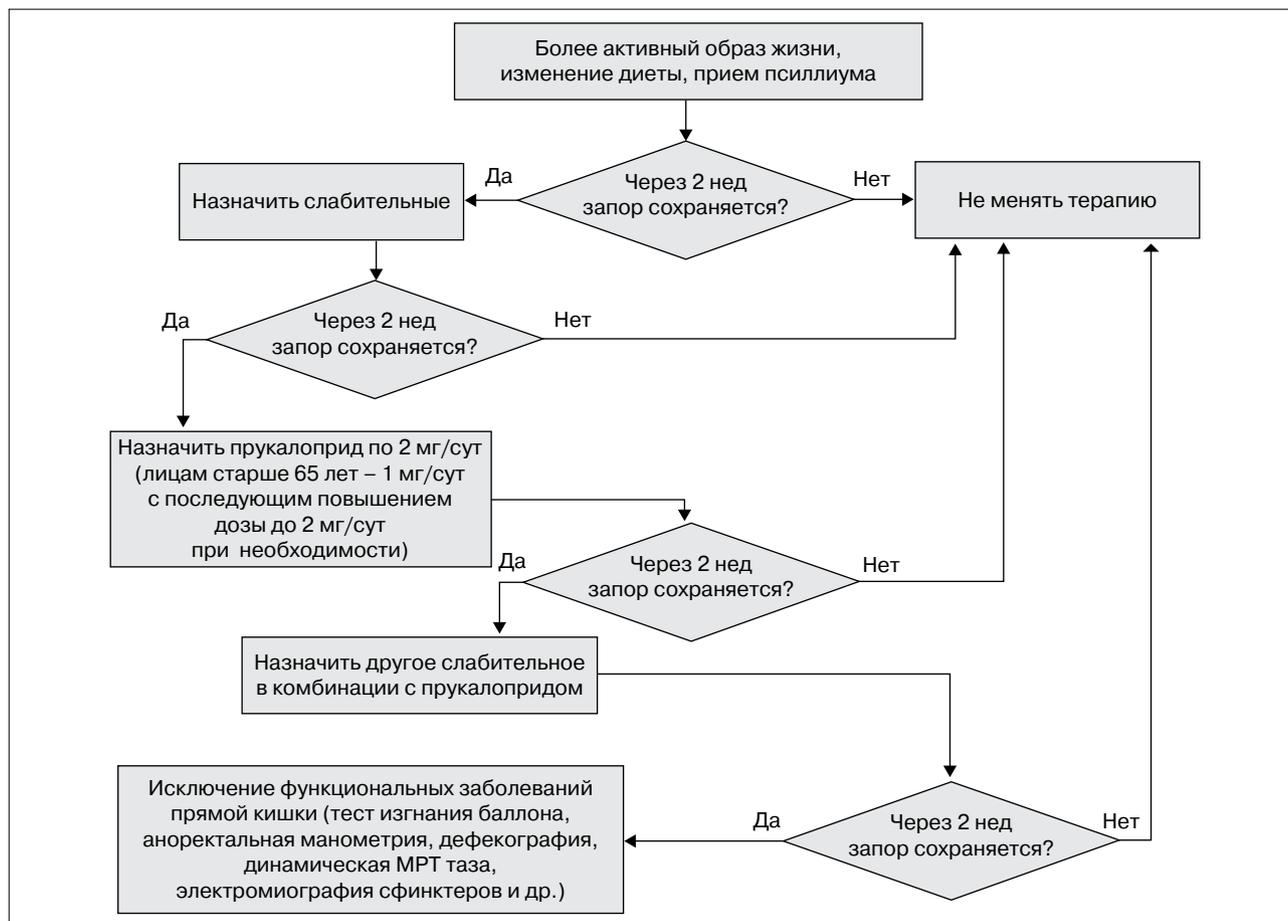
- гастроэнтерологи;

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

Уровни убедительности рекомендаций: уровень А (высокой силы) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровню В (средней силы) свойственна умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкой силы) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, была использована цифровая шкала уровня достоверности доказательств: уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай–контроль», уровень 3 — мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

Обновление клинических рекомендаций — 1 раз в 3 года.

## 12. Приложение Б. Алгоритм ведения больного с запором



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Список литературы/References

1. Pare P., Ferrazzi S., Thompson W.G., Irvine E.J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(11):3130-7.
2. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
3. Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150(6):1393-407.
4. Wald A., Scarpignato C., Müller-Lissner S. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Alim Pharmacol Ther* 2008; 28(7):917-30.
5. Yost K.J., Haan M.N., Levine R.A. et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res* 2005; 14:1251-61.
6. Tariq S.H. Constipation in long-term care. *Am Med Dir Assoc.* 2007 May; 8(4):209-18.
7. Bharucha A.E. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21(4):709-31.
8. Chatoor D., Emmanouel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4):517-30.
9. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest. Endoscopy Clin N Am* 2009; 19:117-39.
10. Rao S.S., Hatfield R., Soffer E. et al. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:773-83.
11. Rao S.S., Patel W.E. How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:469-75.
12. Whitehead W.E., Wald A., Diamant N.E. et al. Functional disorders of the anus and rectum. *Gut* 1999; 45(Suppl.2):1155-9.
13. Savoye-Collet C., Konong E., Dacher J. Radiologic evaluation of pelvic floor disorders. *Gastroenterol Clin. North Am.* 2008; 37:553-6.
14. Fletcher J.G., Busse R.F., Riederer S.J. Magnetic resonance imaging of anatomic and dynamic defects of the pelvic floor in defecatory disorders. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:399-411.
15. Lindberg G., Hamid S., Malfertheiner P. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Constipation: a global perspective/ <http://www.gastro-j.ru>

- worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation.
16. *Ford A., Moayyedi P., Lacy B.E.* et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(Suppl. 1): S2-S26.
  17. *Fleming V., Wade W.E.* A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(6):514-50.
  18. *Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L.* Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation (Review of the Cochrane Collaboration). *The Cochrane Library* 2011. Issue 1.
  19. *Tack J., Müller-Lissner S.* Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:502-8.
  20. *Petticrew M., Rodgers M., Booth A.* Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care* 2001; 10:268-73.
  21. *Dupont C., Leluyer B., Maamri N.* et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:625-33.
  22. *Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A.* et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1227-35.
  23. *Corazzari E., Badialy D., Bazzocchi G.* et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution [PMF-100] in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46:522-6.
  24. *Loening-Baucke V., Pashankar D.* A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006; 118:528-35.
  25. *Denis Ph., Lerebours E.* Study of the long-term tolerance of Forlax in 16 patients treated for an average of 17 months for chronic constipation. *Medicine & Chirurgie Digestives* 1996; 25:7-16.
  26. *Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю.* и др. Ретроспективная оценка эффективности при лечении хронического запора. *Врач* 2013; 3:58-62 [*Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Goncharenko A.Yu.* et al. Retrospective efficacy assessment of chronic constipation treatment aftereffect. *Vrach* 2013; 3:58-62].
  27. *Буторова Л.И.* Профилактика и лечение хронического запора комплексными пребиотическими препаратами. СПб; 2013. 19 с. [*Butorova L.I.* Prevention and treatment of chronic constipation by combined prebiotic agents. St. Petersburg; 2013. 19 p.].
  28. *Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Bula C.* The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging* 2004; 21:911-30.
  29. *Stanghellini V., Vandeplasse L., Kerstens R.* Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut* 2011; 60(Suppl. 1):A159-A160.
  30. *Camilleri M.* et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation – follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(9):1113-23.
  31. *Terment C.A., Bastawrous A.L., Morin N.A.* et al. Practice parameters for the evaluation and management of constipation. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:2013-22.

# Адъювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии

Е.В. Ледин<sup>1</sup>, А.В. Кочатков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение клинических исследований и химиотерапии с дневным стационаром ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Отделение общей онкологии и колопроктологии КБ №1 МЕДСИ, Московская область, Российская Федерация

## Post-chemoradiotherapy adjuvant chemotherapy of rectal cancer

E.V. Ledin<sup>1</sup>, A.V. Kochatkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of clinical trials and chemotherapy with day patient department, Federal state autonomous institution «Treatment and rehabilitation center» of Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of general oncology and coloproctology, Clinical hospital #1, MEDSI, Otradnoye, Moscow region, Russian Federation

**Цель обзора.** Представить анализ имеющихся данных о тактике медикаментозной противоопухолевой терапии после проведенной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, а также в рамках концепции «смотри и жди» при раке прямой кишки (РПК).

**Основное содержание.** В настоящее время стандартом лечения больных РПК III стадии, после проведенной им предоперационной химиолучевой терапии, является адъювантная химиотерапия. Однако при детальном анализе, у данной группы пациентов адъювантная химиотерапия имеет противоречивые результаты и однозначного преимущества в случае отсутствия пораженных лимфатических узлов при патоморфологическом исследовании или полного регресса опухоли в результате проведенной предоперационной химиолучевой терапии не прослеживается.

В мета-анализе 2015 года четырех рандомизированных исследований 3-й фазы (EORTC22921, I-CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, CHRONICLE) определено отсутствие значимой эффективности адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила. В нескольких рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение эффективно-

**The aim of review.** To present the analysis of available data on approach to pharmacological antineoplastic therapy at rectal cancer (RC) after chemoradiotherapy followed by surgical treatment, as well as within the «watch & wait» concept.

**Summary.** The present time adjuvant chemotherapy is the standard of treatment for III stage rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and surgery. However according to detailed analysis, in this group of patients adjuvant chemotherapy has inconsistent results and no clear-cut advantage can be found at absence of lymph node involvement according to histological study or complete tumor regression due to preoperative chemoradiotherapy.

The meta-analysis (2015) of 4 randomized third-phase clinical trials (EORTC 22921, I-CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, CHRONICLE) demonstrated the lack of significant of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. Efficacy of 5-fluorouracil monotherapy was directly compared to 5-fluorouracil with oxaliplatin combination in several randomized trials. Results of the studies indicate that patients with stage ypl or complete morphological response obtain no significant advantage from adjuvant chemotherapy. The same conclusion can be drawn concerning patients with postponed or cancelled

Ледин Евгений Витальевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинических исследований и химиотерапии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр». Контактная информация: ledin@inbox.ru; 125367, Москва, Ивановское шоссе, д.3.

Ledin Evgeny V. — MD, head of the department of clinical trials and chemotherapy, Treatment and rehabilitation Center. Contact information: ledin@inbox.ru; 125367, Moscow, Ivankovskoye shosse, 3.

Поступила: 16.02.17/Received: 16.02.17  
Принята: 22.03.2017/Accepted: 22.03.2017

сти адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом в монорежиме и комбинации 5-фторурацила с оксалиплатином. Оценивая результаты данных исследований, можно делать вывод, что пациенты с ур I стадией заболевания или полным патоморфологическим ответом не получают значимого преимущества от адъювантной химиотерапии. Такой же вывод можно сделать и относительно пациентов с отложенной или отмененной операцией, проходящих лечение по программе «жди и смотри». В мета-анализе двенадцати работ, в которых лечение пациентов проводилось в рамках протокола «жди и смотри» с последующей химиотерапией, однозначных преимуществ адъювантной химиотерапии также показано не было. С другой стороны, химиотерапию на основе 5-фторурацила и оксалиплатина следует предлагать больным с ур III стадией заболевания и пациентам со II стадией болезни при наличии у них факторов риска.

**Заключение.** Принимать решение о назначении адъювантной химиотерапии рекомендуется на основании результатов патоморфологического исследования и степени ответа на предоперационную химиолучевую терапию.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, адъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия.

surgery who received treatment within «watch & wait» program. At meta-analysis of 12 studies implementing «watch & wait» protocol with subsequent chemotherapy no definite advantages of adjuvant chemotherapy were demonstrated as well. On the other hand, 5-fluorouracil and oxaliplatin-based chemotherapy should be recommended to patients with ypIII stage of the disease and II stage patients having risk factors.

**Conclusion.** The decision to prescribe adjuvant chemotherapy seems to be correct in relation to pathologic study results and degree of preoperative chemoradiotherapy response.

**Key words:** rectal cancer, adjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy.

**Для цитирования:** Ледин Е. В., Кочатков А. В. Адъювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(3):84-92.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-84-92

**For citation:** Ledin Ye.V., Kochatkov A.V. Post-chemoradiotherapy adjuvant chemotherapy of rectal cancer. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):84-92.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-84-92

## Введение

Рак толстой кишки является одной из основных причин онкологической смертности по всему миру, и находится на третьем месте по частоте заболеваемости [32, 41]. В Российской Федерации около 59 тыс. людей ежегодно заболевают раком толстой кишки, и практически у половины из них болезнь поражает прямую кишку [42]. Прирост абсолютного числа заболевших за последние 10 лет составил 11% [41]. С другой стороны, последние десятилетия характеризуются значительным улучшением результатов лечения рака толстой кишки [39], основой которого является внедрение мультидисциплинарного подхода в выборе тактики лечения больных, совершенствования хирургии, а также достижения лучевой и лекарственной терапии [22]. Введение в практику неoadъювантной химиолучевой терапии позволило снизить риск развития местного рецидива, обеспечить лучшую «канцерспецифическую» выживаемость больных при достижении «чистого хирургического» края резекции и повысить частоту сфинктеросохраняющих операций [6, 37]. У ряда больных удается добиться полного клинического опухолевого ответа на проведенную неoadъювант-

ную химиолучевую терапию. Ряд авторитетных авторов расценивают подобную ситуацию как потенциально радикальное лечение и предлагают отложить хирургическое вмешательство или даже отказаться от такового, включив пациента в программу интенсивного наблюдения «смотри и жди» (от англ. «watch and wait») [16]. В своей клинической практике мы регулярно сталкиваемся с достижением полного клинического ответа на проведенную неoadъювантную химиолучевую терапию и желанием пациента отложить операцию, решая вопрос о целесообразности назначения таким пациентам химиотерапии в период «наблюдения». Однозначных рекомендаций по данному вопросу в доступной литературе мы не нашли.

Статья посвящена анализу имеющихся данных о тактике медикаментозной противоопухолевой терапии *рака прямой кишки* (РПК) после проведенной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, а также в рамках концепции «смотри и жди».

### Химиотерапия после радикального лечения

До сих пор уровень системного прогрессирования РПК остается высоким (примерно у 1/3 боль-

ных), несмотря на значительное снижение смертности и частоты местных рецидивов [29, 30, 36]. С целью снижения вероятности развития рецидива заболевания в план лечения пациентов вводится адъювантная химиотерапия, которая является стандартом для пациентов с III стадией болезни (T3-4 и N1-2) после проведенного неoadъювантного химиолучевого и последующего радикального хирургического лечения. Руководство по лечению больных РПК Национальной онкологической сети (*National Comprehensive Cancer Network*, США) рекомендует послеоперационную химиотерапию всем пациентам, получившим неoadъювантную химиолучевую терапию вне зависимости от результатов послеоперационного патоморфологического заключения [2].

Решение вопроса о проведении адъювантной химиотерапии больных РПК далеко неоднозначно. Представленные рекомендации по лечению РПК после проведенного радикального лечения основаны на доказательной базе, экстраполированной, в большей своей части, из исследований по лечению рака ободочной кишки (например, из исследования «MOSAIC») [3]. Общеизвестным фактом является и то, что клиническое течение и биологические особенности рака ободочной и прямой кишки существенно отличаются. РПК имеет иной профиль экспрессии генов, невысокую частоту мутаций *BRAF* и микросателлитной нестабильности [1]. Если сравнивать соответствующие стадии заболевания, но различные локализации первичной опухоли в толстой кишке, рак прямой кишки по клиническому течению имеет менее благоприятный прогноз при ранних стадиях, но более высокие показатели выживаемости при распространенном процессе [20]. И наконец, технически сложнее достичь R0 резекции опухоли прямой кишки по сравнению с опухолями поперечной ободочной или сигмовидной ободочной кишки, особенно в «CRM+» ситуации. Именно поэтому представляется обоснованным все же лечение рака ободочной кишки и рака прямой кишки как различных заболеваний, а нынешняя тождественность их послеоперационного ведения сомнительна.

Более того, множество противоречий и трудностей возникает и на этапе оценки результатов клинических исследований. В частности, существует гетерогенность критериев включения и исключения, особенно в отношении использования системы классификации cTMN или pTNM; имеются затруднения в наборе и ограничение количества пациентов в работах, что влечет за собой дефицит статистической мощности при анализе, вариабельность применяемых схем как в неoadъювантном, так и адъювантном режимах. Исходя из этих противоречий, не все клинические рекомендации поддерживают безальтернативное назначение адъювантной химиотерапии при РПК. Так, например,

Французское Национальное Общество рекомендует проведение адъювантного лечения только пациентам с опухолями, стадируемых как уpT1–4N+ и уpT4N0 [12]. С целью попытки определения оптимальной модели пациента, которому может рекомендоваться адъювантная химиотерапия, можно рассмотреть результаты наиболее крупных и значимых исследований, касающихся данного вопроса.

В 2012 г. опубликован систематический обзор Кокрейновского сотрудничества, который объединил результаты 21 рандомизированного исследования и обобщил данные 16 215 больных раком толстой кишки, в том числе 785 — раком прямой кишки [24]. Включенные в данный анализ исследования являлись относительно старыми работами, где большинство пациентов имели II стадию заболевания и не получали предоперационную лучевую или химиолучевую терапию (за исключением Quasar trial), также как и не было стандартизировано хирургическое лечение в объеме *тотальной мезоректумэктомии* (ТМЭ). Данный мета-анализ показал преимущество адъювантной химиотерапии на основе фторпиримидинов в виде значимого снижения частоты прогрессирования и связанной с онкологическим заболеванием смертности. С учетом современных подходов к лечению больных РПК, эти результаты могут оказаться менее значимыми.

В течение последних лет были опубликованы результаты нескольких исследований III фазы по лечению пациентов с местнораспространенным РПК после химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением, которые показали отсутствие статистически значимого преимущества адъювантной химиотерапии на основе 5-фторурацила. Однако эти работы имеют значимые методологические недостатки, что затрудняет их однозначное восприятие и оценку.

Группа «EORTC» представила результаты 10-летнего исследования (с 1993 г. по 2003 г. включительно), в котором оценивались результаты лечения 1011 больных местнораспространенным РПК [7]. Пациенты рандомизировались в 4 группы: предоперационная лучевая терапия, предоперационная химиолучевая терапия, предоперационная лучевая + адъювантная химиотерапия и предоперационная химиолучевая + адъювантная химиотерапия в соотношении 1:1:1:1.

Химиотерапия проводилась по схеме 5-ФУ 350 мг/м<sup>2</sup> + лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-й–5-й каждые 21 день в течение 3 месяцев. Хирургическое лечение в объеме ТМЭ в данном исследовании стандартизировано в 1999 г. Показано отсутствие преимущества адъювантной химиотерапии по показателю 10-летней *общей выживаемости* (ОВ; 51,8 против 48,4%, p=0,32), *выживаемости без прогрессирования* (ВБП; 47 против 43,7%, p=0,29), а также частоте разви-

тия отдаленного метастазирования (33,4 против 34,1%,  $p=0,52$ ).

При 5-летнем анализе данного исследования выявлено, что единственным предиктивным фактором ответа на адъювантную химиотерапию является значимый ответ на предоперационное лечение с уменьшением стадии первичной опухоли до урT0-2. Однако этот результат не подтвержден при 10-летнем анализе. С точки зрения оценки эффективности адъювантной химиотерапии недостатком работы является то, что в исследовании не проводился подгрупповой анализ пациентов с урN+, обладающих худшим прогнозом.

Другим ограничением стало то, что только 43% больных, рандомизированных в группу послеоперационной химиотерапии, получили лекарственное лечение в полном объеме. Более того, подписание информированного согласия и рандомизация проводились до начала предоперационной лучевой терапии, вследствие чего 26,9% больных вообще не получили адъювантного лечения из-за послеоперационных осложнений, прогрессирования заболевания, отказа пациента от лечения или не выполненного хирургического этапа лечения.

Исследование «CHRONICLE» включило в себя 113 пациентов с местнораспространенным РПК [13], в котором пациенты рандомизировались после химиолучевой терапии и последующей операции с учетом урTNM в группы послеоперационной химиотерапии (6 курсов капецитабин+оксалиплатин; XELOX) и наблюдения. Исследование остановлено вследствие плохого набора и недостаточной статистической мощности. Доступные результаты показали отсутствие разницы в 3-летней ОБ в группе химиотерапии и наблюдения (89 против 88%,  $p=0,75$ ) и 3-летней ВБП (78 против 71%,  $p=0,56$ ). В данной работе у 39% больных проводилась редукция доз препаратов, а завершили весь объем запланированной лекарственной терапии лишь 48%. Прекращение лечения обуславливалось преимущественно токсичностью 3–4 степени и отказами пациентов от продолжения лечения.

В исследовании «PROCTOR-SCRIPT» проводилось сравнение эффективности адъювантной химиотерапии фторпиримидинами в течение 6 месяцев против наблюдения [9]. 437 пациентов получили короткий курс (5×5 Гр) предоперационной лучевой терапии (86%) или одновременную химиолучевую терапию (25 × 1,8–2 Гр; 14%) с последующим хирургическим лечением в объеме ТМЭ. Рандомизация осуществлялась после хирургического этапа в зависимости от стадии урTNM. Адъювантная химиотерапия проводилась комбинацией 5-ФУ и лейковорина или восьми курсов капецитабина. Послеоперационная химиотерапия инициирована у 95% больных, завершена согласно протоколу у 74%. Наравне с предыдущим исследованием, мощность данного оказалась

слишком малой, несмотря на 13-летний период набора. Данное исследование не показало существенного преимущества адъювантной химиотерапии в отношении 5-летней ОБ (80,4 против 79,2%,  $p=0,73$ ) и ВБП (62,7 против 55,4%,  $p=0,13$ ). Частота местных рецидивов через 5 лет наблюдения в обеих группах составила 7,8%, частота развития отдаленных метастазов в группе наблюдения и в группе химиотерапии составила 38,5 и 34,7% соответственно ( $p=0,39$ ).

Еще одно исследование — «I-CNR-RT», в которое включены 655 пациентов с местнораспространенным РПК (T3-4 N0-2). Пациентам проводили химиолучевую терапию и хирургическое лечение с последующим распределением на две группы: 6 курсов адъювантной химиотерапии (5-ФУ и лейковорин) и группу наблюдения [28]. Предоперационная лучевая терапия (до СОД 45 Гр за 28 фракций) проводилась на фоне введений 5-ФУ 350 мг/м<sup>2</sup> и лейковорина 20 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-й–5-й и 29-й–33-й. Операция в объеме ТМЭ не являлась обязательным критерием включения. В группе химиотерапии 28% больных так и не начали адъювантного системного лечения. Отдаленные метастазы развились у 21% больных в группе наблюдения и у 19,6% в группе химиотерапии. 5-летняя ОБ в обеих группах значимо не различалась (69,1 против 70%,  $p=0,772$ ).

Учитывая данные приведенных исследований, можно сделать вывод об отсутствии однозначной эффективности адъювантной химиотерапии при использовании фторпиримидинов. Однако интерпретировать результаты этих исследований следует с осторожностью. В двух из представленных исследований рандомизация для получения адъювантной химиотерапии проводилась до хирургического лечения, что не позволило части пациентов получить адъювантную химиотерапию или начать лечение вовремя. Лишь 43% больных в исследовании «EORTC» получили запланированную адъювантную химиотерапию в полном объеме и только 58% в исследовании «I-CNR-RT» получили более трех курсов химиотерапии. В исследованиях «PROCTOR-SCRIPT» и «CHRONICLE» рандомизация проводилась после оперативного вмешательства. Несмотря на это лечение реализовано в полном объеме лишь у 74 и 48% больных соответственно.

Отдельные работы посвящены более интенсивному лечению с применением комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина. Например, в исследовании II фазы «ADORE» из Кореи включен 321 больной, прооперированный по поводу местнораспространенного РПК (123 пациент с урT3-4N0 и 198 со стадией урT<sub>любая</sub>N1-2) [18]. В работе проведено сравнение результатов адъювантной химиотерапии, проводимой в течении 4-х месяцев по схеме FOLFOX-6, и терапии 5-ФУ+лейковорин (схема Мейо). Всем пациентам проведен курс пре-

доперационной химиолучевой терапии и выполненной тотальной мезоректимиэктомия. В отличие от предыдущих исследований, весь запланированный объем химиотерапии завершили 97% больных в группе FOLFOX и 95% больных, получавших лечение по схеме Мейо. Применение оксалиплатина позволило повысить 3-летнюю ВБП с 63 до 72% ( $p=0,047$ ). При проведении подгруппового анализа показано, что пациенты с III стадией заболевания получили более значимое преимущество от применения оксалиплатина (3-летняя ВБП составила 67 против 57%,  $p=0,04$ ), тогда как при II стадии разница была менее значимой (82 против 71%,  $p=0,47$ ). Полученные результаты указывают на эффективность применения оксалиплатина в послеоперационной терапии РПК.

В исследование III фазы «the German CAO/ARO/AIO-04», в котором также сравнивались схемы FOLFOX и монокимиотерапии фторпиримидинами, включено 1265 пациентов с опухолями cT3-4 или T<sub>любая</sub>N+, рандомизированных в две группы [26, 27]. Пациенты исследуемой группы получали предоперационную лучевую терапию до СОД 50,4 Гр за 28 фракций на фоне инфузионного введения фторурацила (250 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-й–14-й и 22-й–35-й) и оксалиплатина (50 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-й, 8-й, 22-й и 29-й) с последующим хирургическим лечением и восемью курсами адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX6. Пациенты контрольной группы получали лечение, включившее предоперационную лучевую терапию до СОД 50,4 Гр за 28 фракций на фоне инфузионного введения фторурацила (1000 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-й–5-й и 29-й–33-й), далее хирургическое лечение и 4 курса болюсного введения фторурацила (500 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-й–5-й и 29-й). В результате в группе, получавших оксалиплатин, отмечена более высокая частота полного патоморфологического ответа (17 против 13%,  $p=0,031$ ) и 3-летняя ВБП (75,9 против 71,2%,  $p=0,03$ ). Предоперационные побочные явления 3–4 степени тяжести отмечены у 24% больных в группе, получавших оксалиплатин, и у 20% в группе химиолучевой терапии с применением только фторурацила. Частота побочных явлений 3–4 степени во время послеоперационной химиотерапии в обеих группах не отличалась и составила 36%. В группе, получавших оксалиплатин, подавляющее большинство больных (81%), дошедших до адьювантной химиотерапии, завершили курсовое лечение в полном объеме (с или без редукции доз), в группе, получавших фторурацил в монорежиме, доля таких пациентов достигла 83%. Следует отметить, что при подгрупповом анализе преимущество использования оксалиплатина было более выраженным у пациентов с клинической стадией N0, нежели при N1-2, хотя значимой разницы при оценке подгрупп по уpTNM не отмечено.

Иные результаты получены в исследовании 3-й фазы «PETACC6» [31]. В исследование включено 1094 пациента с верифицированным раком прямой кишки T3-4 и/или N+, рандомизированных в две группы. Больные первой группы получали в течение 5 недель предоперационную химиолучевую терапию с капецитабином и в течение 6 месяцев адьювантную терапию капецитабином (1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в дни 1-й–15-й каждые 3 недели); пациентам второй группы, получавшим аналогичную схему лечения, добавляли оксалиплатин (50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение всего срока проведения лучевой терапии) до и после хирургического лечения. Общая длительность периоперационной терапии в обеих группах была равной. На ежегодной конференции «ASCO 2014» доложено, что добавление оксалиплатина к капецитабину не привело к увеличению 3-летней ВБП (73,9 против 74,5%). Начать адьювантную химиотерапию удалось только у 79% больных первой группы и у 63% второй группы. Весь объем химиотерапии, то есть 6 курсов, завершили 54% больных, получавших оксалиплатин в сравнении с 67% в группе капецитабина. Обозначенные несоответствия могут являться причиной отрицательных результатов исследования, в том числе в подгруппе пациентов с уpT0–4N+.

Проводились и мета-анализы опубликованных исследований. Одним из них является работа A. J. Vreugem и соавт., в котором проанализированы данные 1196 пациентов со II и III стадиями РПК, по результатам оценки уpTNM и R0 резекцией из исследований «EORTC», «I-CNR-RT», «PROCTOR-SCRIPT» и «CHRONICLE» [8]. Мета-анализ показал отсутствие преимущества адьювантной химиотерапии фторурацилом в отношении 5-летней ОВ, а также ВБП или частоте развития отдаленных метастазов. При подгрупповом анализе адьювантная химиотерапия показала преимущества только у пациентов с «высокими» опухолями, локализованными на 10–15 см от зубчатой линии. Более репрезентативный мета-анализ, выполненный F. Petrelli и соавт., включил данные 5457 пациентов из 16 исследований (10 ретроспективных) [25]. Этот мета-анализ показал повышение 5-летней ОВ (HR:0,64,  $p=0,006$ ) и ВБП (HR:0,71,  $p=0,0001$ ) у пациентов, получивших адьювантную химиотерапию на основе фторпиримидинов. В мета-анализе показано более выраженное преимущество от проведенной адьювантной химиотерапии в отношении ОВ у пациентов с опухолевым ответом на проведенную химиолучевую терапию до уpT0-2N0M0, по результатам послеоперационного патоморфологического исследования (в пяти проанализированных исследованиях через 5 лет наблюдения риск смерти уменьшился на 43%).

Подобный эффект регистрировался и в исследовании «EORTC22921» при первичном анализе,

однако, не подтвержден в опубликованном 10-летнем обновленном анализе. Также эффект более значимого влияния адъювантной химиотерапии отмечен в ретроспективных работах. К. Вујко и соавт. опубликовали результаты мета-анализа рандомизированных исследований, изучавших адъювантное лечение местнораспространенного рака прямой кишки [10]. В работу включено 9 исследований, объединивших данные по лечению 2398 пациентов. В первой части работы проанализировано 5 исследований («EORTC», «I-CNR-RT», «PROCTOR-SCRIPT», «QUASAR» и «CHRONICLE»), сравнивавших адъювантную химиотерапию с наблюдением у пациентов, прошедших предоперационную терапию. Анализ показал отсутствие значимого преимущества адъювантной химиотерапии как в отношении ОБ (HR: 0,95,  $p=0,49$ ), так и ВБП (HR: 0,92,  $p=0,19$ ). При подгрупповом анализе пациенты, рандомизированные после хирургического этапа ( $n=753$ ) со стадиями II (ypT3-4N0) или III (ypT0-4N1-2), получили более значимое преимущество от адъювантной химиотерапии по значениям ВБП (HR: 0,79,  $p=0,047$ ); однако в отношении ОБ данного преимущества не выявлено ( $p=0,39$ ). Во второй части анализа оценены результаты 4 рандомизированных исследований, сравнивавших адъювантную химиотерапию в виде комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов против приема фторпиримидинов в монорежиме (CAO/ARO/AIO-04, PETACC6, ADORE, ECOG3201). Данный анализ не выявил значимых преимуществ при применении оксалиплатина в сравнении с фторурацилом (HR: 0,84,  $p=0,15$ ).

Таким образом, в приведенных мета-анализах выявлено некоторое преимущество адъювантной химиотерапии для отдельных подгрупп пациентов, однако какие-либо окончательные выводы относительно данного вопроса не сделаны. Анализируя результаты современных исследований, А. J. Vreugem и соавт. [8, 9] не выявили улучшения результатов лечения при адъювантной химиотерапии фторпиримидинами для опухолей средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. F. Petrelli и соавт. [20] пришли к заключению, что улучшение общей выживаемости отмечаются, но имеющиеся результаты получены в основном за счет включенных в анализ ретроспективных работ. В мета-анализе К. Вујко и соавт. [16] показал преимущество в отношении ВБП только в подгруппе пациентов с РПК II и III стадий по результатам предоперационного лечения (ур).

#### **Химиотерапия после достижения полного опухолевого ответа на проведенную химиолучевую терапию**

По мнению пионера концепции «смотри и жди» А. Nabr-Gama, значительная доля пациентов,

проходящих курс предоперационной химиолучевой терапии, может достичь клинически полного опухолевого ответа на проведенное лечение [16]. Определенной проблемой является выявление пациентов, которые достигли полного морфологического опухолевого ответа на терапию, а единственным методом, позволяющим доказать или опровергнуть его наличие, является выполнение радикального оперативного лечения. В этом плане термин «полный клинический ответ» и означает попытку отвести пациентов от «не нужной» операции на основании результатов клинических, эндоскопических и радиологических методов контрольного обследования. Таким пациентам можно отложить оперативное лечение при строгом соблюдении программы наблюдения [14, 16, 17, 33, 38].

Одним из важных моментов, который не нашел пока решения, является необходимость проведения химиотерапии пациентам с инструментальной картиной местнораспространенного рака и/или с поражением региональных лимфатических узлов при достижении полного клинического опухолевого ответа. Изучение данной группы пациентов затрагивают отдельные ретроспективные работы и несколько мета-анализов [4, 5, 11, 15, 19, 21, 23, 34, 35, 40]. Так, в исследованиях ряда авторов [4, 5, 11, 15, 19, 21, 34, 35] сообщается о том, что пациенты не получали последующей химиотерапии в период наблюдения. Только в исследовании М. Maas и соавт. [23] больным с III стадией заболевания на момент первичной диагностики проводилась химиотерапия (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в день 1-й и капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки с дня 1-го по 14-й и неделя перерыва) на протяжении шести курсов. Ни в одном из исследований химиотерапия в период до первой оценки полноты опухолевого ответа не проводилась.

Одним из последних мета-анализов является работа L. Zorcolo и соавт. [40]. В нее вошли 12 исследований, где оценивались результаты лечения 1913 пациентов, страдающих РПК. В рамках одновременной химиолучевой терапии во всех включенных работах применялся фторурацил. Интервал между химиолучевой терапией и хирургией составлял не менее 6 недель во всех исследованиях, кроме одного, где время ожидания ответа составило 3–4 недели. После химиолучевой терапии полный патоморфологический ответ достигнут у 300 (15,6%) пациентов. В группах полного и неполного ответа пациенты равномерно распределялись по возрасту, полу, размеру и локализации первичной опухоли, а также клинической стадии заболевания. Адъювантная химиотерапия проводилась с применением фторурацила и лейковорина в пяти работах, в одном из исследований использовался только фторурацил. Детали проведения послеоперационной химиотерапии в пяти исследованиях представлены не

были. Средний период наблюдения составил от 23 до 46 месяцев. У пациентов с полным патоморфологическим ответом отмечен более низкий уровень локальных рецидивов (0,7 против 2,6%) и отдаленного прогрессирования (5,3 против 24,1%). ОВ составила 92,9% в группе полного и 73,4% в группе неполного патоморфологического ответа ( $p=0,002$ ), ВБП составила 86,9 против 63,9% ( $p=0,002$ ). С учетом хороших показателей выживаемости и благоприятного прогноза у пациентов с полным патоморфологическим ответом отказ от последующей химиотерапии может являться достаточно безопасной опцией.

### Заключение

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют предложить следующий подход в отношении адъювантного лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки.

1. Адъювантная химиотерапия не рекомендуется пациентам с выраженным патоморфологическим (урT0N0 и урT1-2N0) или при достижении полного клинического опухолевого ответа на про-

веденную химиолучевую терапию в случае выбора тактики ведения «смотри и жди».

2. Больным с (ур) III стадией заболевания после химиолучевой терапии целесообразно проведение послеоперационной химиолучевой терапии по схеме FOLFOX или XELOX в течение 4 месяцев.

3. Пациентам с (ур) II стадией заболевания после проведенной предоперационной химиолучевой терапии показана двухкомпонентная химиотерапия FOLFOX при наличии одного или нескольких традиционных факторов риска (опухоль T4, низкая дифференцировка, лимфоваскулярная инвазия).

Тем не менее, в отсутствие однозначных данных вопрос адъювантной терапии представляется открытым и требует дальнейшего изучения в хорошо спланированных многоцентровых рандомизированных исследованиях по прямому сравнению адъювантной двухкомпонентной химиотерапии с применением фторпиримидинов и оксалиплатина против наблюдения и/или против лечения без оксалиплатина.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература / References

1. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // *Nature*.- 2012. – Jul 18. – T. 487, N7407. – P. 330-7.
2. Rectal Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017. – Pages p.
3. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Zaninelli M., Clingan P., Bridgewater J., Tabah-Fisch I., de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N Engl J Med*.- 2004. – Jun 03. – T. 350, N23. – P. 2343-51.
4. Araujo R.O., Valadao M., Borges D., Linhares E., de Jesus J.P., Ferreira C.G., Victorino A.P., Vieira F.M., Albagli R. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study // *Eur J Surg Oncol*.- 2015. – Nov. – T. 41, N11. – P. 1456-63.
5. Ayloor Seshadri R., Kondaveeti S.S., Jayanand S.B., John A., Rajendranath R., Arumugam V., Raj Ellusamy H., Sagar T.G. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: can surgery be avoided? // *Hepatogastroenterology*.- 2013. – May. – T. 60, N123. – P. 410-4.
6. Boland P.M., Fakih M. The emerging role of neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer // *J Gastrointest Oncol*.- 2014. – Oct. – T. 5, N5. – P. 362-73.
7. Bosset J.F., Calais G., Mineur L., Maingon P., Stojanovic-Rundic S., Bensadoun R.J., Bardet E., Beny A., Ollier J.C., Bolla M., Marchal D., Van Laethem J.L., Klein V., Giralt J., Clavere P., Glanzmann C., Cellier P., Collette L. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC22921 randomised study // *Lancet Oncol*.- 2014. – Feb. – T. 15, N2. – P. 184-90.
8. Breugom A.J., Swets M., Bosset J.F., Collette L., Sainato A., Cionini L., Glynne-Jones R., Counsell N., Bastiaannet E., van den Broek C.B., Liefers G.J., Putter H., van de Velde C.J. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncol* - 2015. – Feb. – T. 16, N2. – P. 200-7.
9. Breugom A.J., van Gijn W., Muller E.W., Berglund A., van den Broek C.B., Fokstuen T., Gelderblom H., Kapiteijn E., Leer J.W., Marijnen C.A., Martijn H., Meershoek-Klein Kranenburg E., Nagtegaal I.D., Pahlman L., Punt C.J., Putter H., Roodvoets A.G., Rutten H.J., Steup W.H., Glimelius B., van de Velde C.J. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial // *Ann Oncol* - 2015. – Apr. – T. 26, N4. – P. 696-701.
10. Bujko K., Glimelius B., Valentini V., Michalski W., Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin // *Eur J Surg Oncol* - 2015. – Jun. – T. 41, N6. – P. 713-23.
11. Dalton R.S., Velineni R., Osborne M.E., Thomas R., Harries S., Gee A.S., Daniels I.R. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? // *Colorectal Dis*.- 2012. – May. – T. 14, N5. – P. 567-71.
12. Gérard J.P., André T., Bibeau F., Conroy T.,

- Legoux J. L., Portier G.* «Cancer du rectum». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. – Le Comité de pilotage (COPIL) du TNCDD, 2016. – Pages p.
13. *Glynn-Jones R., Counsell N., Quirke P., Mortensen N., Maraveyas A., Meadows H. M., Ledermann J., Sebag-Montefiore D.* Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control // *Ann Oncol* – 2014. – Jul. – T. 25, N7. – P. 1356-62.
  14. *Habr-Gama A., Perez R. O.* The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (Br J Surg 2012; 99: 993-1001) // *Br J Surg.* – 2012. – Nov. – T. 99, N11. – C. 1601; author reply 1601-2.
  15. *Habr-Gama A., Perez R. O., Nadalin W., Sabbaga J., Ribeiro U., Jr., Sileca e Sousa A. H., Jr., Campos F. G., Kiss D. R., Gama-Rodrigues J.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // *Ann Surg* – 2004. – Oct. – T. 240, N4. – P. 711-7; discussion 717-8.
  16. *Habr-Gama A., Sao Juliao G. P., Perez R. O.* Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2015. – Feb. – T. 29, N1. – P. 135-51.
  17. *Hiotis S. P., Weber S. M., Cohen A. M., Minsky B. D., Paty P. B., Guillem J. G., Wagman R., Saltz L. B., Wong W. D.* Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients // *J Am Coll Surg.* – 2002. – Feb. – T. 194, N2. – P. 131-5; discussion 135-6.
  18. *Hong Y. S., Nam B. H., Kim K. P., Kim J. E., Park S. J., Park Y. S., Park J. O., Kim S. Y., Kim T. Y., Kim J. H., Ahn J. B., Lim S. B., Yu C. S., Kim J. C., Yun S. H., Park J. H., Park H. C., Jung K. H., Kim T. W.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial // *Lancet Oncol* – 2014. – Oct. – T. 15, N11. – P. 1245-53.
  19. *Lee S. Y., Kim C. H., Kim Y. J., Kim H. R.* Oncologic Outcomes according to the Treatment Strategy in Radiologic Complete Responders after Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer // *Oncology* – 2015. – T. 89, N6. – P. 311-8.
  20. *Lee Y. C., Hsieh C. C., Chuang J. P.* Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis // *Dis Colon Rectum* – 2013. – Sep. – T. 56, N9. – P. 1093-101.
  21. *Li J., Liu H., Yin J., Liu S., Hu J., Du F., Yuan J., Lv B., Fan J., Leng S., Zhang X.* Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study // *Oncotarget.* – 2015. – Dec 8. – T. 6, N39. – P. 42354-61.
  22. *Lyratzopoulos G., Barbieri J. M., Rachet B., Baum M., Thompson M. R., Coleman M. P.* Changes over time in socioeconomic inequalities in breast and rectal cancer survival in England and Wales during a 32-year period (1973-2004): the potential role of health care // *Ann Oncol.* – 2011. – Jul. – T. 22, N7. – P. 1661-6.
  23. *Maas M., Beets-Tan R. G., Lambregts D. M., Lammering G., Nelemans P. J., Engelen S. M., van Dam R. M., Jansen R. L., Sosef M., Leijten J. W., Hulsewe K. W., Buijssen J., Beets G. L.* Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer // *J Clin Oncol* – 2011. – Dec 10. – T. 29, P. 35. – P. 4633-40.
  24. *Petersen S. H., Harling H., Kirkeby L. T., Wille-Jørgensen P., Mocellin S.* Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure // *Cochrane Database Syst Rev* – 2012. – Mar.14. – N3. – P. CD004078.
  25. *Petrelli F., Coiu A., Lonati V., Barni S.* A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer // *Int J Colorectal Dis.* – 2015. – Apr. – T. 30, N4. – P. 447-57.
  26. *Rodel C., Graeven U., Fietkau R., Hohenberger W., Hothorn T., Arnold D., Hofheinz R. D., Ghadimi M., Wolff H. A., Lang-Welzenbach M., Raab H. R., Wittekind C., Strobel P., Staib L., Wilhelm M., Grabenbauer G. G., Hoffmanns H., Lindemann F., Schlenska-Lange A., Folprecht G., Sauer R., Liersch T.* Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Aug. – T. 16, N8. – P. 979-89.
  27. *Roedel C., Becker H., Fietkau R., Graeven U., Hohenberger W., Hothorn T., Lang-Welzenbach M., Liersch T., Staib L., Christiansen H., Wittekind C., Sauer R.* Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial // *J Clin Oncol.* – 2011. – Jun 20. – T. 29, N18, suppl. – P. LBA3505.
  28. *Sainato A., Cernusco Luna Nunzia V., Valentini V., De Paoli A., Maurizi E. R., Lupattelli M., Aristei C., Vidali C., Conti M., Galardi A., Ponticelli P., Friso M. L., Iannone T., Osti F. M., Manfredi B., Coppola M., Orlandini C., Cionini L.* No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT) // *Radiother Oncol.* – 2014. – Nov. – T. 113, N2. – P. 223-9.
  29. *Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rodel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C. F., Karstens J. H., Liersch T., Schmidberger H., Raab R.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – Oct 21. – T. 351, N17. – P. 1731-40.
  30. *Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H. R., Villanueva M. T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rodel C.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years // *J Clin Oncol.* – 2012. – Jun 1. – T. 30, N16. – P. 1926-33.
  31. *Schmoll H. J., Twelves C., Sun W., O'Connell M. J., Cartwright T., McKenna E., Saif M., Lee S., Yothers G., Haller D.* Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* – 2014. – Dec. – T. 15, N13. – P. 1481-92.
  32. *Siegel R., Desantis C., Jemal A.* Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin* – 2014. – Mar-Apr. – T. 64, N2. – P. 104-17.
  33. *Smith F. M., Chang K. H., Sheahan K., Hyland J., O'Connell P. R., Winter D. C.* The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy // *Br J Surg.* – 2012. – Jul. – T. 99, N7. – P. 993-1001.
  34. *Smith J. D., Ruby J. A., Goodman K. A., Saltz L. B., Guillem J. G., Weiser M. R., Temple L. K., Nash G. M., Paty P. B.* Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy // *Ann Surg.* – 2012. – Dec. – T. 256, N6. – P. 965-72.
  35. *Smith R. K., Fry R. D., Mahmoud N. N., Paulson E. C.* Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision // *Int J Colorectal Dis.* – 2015. – Jun. – T. 30, N6. – P. 769-74.

36. *Tural D., Selcukbiricik F., Yildiz O., Elcin O., Erdamar S., Guney S., Demireli F., Buyukunal E., Serdengeçti S.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer // *Int J Clin Oncol.* - 2014. - Oct. - T. 19, N5. - P. 889-96.
37. *van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Kranenborg E.M., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van de Velde C.J.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // *Lancet Oncol* - 2011. - Jun. - T. 12, N6. - P. 575-82.
38. *West N.* The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (*Br J Surg* 2012; 99: 993-1001) // *Br J Surg.* - 2012. - Jul. - T. 99, N7. - P. 1001.
39. *Wiegering A., Isbert C., Dietz U.A., Kunzmann V., Ackermann S., Kerscher A., Maeder U., Flentje M., Schlegel N., Reibetanz J., Germer C.T., Klein I.* Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades // *BMC Cancer.* - 2014. - T. 14. - P. 816.
40. *Zorcolo L., Rosman A.S., Restivo A., Pisano M., Nigri G.R., Fancellu A., Melis M.* Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis // *Ann Surg Oncol* - 2012. - Sep. - T. 19, N9. - С. 2822-32.
41. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2014.- № 23. - С. 1-228. [*Davydov M.I., Aksel E.M.* Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Bulletin of Blokhin Russian oncological scientific center of the Russian Academy of Medical Science. - 2014. - No. 23. - p. 1-228].
42. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. *А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2017. - 250 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)* / ed.: *A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova.* M.: Gertsen Moscow oncological research institute, branch of Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation. - 2017. - 250 p.].

# Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки

(Клиническое наблюдение)

Ю.Е. Киценко, О.С. Шифрин, П.В. Царьков

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

## Surgical treatment of the fistulizing Crohn's disease with anterior abdominal wall reconstruction (Clinical case)

Yu.Ye. Kitsenko, O.S. Shifrin, P.V. Tsarkov

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

**Цель представленного клинического наблюдения.** Рассмотреть последствия неверно избранной тактики при подозрении на аппендикулярный инфильтрат, а также возможности и трудности лечения осложненной формы болезни Крона.

**Основные положения.** Описано хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с межорганными и наружными свищами с формированием патологической полости, открывающейся на переднюю брюшную стенку. Длительность заболевания 5 лет. Пациент перенес аппендэктомия при наличии инфильтрата с последующим формированием наружного кишечного свища. Повторная операция по ликвидации свища успеха не имела, однако позволила диагностировать болезнь Крона. Несмотря на отсутствие стойкой ремиссии на фоне терапии инфликсимабом лечение в связи с отказом от операции продолжалось до появления анафилактической реакции на биологический агент. В итоге были выполнены резекция илеоцекального изгиба с фрагментом подвздошной кишки, резекция участ-

**Aim of clinical case presentation.** To discuss the consequences of erroneous management approach at suspicion for appendicular infiltrate, as well as options and difficulties of complicated Crohn's disease treatment.

**Summary.** Surgical treatment of fistulizing Crohn's disease with interorgan and external fistulas with development of pathological cavity having anterior abdominal wall opening is described. Past history of disease was five years. The patient underwent appendectomy in the presence of infiltrate with subsequent development of external intestinal fistula. Repeated surgery for fistula elimination was unsuccessful, however allowed to establish Crohn's disease diagnosis. Patient refused from surgical treatment, therefore despite the lack of permanent remission at infliximab treatment, therapy was maintained until patient developed anaphylactic reaction. As a result, ileocecal resection along with resection of ileum fragment and distal third of sigmoid colon, restoration of intestinal continuity, and resection of anterior abdominal wall with fistulous tract block and subsequent reconstruction were executed. The col-

**Киценко Юрий Евгеньевич** — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: yury@kitsenko.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Kitsenko Yury Ye.** — assistant-professor, chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: yury@kitsenko.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Поступила: 28.12.16 / Received: 28.12.16  
Принята: 16.01.2017 / Accepted: 16.01.2017

ка дистальной трети сигмовидной ободочной кишки, восстановление непрерывности кишечника, а также иссечение передней брюшной стенки с системой свищевых ходов и последующей пластикой. Для коррекции дефекта передней брюшной стенки применен коллагеновый аллотрансплантат. При продолжении проведения биологической терапии адалимумабом данных за рецидив заболевания не получено.

**Заключение.** Наличие инфильтрата в правой подвздошной области требует исключения диагноза болезни Крона. При свищевой форме последней лечение следует проводить в условиях специализированных учреждений. Важно отметить, что эффективность лечения при исключительно консервативном ведении, включая биологическую терапию, невысока. Биологическая терапия позволяет уменьшить проявления заболевания и облегчить условия для проведения последующего хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, свищевая форма, хирургическое лечение, инфликсимаб, аллотрансплантат.

lagen allo-graft is applied to restore anterior abdominal wall defect. At continuation of biological therapy by adalimumab no data on disease relapse were received.

**Conclusion.** The presence of infiltration in the right iliac area requires ruling out of the Crohn's disease diagnosis. At fistulizing form treatment should be provided at the specialized institutions. It is important to note that treatment efficacy at exclusively conservative management, including biological therapy is quite low. Biological therapy allows to suppress disease manifestations and facilitate conditions for subsequent surgical intervention.

**Key words:** Crohn's disease, fistulizing form, surgical treatment, infliximab, allo-graft.

**Для цитирования:** Киценко Ю.Е., Шифрин О.С., Царьков П.В. Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки (Клиническое наблюдение). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):93-100.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-93-100

**For citation:** Kitsenko Yu.Ye., Shifrin O.S., Tsarkov P.V. Surgical treatment of the fistulizing Crohn's disease with anterior abdominal wall reconstruction (Clinical case). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):93-100.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-93-100

**Б**лезнь Крона — хроническое неизлечимое воспалительное заболевание *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). По характеру течения выделяют следующие формы: воспалительная, стенозирующая и свищевая. Каждая из этих форм может переходить друг в друга. На момент манифестации заболевания 19–38% пациентов имеют стриктуры либо свищи различной локализации, а в течение 20-летнего анамнеза болезни Крона со свищами в той или иной форме столкнется 88% пациентов [1]. Одним из наиболее сложных вариантов данного осложнения является развитие межкишечных и наружных кишечных свищей. В настоящее время для их лечения применяют консервативные (биологическая терапия) и хирургические методы (резекция участков кишки, несущих свищ). Несмотря на достигнутые успехи, биологическая терапия позволяет контролировать течение заболевания только у трети пациентов, остальным требуется оперативное вмешательство [2].

Многими практикующими хирургами боли в правой подвздошной области прежде всего расцениваются как проявления острого аппендицита, а дифференциальная диагностика почти не используется либо ограничена распространенными заболеваниями. Согласно национальным рекомендациям по клинической хирургии, наличие инфильтрата в данной зоне является показа-

нием к динамическому наблюдению в сочетании с антибактериальной терапией в ожидании либо его ликвидации, либо абсцедирования с последующим оперативным лечением [3]. Несоблюдение указанных действий может привести к ошибочной диагностике и худшему течению заболевания в дальнейшем.

С целью расширить представления о последствиях неверно избранной тактики при подозрении на аппендикулярный инфильтрат, в возможных и трудностях на пути лечения осложненной формы болезни Крона приводим собственное наблюдение.

## Материал и методы

Пациент Р. 16 лет в ноябре 2011 г. отметил первый эпизод абдоминального болевого синдрома при физической нагрузке. Через несколько дней обратился в районную больницу г. Котлас, где диагностирован острый мезаденит и назначен курс антибактериальной терапии, результаты были положительными. Спустя 2 недели боли возобновились, при осмотре диагностирован инфильтрат в правой подвздошной области, в связи с чем 19.12.2011 г. была проведена ревизия брюшной полости через разрез в правой подвздошной области для уточнения характера процесса. Выявлен инфильтрат размером 7×7 см, выполнено рассе-

чение тканей, при котором, по данным выписного эпикриза, вскрыт «несформированный» абсцесс, эвакуировано 5 мл гноя, установлен дренаж.

На фоне последующей антибактериальной терапии цефалоспорины и метронидазолом наблюдалась благоприятная динамика — заживление послеоперационной раны, уменьшение инфильтрата. Однако через месяц на месте послеоперационного шва отмечено формирование наружного кишечного свища и 18.01.2012 г. выполнено иссечение свища слепой кишки. Согласно представленным документам, потребовалось частичное иссечение инфильтрата, в процессе которого проведена также аппендэктомия, ушиты раны слепой кишки, мочевого пузыря, правой подвздошной вены. По результатам гистологического исследования диагностирован острый флегмонозный аппендицит, свищ представлен грубой соединительной тканью с очагами грануляций на фоне острого флегмонозного воспаления.

Несмотря на проведенное лечение, в феврале 2012 г. свищ сформировался повторно, консервативная терапия была неэффективна. Пациент проконсультирован гастроэнтерологом. Учитывая потерю веса (10 кг за 4 месяца), наличие стойкого инфильтрата в правой подвздошной области, формирование кишечного свища, высказано предположение о возможности болезни Крона. Больной был направлен в Архангельскую областную детскую клиническую больницу, где после комплексного обследования назначен месалазин 50 мг/кг/сутки. Через месяц лечение продолжено в Педиатрической медицинской академии Санкт-Петербурга.

При дальнейшем обследовании выявлен неполный слепотонкокишечный свищ, открывающийся в верхнюю часть послеоперационного шва, и тонкокишечный свищ, открывающийся в нижнюю часть послеоперационного шва. Из особенностей следует отметить повышение относительно содержания Т-хелперов. По данным эндоскопической биопсии сигмовидной ободочной кишки выявлены инфильтрация стромы лимфоцитами, в подслизистой оболочке крупные лимфоидные образования с набухшим эндотелием сосудов и незначительным фиброзом, что не противоречит диагнозу болезни Крона.

Назначены лечение цитостатиками (азатиоприн 100 мг в сутки), 5-АСК (месалазин 2 г в сутки) и биологическая терапия (инфликсимаб 5 мг/кг, 2 курса). Однако на фоне терапии отмечены лейкопения до  $1,4 \times 10^9$  ед./л, нейтропения 22% (308 кл./мл), анемия средней степени тяжести (95 г/л), тромбоцитопения  $71 \times 10^9$  ед./л, формирование язв на слизистой ротовой полости. Выявленное ухудшение расценено как реакция на азатиоприн, и препарат был отменен с дальнейшим улучшением на фоне введения преднизолона 90 мг в сутки при последующем снижении дозы

до 2,5 мг в неделю. Введение инфликсимаба должно с положительной эндоскопической динамикой, постепенным закрытием наружных свищей, в связи с чем дозировка препарата повышена до 10 мг/кг каждые 6 недель. В феврале 2013 г. зафиксировано увеличение размеров инфильтрата по данным УЗИ органов брюшной полости, вследствие чего интервал введения инфликсимаба был сокращен до 4 недель. В анализе мочи отмечена лейкоцитурия, при посеве мочи выявлена *E. coli*, однако сведений о наличии функционирующего свища мочевого пузыря при обследовании не получено, проведен курс антибактериальной терапии. От предложенного оперативного лечения пациент отказался.

В январе 2014 г. при колоноскопии выявлены воспалительные изменения в участках кишки, несущих свищ, данные биопсии неинформативны. По результатам обследования интервал введения инфликсимаба был увеличен до 8 недель для подготовки к рекомендуемому оперативному вмешательству. На фоне введения препарата отмечалось уменьшение отделяемого по свищам, однако эффект был нестойким.

В ноябре 2014 и апреле 2015 гг. обследован в Клинике пропедевтики внутренних болезней УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По данным *компьютерной томографии* (КТ) органов брюшной полости обнаружен воспалительный инфильтрат, включающий наружный свищ слепой кишки, стенку мочевого пузыря (признаков поступления воздуха в просвет пузыря при инсуффляции не выявлено). Консультирован колопроктологом, рекомендовано плановое хирургическое лечение, от которого пациент отказался.

Консервативная биологическая терапия была продолжена в прежнем режиме до января 2016 г., когда при введении препарата отмечена побочная реакция с падением артериального давления до 80/50 мм рт. ст. В связи с исчерпанием возможных методов консервативной терапии по месту жительства пациент направлен для хирургического лечения в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2.

Семейный анамнез пациента не отягощен. Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Со слов родственников, информации о приеме каких-либо лекарственных препаратов, биологических добавок нет. Аллергологический анамнез без отклонений.

*Таким образом, на основании данных анамнеза заболевания в его течении к моменту обращения за хирургической помощью можно выделить два этапа. Первый этап охватывает период от момента появления первых жалоб на боли в правой подвздошной области и до оперативного вмешательства в конце 2011 г., а второй этап — от момента формирования свищевого хода в начале 2012 г. до госпитали-*

зации в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии УКБ № 2. Следует отметить, что условной границей можно считать момент первого оперативного вмешательства от 19.12.2011 г., когда в результате хирургического лечения сформировался наружный кишечный свищ.

На протяжении первого периода клиническая картина трактовалась как аппендикулярный инфильтрат. На этом этапе дифференциальная диагностика не была проведена в полном объеме, в связи с чем хирургом по месту жительства был установлен ошибочный диагноз острого аппендицита. Возможно, что правильная диагностика могла бы улучшить течение и повысить эффективность лечения заболевания без его перехода в свищевую форму. Против этой точки зрения говорит результат последующего на втором этапе гистологического исследования, указывающий на наличие аппендицита. Нельзя достоверно сказать, являлся ли аппендицит самостоятельным заболеванием или же изменения в аппендиксе были вызваны развитием болезни Крона.

Во втором периоде ведущим проявлением болезни Крона был возникший на фоне оперативного вмешательства наружный кишечный свищ. Хирурги по месту жительства расценили данное состояние как ятрогенное осложнение после аппендэктомии, хотя формирование наружного кишечного свища с равной степенью вероятности могло быть как осложнением аппендицита, так и проявлением болезни Крона [4].

Во время последующего оперативного вмешательства иссечен комплекс тканей, включающий свищ слепой кишки, аппендикс, были ушиты места перфорации слепой кишки, мочевого пузыря и правой подвздошной вены. Учитывая данные проведенной интраоперационной ревизии от 05.05.2016 г., последние два действия представляются сомнительными, поскольку в ходе ревизии видимой связи с веной и мочевым пузырем выявлено не было, а эмбриональные слои этих органов оказались ненарушенными. При отсутствии поддерживающей терапии у пациента отмечен рецидив свища в большом объеме (вовлечена слепая и тонкая кишка). Для лечения наружных свищей была в кратчайшие сроки применена терапия моноклональными антителами (инфликсимаб) с положительным эффектом. Однако через год достигнутые результаты консервативной терапии начали снижаться, возможно, вследствие выработки организмом антител к препарату; соответствующая коррекция состояла только в объеме и частоте введения, но не в смене действующего вещества. Несмотря на рекомендации относительно хирургического лечения, пациент от него

отказывался вплоть до возникновения побочной реакции на инфликсимаб.

При дооперационном обследовании с использованием КТ-колонографии, ирригоскопии и колоноскопии выявлена система свищевых ходов в массивном инфильтрате, расположенном в правой подвздошной области: слепотонкокишечный свищ, сигмослепокишечный свищ, а также два наружных свищевых отверстия, идущих к куполу слепой кишки. Выраженных воспалительных изменений на всем протяжении толстой кишки не обнаружено, за исключением точечных эрозий размером около 1 мм. Снимки, сделанные в дооперационный период, приведены на рис. 1–4.

### Хирургическое лечение

В связи с функционированием свищей, неэффективностью консервативной терапии, низкой степенью активности заболевания по индексу Беста (<150 баллов) больной был оперирован в плановом порядке 05.05.2016 г. При ревизии органов брюшной полости изменений печени, желудка, тонкой и толстой кишки вне воспали-



Рис. 1. Внешний вид пациента  
Fig. 1. General appearance of the patient

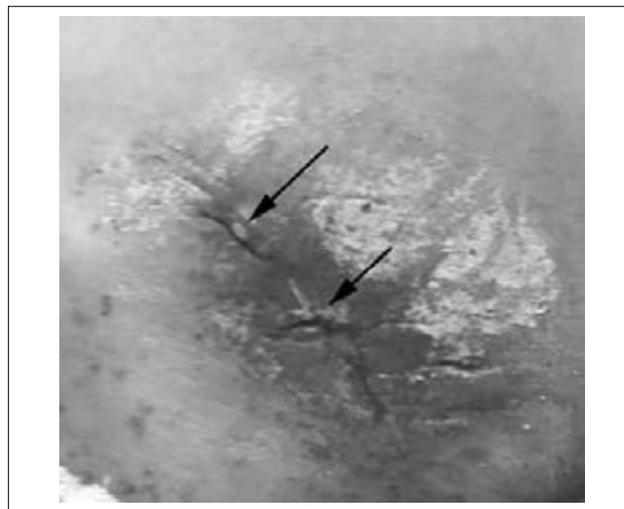


Рис. 2. Наружные свищи  
Fig. 2. External fistulas



Рис. 3. Изображение, полученное при ирригоскопии  
Fig. 3. Barium enema image

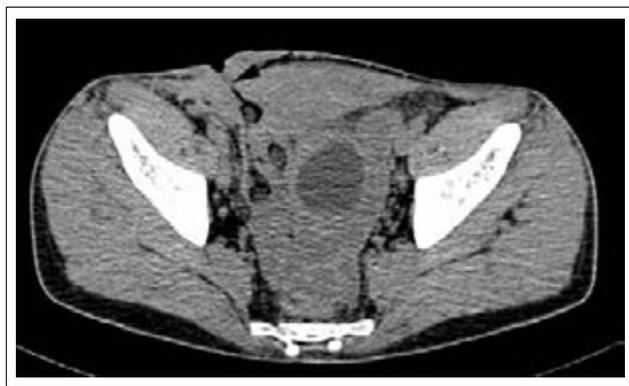


Рис. 4. Изображение, полученное при КТ-колонографии  
Fig. 4. CT colonography image

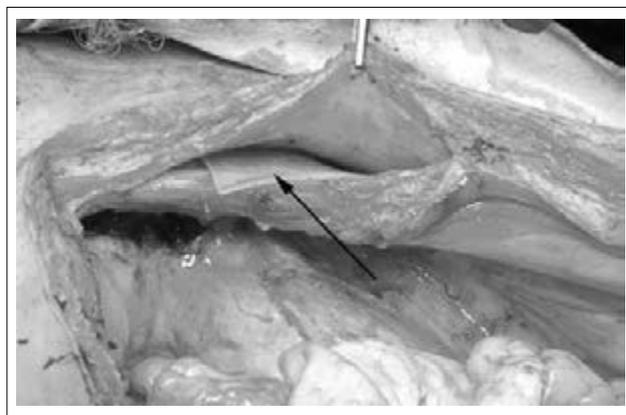


Рис. 5. Размещение аллоколлагеновой пластины  
Fig. 5. Placement of allocollagen plate

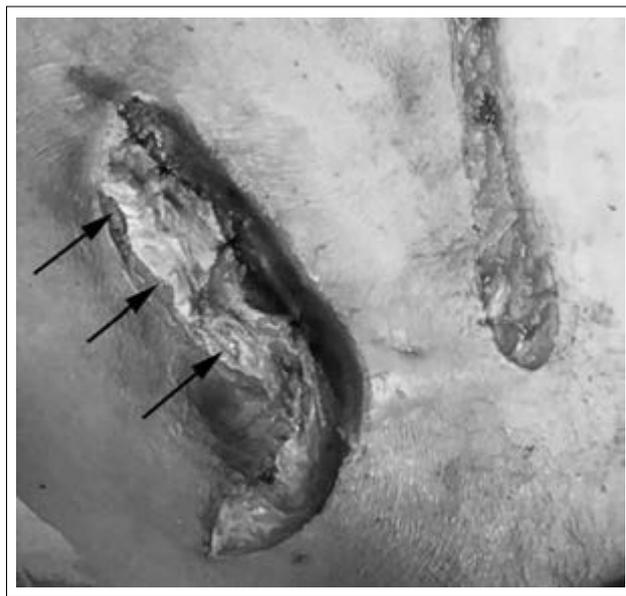


Рис. 6. Направление мобилизации кожного лоскута  
Fig. 6. The direction of skin graft mobilization

тельного инфильтрата не найдено; сообщение инфильтрата с мочевым пузырем также не выявлено. Выполнены резекция илеоцекального отдела с фрагментом подвздошной кишки длиной 30 см, резекция участка дистальной трети сигмовидной ободочной кишки, сформированы илеоасцендоанастомоз и сигмосигмоанастомоз бок в бок, иссечена передняя брюшная стенка с системой свищевых ходов.

Для пластики большого дефекта передней брюшной стенки была применена аллоколлагеновая пластина Collost размером 10×5 см (рис. 5), кожный дефект ушит с мобилизацией и перемещением кожного лоскута (рис. 6).

*Выбранный объем оперативного вмешательства является радикальным при осложненном варианте заболевания. У пациента был удален весь комплекс свищевых ходов, непрерывность*

*кишечника восстановлена. Коллагеновые пластины в настоящее время успешно используются при болезни Крона для лечения перианальных свищей [5], вследствие чего было решено применить аналогичную тактику по отношению к передней брюшной стенке. В целом, аллоколлагеновые мембраны широко применяются для коррекции дефектов ран в стоматологии, урологии, челюстно-лицевой хирургии, травматологии.*

#### Послеоперационное лечение

После проведенной операции для снижения риска атаки болезни Крона назначен курс метронидазола 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. В связи с непереносимостью инфликсимаба рекомендована смена препарата на адалимумаб с началом введения не позднее 1 месяца



Рис. 7. Вид швов после операции  
Fig. 7. Postsurgical appearance of the sutures



Рис. 8. Вид рубцов на 21-е сутки после операции  
Fig. 8. Appearance of the scars at the 21<sup>st</sup> days after surgery

после оперативного вмешательства. Гормональная терапия во время госпитализации не проводилась. Хирургические осложнений в период пребывания в стационаре не отмечено.

### Результаты

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после операции под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства для получения противорецидивной терапии. Было отмечено незначительное расхождение краев шва в области прежнего свищевого хода, в последующем успешно зажившее. На момент написания статьи признаков рецидива наружного свища не выявлено.

При патоморфологическом исследовании операционного материала в свищевых ходах обнаружены специфичные для болезни Крона признаки (щелевидные язвы, деформация крипт, гиперплазия фолликулов). По линиям резекции патологических изменений не найдено. Таким образом, у пациента установлен окончательный диагноз свищевой формы болезни Крона.

### План дальнейшего лечения

Снижение эффективности инфликсимаба связано с возможным выработкой в организме больного антител к препарату; по данным литературных источников такой ответ развивается в 60% наблюдений [6]. Однако при этом возможно применение других препаратов линии биологической терапии с аналогичной эффективностью [7]. С учетом

непереносимости пациентом инфликсимаба (т.е. химерных мышино-человеческих IgG<sub>1</sub> моноклональных антител) показано применение адалимумаба (рекомбинантные моноклональные антитела), начиная с индукторного курса в первый месяц после оперативного вмешательства. Дальнейшее наблюдение и лечение необходимо проводить у гастроэнтеролога, привлекая хирурга при повторном формировании свищевых ходов либо стенозов ЖКТ. Согласно данным литературы, вероятность развития клинически значимого рецидива возникает в 40% случаев в течение 5 лет, а на протяжении 1 года после операции практически у всех пациентов отмечается повышение активности процесса в кишечнике по результатам эндоскопиче-

ских исследований [8].

На момент написания статьи на фоне продолжения проведения биологической терапии у пациента не имелось каких-либо признаков рецидива заболевания.

### Обсуждение

Болезнь Крона вызывает формирование свищей в 17–50% наблюдений, более половины из них перианальные; свищи между кожей и кишечником регистрируются в 13% случаев [9]. Механизм формирования свищевого хода изучен недостаточно. Предрасполагающим фактором является разрушение тканей, происходящее на фоне трансмурального воспаления; не исключено воздействие бактерий [10].

Прежде всего в рассматриваемом нами примере следует отметить, что изначальная клиническая картина может соответствовать таковой при аппендикулярном инфильтрате. К сожалению, дифференциальная диагностика данного осложнения в основных российских руководствах описана крайне скудно; к примеру, в национальном руководстве по клинической хирургии указано, что «дифференциальная диагностика не вызывает трудностей. Пристального внимания заслуживает лишь разграничение аппендикулярного инфильтрата с опухолью слепой кишки» [3]. Однако при обнаружении инфильтрата в правой подвздошной области оперативное вмешательство показано только при подтвержденном наличии абсцесса (отмечается флюктуация, развивается системная

воспалительная реакция, увеличиваются размеры инфильтрата). Основной тактикой является динамическое наблюдение с применением антибактериальной терапии, постельного режима, холода местно. Подобное лечение обычно приводит к ликвидации инфильтрата.

В описываемом случае абсцесс был выявлен лишь при интраоперационной ревизии после разделения инфильтрированных тканей, что не рекомендуется в связи с высоким риском повреждения кишечной стенки и последующим формированием ятрогенных свищей. В целом, при обнаружении инфильтрата в правой подвздошной области примерно в 2% выявляется болезнь Крона либо новообразование слепой кишки [11]. При наличии сомнений необходимо провести дополнительное обследование, включающее колоноскопию с многофокусной биопсией и компьютерную томографию, а также направить пациента для консультации в специализированное гастроэнтерологическое или колопроктологическое учреждение. В приведенном клиническом наблюдении первая консультация гастроэнтерологом была проведена только через 2 месяца после выявления инфильтрата и через 1 месяц после формирования свища на передней брюшной стенке.

По данным исследования J.A. Bass и соавт. [12], у пациентов с болезнью Крона, госпитализированных по поводу подозрения на острый аппендицит, на дооперационном этапе отмечается снижение содержания уровня гемоглобина и среднего объема эритроцита, а также повышается уровень тромбоцитов, что также можно использовать для дифференциальной диагностики.

Стоит сказать о недооценке трудности лечения наружного свища слепой кишки хирургами районной больницы. Операция у пациента, направленного на оказание экстренной медицинской помощи, была выполнена без дополнительной диагностики в условиях лечебного учреждения общего профиля. Наличие свища без заброса кишечного содержимого в брюшную полость не является показанием для экстренного оперативного вмешательства. Следствием этого стало подозрение на ранение во время операции стенки мочевого пузыря и правой подвздошной вены, которое в последующем не подтвердилось. Оптимальной тактикой является направление больного в специализированное колопроктологическое отделение.

При госпитализации пациента в специализированное лечебное учреждение была начата биологическая терапия, которая может привести к успеху в трети случаев согласно исследованию ASCENT II и результатам, полученным в течение 1 года в ряде других работ [13, 14]. В настоящем клиническом наблюдении через 1 год отмечен рецидив свища, но от операции на тот момент

пациент отказался. Необходимость хирургического лечения наружного кишечного свища при болезни Крона возникает в течение 15 месяцев у 54% больных [15]. Оптимальной тактикой было бы достижение ремиссии на фоне биологической терапии с последующим радикальным оперативным вмешательством [16, 17]. Однако пациент продолжил терапию инфликсимабом до момента, когда была зарегистрирована непереносимость препарата, и лишь тогда согласился на операцию.

Считается, что хирургические вмешательства на фоне введения инфликсимаба ухудшают результат лечения и увеличивают частоту послеоперационных осложнений [18]. Вместе с тем в последнее время публикуется все больше данных, не подтверждающих это положение [19, 20]. Таким образом, можно обойтись без длительного ожидания после использования инфликсимаба, чтобы выполнить оперативное пособие.

Эффективность инфликсимаба и адалимумаба для лечения болезни Крона при отсутствии антител к данным препаратам в целом не отличается, за исключением меньшей частоты госпитализации при свищевой форме заболевания у больных, получающих инфликсимаб [21]. В связи с этим возможно применение адалимумаба у тех пациентов, у которых отмечено снижение эффективности инфликсимаба.

## Заключение

Хирургам, особенно в учреждениях, оказывающих экстренную помощь, необходимо проявлять настороженность при наличии инфильтрата в правой подвздошной области, осуществлять комплексную дифференциальную диагностику и при любых сомнениях прибегать к консультациям профильных специалистов.

В случае обнаружения свищей тонкой и толстой кишки лечение следует проводить в условиях специализированных учреждений.

При выявлении свищевой формы болезни Крона надо помнить, что эффективность лечения при исключительно консервативном ведении, включая биологическую терапию, невысока. Применение последней позволяет уменьшить проявления заболевания и, вероятно, облегчить условия для проведения последующего хирургического лечения.

## Клинический диагноз

**Основное заболевание:** болезнь Крона с поражением тонкой и толстой кишки, свищевая форма, низкая активность. Формирование межкишечных и наружных свищей в области илеоцекального угла.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. *Louis E.* Epidemiology of the transition from early to late Crohn's disease. *Dig Dis* 2012;30(4):376-9.
2. *Shaffer V.O., Wexner S.D.* Surgical management of Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(1):13-27.
3. *Савельев В.С., Кириенко А.И.* Клиническая хирургия: Национальное руководство. В 3 т: т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Savelyev V.S., Kiriienko A.I.* Clinical surgery: National manuals. 3 volume set: vol. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009].
4. *AbdullGaffar B.* Granulomatous diseases and granulomas of the appendix. *Int J Surg Pathol* 2010;18(1):14-20.
5. *Tabry H., Farrands P.A.* Update on anal fistulae: surgical perspectives for the gastroenterologist. *Can J Gastroenterol* 2011;25(12):675-80.
6. *Weissshof R., Ungar B., Blatt A., Dahan A., Pressman S., Waterman M., Kopylov U., Ben-Horin S., Chowers Y.* Anti-infliximab antibodies with neutralizing capacity in patients with inflammatory bowel disease: Distinct clinical implications revealed by a novel assay. *Inflamm Bowel Dis* 2016.
7. *Ananthakrishnan A.N., Cagan A., Cai T., Gainer V.S., Shaw S.Y., Savova G., Churchill S., Karlson E.W., Kohane I., Liao K.P., Murphy S.N.* Comparative effectiveness of Infliximab and Adalimumab in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(4):880-5.
8. *Onali S., Calabrese E., Petruzzello C., Lolli E., Ascolani M., Ruffa A., Sica G., Rossi A., Chiamonte C., Pallone F., Biancone L.* Post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective study at 5 years. *Dig Liver Dis* 2016;48(5):489-94.
9. *Schwartz D.A., Loftus E.V., Jr., Tremaine W.J., Panaccione R., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875-80.
10. *West R.L., van der Woude C.J., Endtz H.P., Hansen B.E., Ouwendijk M., Boelens H.A., Kusters J.G., Kuipers E.J.* Perianal fistulas in Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: implications for antibiotic treatment? *Dig Dis Sci* 2005;50(7):1260-3.
11. *Tannoury J., Abboud B.* Treatment options of inflammatory appendiceal masses in adults. *World J Gastroenterol* 2013;19(25):3942-50.
12. *Bass J.A., Goldman J., Jackson M.A., Gasior A.C., Sharp S.W., Drews A.A., Saunders C.J., St Peter S.D.* Pediatric Crohn's disease presenting as appendicitis: differentiating features from typical appendicitis. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22(4):274-8.
13. *Sands B.E., Anderson F.H., Bernstein C.N., Chey W.Y., Feagan B.G., Fedorak R.N., Kamm M.A., Korzenik J.R., Lashner B.A., Onken J.E., Rachmilewitz D., Rutgeerts P., Wild G., Wolf D.C., Marsters P.A., Travers S.B., Blank M.A., van Deventer S.J.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876-85.
14. *Bor R., Farkas K., Balint A., Szucs M., Abraham S., Baradnay G., Wittmann T., Szepes Z., Nagy F., Molnar T.* Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease - clinical observations from a tertiary Eastern European center. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(2):182-7.
15. *Amiot A., Setakhr V., Seksik P., Allez M., Treton X., de Vos M., Laharie D., Colombel J.F., Abitbol V., Reimund J.M., Moreau J., Veyrac M., Flourie B., Cosnes J., Lemann M., Bouhnik Y.* Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1443-9.
16. *Gecce K., Khanna R., Stoker J., Jenkins J.T., Gabe S., Hahnloser D., D'Haens G.* Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1(3):206-13.
17. *Nielsen O.H., Rogler G., Hahnloser D., Thomsen O.O.* Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6(2):92-106.
18. *Hansen R.A., Gartlehner G., Powell G.E., Sandler R.S.* Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(6):729-35.
19. *Myrelid P., Marti-Gallostra M., Ashraf S., Sunde M.L., Tholin M., Oresland T., Lovegrove R.E., Tottrup A., Kjaer D.W., George B.D.* Complications in surgery for Crohn's disease after preoperative antitumour necrosis factor therapy. *Br J Surg* 2014;101(5):539-45.
20. *Rosenfeld G., Qian H., Bressler B.* The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013;7(11):868-77.
21. *Varma P., Paul E., Huang C., Headon B., Sparrow M.P.* A retrospective comparison of infliximab versus adalimumab as induction and maintenance therapy for Crohn disease. *Int Med J* 2016;46(7):798-804.

# Резолюция Экспертного совета по совершенствованию специализированной медицинской помощи больным с синдромом короткой кишки

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, С.Ф. Багненко<sup>2</sup>, А.В. Гришин<sup>3</sup>, М.А. Кучер<sup>2</sup>, В.М. Луфт<sup>4</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, Т.С. Попова<sup>3</sup>, А.А. Рык<sup>3</sup>, С.В. Свиридов<sup>5</sup>, Я. Собоски<sup>6</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, А.Е. Шестопапов<sup>7</sup>, О.С. Шифрин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>«Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup>«Российский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>Кафедра общей хирургии и клинического питания Медицинского университета Варшавы, г. Варшава, Польша

<sup>7</sup>ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Improvement of the specialized medical care at short bowel syndrome: resolution of the advisory council

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, S.F. Bagnenko<sup>2</sup>, A.V. Grishin<sup>3</sup>, M.A. Kucher<sup>2</sup>, V.M. Luft<sup>4</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, T.S. Popova<sup>3</sup>, A.A. Ryk<sup>3</sup>, S.V. Sviridov<sup>5</sup>, Ya. Soboski<sup>6</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, A.Ye. Shestopalov<sup>7</sup>, O.S. Shifrin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational institution «Saint-Petersburg state I.P. Pavlov medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup> Federal government-financed healthcare institution «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine», Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup> «Saint-Petersburg Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine», St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>5</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university», Moscow, the Russian Federation

<sup>6</sup> Department of General Surgery and Clinical. Nutrition. Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>7</sup> State educational government-financed institution of continuing professional education «Institute of postgraduate medical education», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-101-104

29 сентября 2016 г. в Москве под председательством академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению возможностей совершенствования специализированной медицинской помощи больным с синдромом короткой кишки (СКК).

Академик РАН В.Т. Ивашкин во вступительном слове подчеркнул важность обсуждаемой проблемы, обусловленную тяжестью течения заболевания, потребностью в частых повторных госпитализациях пациентов, необходимостью их длительной реабилитации, обязательной составляющей которой является поддерживающая нутритивно-метаболическая терапия, и социализации.

Поступила: 27.03.2017/Received: 27.03.2017

Принята: 22.04.2017/Accepted: 22.04.2017

В рамках проведенного заседания Экспертного совета были заслушаны доклады по основным вопросам, касающимся истории изучения, этиологии, патогенеза, диагностики СКК и оказания специализированной медицинской помощи больным с этим заболеванием.

Доклад **акад. РАН В.Т. Ивашкина и канд. мед. наук Е.А. Полуэктовой** был посвящен истории изучения компенсаторно-приспособительных процессов, происходящих в кишечнике после резекции тонкой кишки. Приоритет исследования в этой области принадлежит отечественному ученому — Камилджану Ахмеджановичу Зуфарову, который дал определение терминам «приспособление» и «компенсация», а также подробно описал типы приспособительных реакций клетки, направленных на восстановление и поддержание функций кишечника. Так, компенсация всасывательной функции оставшейся части тонкой кишки осуществляется благодаря увеличению среднего количества клеток на единицу длины ворсинки (на 22% по сравнению с группой контроля), уменьшению продолжительности клеточного цикла в эпителиальных клетках, интенсификации синтеза структурных белков.

Через 20–60 сут после оперативного вмешательства происходят также изменения в эпителиальных клетках толстой кишки: набухание митохондрий, гипертрофия комплекса Гольджи, увеличение количества рибосом.

Указанные выше процессы, регулируемые секрецией кишечных пептидов, приводят к значительному увеличению всасывательной поверхности в оставшихся сегментах кишечника и служат основой качественно нового состояния, обеспечивающего компенсацию функций кишечника.

В руководстве по гастроэнтерологии и гепатологии Sleisenger и Fordtran (2010), в главе, посвященной СКК, существенных разногласий с основными положениями теории К.А. Зуфарова не выявлено [1, 2].

**Проф. О.С. Шифрин** в своем докладе дал определение СКК как неспособности организма поддерживать водно-электролитный и нутритивный баланс при нормальном питании вследствие снижения всасывательной способности тонкой кишки ввиду ее органических поражений или функциональных расстройств. Кроме того, в сообщении приведены данные о наиболее частых причинах развития данного состояния: обширная резекция тонкой кишки при тяжелых травмах, осложненной болезнью Крона, мезентериальном тромбозе, опухолях. Проф. О.С. Шифрин подчеркнул также, что данные об истинной распространенности СКК в России отсутствуют.

В ходе выступления также был представлен клинический случай. В отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних

болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова на стационарном обследовании и лечении находилась пациентка с установленным диагнозом СКК, причиной развития которого стали повторные резекции тонкой кишки вследствие мезентериального тромбоза, перитонита и кишечной непроходимости. В связи с наличием тяжелой энтеральной недостаточности ей была проведена комплексная терапия, включавшая, помимо медикаментозного лечения (ингибиторы протонной помпы, ферменты, пробиотики), постоянную парентеральную нутритивную поддержку.

Известно, что проведение *парентерального питания* (ПП) сопряжено с существенным снижением качества жизни пациентов вследствие ограничения возможности передвижения, сексуальной жизни, профессиональной деятельности; кроме того, у больных, находящихся на постоянном ПП, высока вероятность развития таких осложнений, как синдром избыточного микробного роста, остеопороз, нарушение функции печени и почек, а также осложнений, связанных с установлением центрального венозного катетера (повреждение катетера, воздушная эмболия, тромбоемболия, ангиогенный сепсис).

В заключении проф. О.С. Шифрин отметил, что лечение больных с СКК — важная междисциплинарная клиническая проблема, для решения которой необходимо привлечь специалистов различного профиля, включая гастроэнтеролога, диетолога, психотерапевта и реабилитолога.

**Д-р мед. наук А.В. Гришин** в своем сообщении определил наиболее частые показания к трансплантации тонкой кишки:

- неэффективность энтерального и парентерального питания;
- развитие осложнений ПП: рецидивирующие тромбозы центральных вен, катетерный сепсис, прогрессирующая жировая дистрофия печени, дегидратация, электролитные расстройства, метаболические нарушения (холелитиаз, нефролитиаз).

Автор подчеркнул также, что продолжительность жизни пациента с СКК, находящегося на полном ПП, как правило, не более 3–5 лет, без ПП, при наличии соответствующих противопоказаний, всего несколько месяцев.

В настоящее время разработаны нетрансплантационные операции, выполняемые при СКК:

- создание кишечных клапанов и сфинктеров;
- антиперистальтическая кишечная вставка;
- интрамуральная косая миотомия;
- операция продольного кишечного удвоения;
- последовательная поперечная энтеропластика.

Однако нетрансплантационные методы хирургического лечения технически сложны и функционально малоэффективны: частично решая проблему замедления пассажа, они не в состоянии

увеличить площадь всасывания и существенно улучшить всасывание нутриентов.

Трансплантация же тонкой кишки до сих пор не вышла за рамки клинического эксперимента и пока доступна только крупным многопрофильным центрам федерального уровня.

**Проф. А.Е. Шестопалов** в своем докладе остановился на основных принципах осуществления длительного парентерального и/или энтерального питания пациентов с СКК в домашних условиях.

Докладчик подчеркнул, что перевод пациента на домашнее ПП позволяет улучшить качество жизни, сохранить почти нормальную социальную и профессиональную деятельность, обеспечить возможность нахождения в семье.

Однако в Российской Федерации осуществление ПП в домашних условиях связано с определенными трудностями. Прежде всего, отсутствуют законодательные акты, регламентирующие его проведение. Согласно существующей нормативно-правовой базе, домашнее ПП входит в раздел «медицинское оборудование длительного пользования», и не возмещает траты на приобретение питательных смесей и расходных материалов.

Кроме того, в ходе реализации домашнего ПП существуют сложности медицинского обеспечения. Первостепенная задача группы нутритивной поддержки, в которую должны входить врач-терапевт, диетолог, фармаколог, психиатр и социальный работник, — разработка воспроизводимого и простого алгоритма домашнего ПП, обучение пациента и его представителей основам ПП. Второй аспект заключается в том, что перевод на домашнее ПП возможен только после 90 дней наблюдения за больным при полном исключении возможности энтерального питания. Третий аспект — необходимость создания круглосуточной телефонной «горячей линии» связи со специалистом по вопросам нутритивной поддержки.

Таким образом, на сегодняшний день существует ряд социальных и медицинских ограничений, не позволяющих обеспечить длительное домашнее ПП пациентам с СКК в РФ.

Сообщение **проф. В.М. Луфта** было посвящено возможным перспективам лечения пациентов с СКК.

Одно из важнейших направлений реабилитации больных с СКК — активация структурно-функциональной адаптации оставшейся части кишечника, что позволяет компенсировать нарушенные процессы пищеварения и избежать ПП или минимизировать потребности в нем.

Существенную роль в процессе структурно-функциональной адаптации играет *глокагонноподобный пептид 2* (ГПП-2) — пептидный гормон «роста ЖКТ» из семейства секретина, который продуцируется L-клетками слизистой оболочки подвздошной и начального отдела толстой кишки в ответ на наличие химуса в их просвете.

ГПП-2 снижает перистальтику и секреторную функцию желудка, замедляет транзит содержимого по тонкой кишке, усиливает кровоток в брыжейке, увеличивает возможности регенерации эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, способствуя восстановлению ее барьерной функции.

Получен синтетический рекомбинантный аналог ГПП-2 — Тедуглютид (в 33-м положении аминокислота глицин заменена на аланин, что позволяет увеличить период полураспада молекулы с 7 мин до 3 ч).

У больных с СКК Тедуглютид стимулирует структурную адаптацию, улучшает всасывание жидкости и питательных веществ, уменьшает выраженность диареи или количество отделяемого по стулу. В докладе проф. В.М. Луфта приведены обобщенные результаты оценки эффективности Тедуглютида в 17 клинических исследованиях, проведенных в 27 медицинских центрах в 10 странах Европы и Северной Америки. В ходе этих исследований 595 пациентов получали Тедуглютид в среднем в течение 21,8 нед, при этом отмечены хороший клинический эффект и отсутствие выраженных побочных реакций.

**Заведующий кафедрой общей хирургии и клинического питания Медицинского университета Варшавы, руководитель польской сети центров помощи при кишечной недостаточности Jacek Sobocki** в своем докладе представил результаты клинических исследований, проведенных с целью оценки эффективности препарата Тедуглютид при лечении пациентов с СКК [Placebo-controlled study: STEPS (CL0600-20) Phase 3; Phase III extension study long-term efficacy results STEPS-2 (CL0600-021)].

В этих исследованиях были получены обнадеживающие результаты: у пациентов уменьшилась длительность ПП, у части больных исчезла необходимость в его проведении на фоне лечения Тедуглютидом; отмечена также хорошая переносимость препарата.

Члены Экспертного совета единогласно пришли к выводу об актуальности рассматриваемой проблемы, что обусловлено тяжестью течения СКК, ранней инвалидизацией больных, потребностью в частых повторных госпитализациях, необходимостью длительной реабилитации, обязательной составляющей которой является поддерживающая нутритивно-метаболическая терапия, и социализации.

Нутритивно-метаболическую терапию в виде энтерального и парентерального питания нужно проводить постоянно и не только в стационарных, но и в домашних условиях. Вследствие отсутствия должной организации энтерального и парентерального питания больных в домашних условиях (в настоящее время отсутствует необходимая государственная поддержка данного вида меди-

цинского пособия) возникает необходимость в их многократной и повторной госпитализации из-за нарастающих явлений питательной недостаточности и развивающихся на этом фоне осложнений (алиментарная дистрофия, инфекции, анемия и др.). Доступность хирургического реконструктивного пособия для пациентов данной группы и возможность трансплантации кишечника в РФ крайне ограничены.

Согласно данным европейских исследователей, распространенность СКК в среднем составляет 4 случая на 1 млн человек, при этом не менее 1/3 из числа этих пациентов нуждаются в длительном ПП по жизненным показаниям. Данные о распространении СКК в РФ отсутствуют. С учетом имеющейся в европейских странах статистики можно предположить, что число таких больных в РФ более 500, из них приблизительно 150 человек нуждаются в пожизненном домашнем ПП, которое практически отсутствует в РФ. Вместе с тем следует отметить, что длительное ПП может сопровождаться различными метаболическими нарушениями (стеатогепатит, остеопороз, цитопения, нефропатия и др.), а также инфекционными осложнениями в виде ангиогенного сепсиса.

Одно из важнейших направлений реабилитации больных с СКК — активация структурно-функциональной адаптации оставшейся части кишечника, что нередко позволяет компенсировать нарушенные процессы пищеварения и избежать ПП или минимизировать потребности в нем. В последние годы установлена важная роль в этом процессе ГПП-2, секретируемого слизистой оболочкой подвздошной и толстой кишки.

В 17 клинических исследованиях, проведенных в 27 медицинских центрах 10 стран Европы и Северной Америки, в которые вошли 595 больных с СКК, нуждавшихся в ПП и принимавших Тедуглютид в дозе 0,05 мг/кг в день в среднем в течение 21,8 нед, были получены обнадеживающие результаты [3, 4]. Потребность в ПП при его продолжительности 24 нед и более уменьшилась

по сравнению со средним значением на исходном уровне с 13,4 до 3,7 л/нед, среднее количество дней инфузии уменьшилось с 5,7 до 2,7, а у 15% пациентов потребность в ПП исчезла [5, 6].

## Резолюция Экспертного совета

СКК — междисциплинарная проблема, поэтому в лечении больных данной категории должны принимать участие различные специалисты (хирург, гастроэнтеролог, диетолог, психотерапевт, реабилитолог).

Многие вопросы, связанные с лечением, реабилитацией и маршрутизацией этих больных, не решены, в связи с чем необходимо дальнейшее проведение исследований.

Пациенты с СКК должны находиться под длительным наблюдением врачей, в процессе которого им будет оказана специализированная медицинская помощь и решен вопрос о необходимости длительного ПП и реконструктивных операций, в том числе пересадки кишечника.

Для улучшения качества медицинской помощи, оказываемой больным с СКК, целесообразно в 3–4 регионах РФ создать специализированные центры, в обязанности которых следует включить создание соответствующего регистра и алгоритма их маршрутизации.

Необходимо с междисциплинарных позиций разработать клинические рекомендации по диагностике СКК и лечению больных с этим заболеванием.

Следует признать новым и перспективным направлением в лечении больных с СКК, которым более 1 года проводят внутривенную инфузионную терапию, применение инкретиновой терапии с использованием ГПП-2 (Тедуглютид).

Необходимо создать рабочую группу для разработки конкретного плана мероприятий по оптимизации специализированной медицинской помощи больным с СКК.

Экспертный совет был проведен при поддержке компании Shire.  
Expert advisory council was held with support of the Shire company.

## Список литературы / References

1. *Зуфаров К.А.* Компенсаторно-приспособительные процессы в кишечнике М.: Медицина; 1974. 208 с. [*Zufarov K.A.* Intestinal compensatory and adaptive processes. M.: Medicine; 1974. 208 p.]
2. *Alan L. Buchman.* Short Bowel Syndrome. In: *Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt.* Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 10<sup>th</sup> ed.
3. *Jeppesen P.B.* et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54(9):1224-31.
4. *Jeppesen P.B.* et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011; 60(7):902-14.
5. *Iyer K.* et al. Long-Term Safety and Efficacy With Teduglutide Treatment in Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (SBS-IF): The STEPS-3 Study. *Nutr Chronic Dis* 2014; 33(Suppl. 1): S167-S168.
6. *Schwartz L.K.* et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7(2):e142.