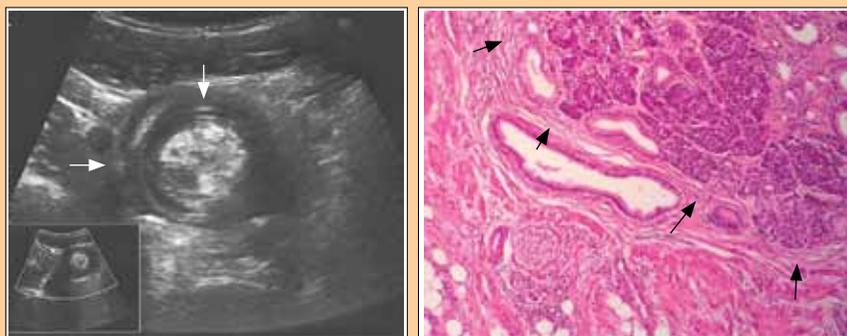




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Хроническая тонкокишечная непроходимость у пациента с инвагинацией дивертикула Меккеля с эктопированной в его стенку поджелудочной железой. Пояснения на С. 92–98

От редактора номера.....	4
<b>Лекции и обзоры</b>	
<hr/>	
<i>Ю.В. Евсютина, В.Т. Ивашкин, Э.З. Абгаджав</i> Роль дисфункции митохондрий и лизосом в патогенезе острого панкреатита .....	6
<b>Оригинальные исследования</b>	
<hr/>	
<i>Н.О. Щанова, Л.В. Прохорова</i> Возможности повышения эффективности эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки .....	11
<b>Гепатология</b>	
<hr/>	
<i>Ч.С. Павлов, Е.А. Кузнецова, М.Ч. Семенистая, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин</i> К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В .....	19
<i>В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, И.Н. Тихонов, Е.Н. Широкова, А.О. Буеверов, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова, В.В. Цуканов, С.Н. Маммаев, И.В. Маев, Л.К. Пальгова</i> Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации .....	24
<b>Новости колопроктологии</b>	
<hr/>	
<i>А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова</i> Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника .....	43
<i>Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, Е.В. Зенкина</i> Алгоритм использования иммунохимических копротестов в выявлении группы риска наличия колоректального рака и других клинически значимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.....	50
<i>А.Ю. Титов, М.В. Абрицова, Л.П. Орлова, О.Ю. Фоменко, Ю.Л. Трубачева, Д.А. Мтверлашвили</i> Сравнительная эффективность доплерографируемой дезартеризации с мукопексией и геморроидэктомии.....	58
<i>П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, Ю.Е. Киценко</i> Непосредственные и отдаленные результаты трехэтапного хирургического лечения язвенного колита с формированием J-образного илеорезервуара.....	64
<b>Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов</b>	
<hr/>	
<i>А.Ф. Шептулина, О.З. Охлобыстина, О.С. Шифрин</i> Синдром короткой кишки: особенности патогенеза, клиники, лечения .....	73
<b>Клинический разбор</b>	
<hr/>	
<i>Н.Д. Поцхверашвили, Н.И. Кокина, А.В. Степанов, Т.В. Антонова, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин</i> Пациентка 29 лет с интерстициальными изменениями в легких и диареей .....	79
<b>Обмен опытом</b>	
<hr/>	
<i>З.А. Лемешко, О.С. Шифрин, А.В. Королев, Т.Л. Лемина, И.А. Соколина, А.Е. Леонович, К.А. Лесько, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин</i> Трудности диагностики хронической тонкокишечной непроходимости у пациента с дивертикулом Меккеля и эктопированной в его стенку поджелудочной железой .....	92
<b>Школа клинициста</b>	
<hr/>	
Клинические задачи .....	99
<b>Информация</b>	
<hr/>	
<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин, О.П. Алексеева, Е.К. Баранская, К.В. Ивашкин, А.В. Калинин, Н.В. Корочанская, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, Е.Ю. Плотникова, Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков, О.А. Сторонова, А.В. Ткачев, О.С. Шифрин, Л.В. Тарасова, И.Б. Хлынов</i> Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника?» .....	101

Editorial .....	4
<b>The lectures and reviews</b>	
<i>Yu.V. Yevsyutina, V.T. Ivashkin., E.Z. Abgadzhava</i> Role of mitochondrial and lysosomal dysfunction in acute pancreatitis pathogenesis .....	6
<b>Original investigation</b>	
<i>N.O. Schanova, L.V. Prokhorova</i> Improvement of <i>Helicobacter pylori</i> eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcers .....	11
<b>Hepatology</b>	
<i>Ch.S. Pavlov, Ye.A. Kuznetsova, M.Ch. Semenistaya, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> The issue of clinical application of non-invasive evaluation of liver fibrosis at chronic hepatitis B.....	19
<i>V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, Tikhonov I.N., Ye.N. Shirokova, A.O. Buyeverov, O.M. Drapkina, Yu.O. Shulpekova, V.V. Tsukanov, S.N. Mammayev, I.V. Mayev, L.K. Palgova</i> Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association .....	24
<b>News of coloproctology</b>	
<i>A.A. Sheptulin, M. A. Vize-Khripunova</i> Comparative of relation of American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome management.....	43
<i>N.S. Sergeeva., N.V. Marshutina, Ye.V. Zenkina</i> Stool immunoassay for identification of colorectal cancer and other significant gastrointestinal diseases risk groups.....	50
<i>A.Yu. Titov, M.V. Abritsova, L.P. Orlova, O.Yu. Fomenko, Yu.L. Trubacheva, D. A. Mtvralashvili</i> Comparative efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy and hemorrhoidectomy .....	58
<i>P.V. Tsarkov, A.Yu. Kravchenko, I.A. Tulina, Yu.Ye. Kitsenko</i> The short-term and long-term results of three-stage surgical treatment of ulcerative colitis with formation of ileal J-pouch .....	64
<b>National college of gastroenterologists, hepatologists</b>	
<i>A.F. Sheptulina, O.Z. Okhlobystina, O.S. Shifrin</i> Short bowel syndrome: pathogenesis, clinical presentation and treatment .....	73
<b>Clinical analysis</b>	
<i>N.D. Potkhverashvili, N.I. Kokina, A.V. Stepanov, T.V. Antonova, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin</i> 29-year-old patient with interstitial pulmonary disease and diarrhea .....	79
<b>Exchang of experience</b>	
<i>Z.A. Lemeshko, O.S. Shifrin, A.V. Korolev, T.L. Lemina, I.A. Sokolina, A.Ye. Leonovich, K.A. Lesko, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin</i> Diagnostics of chronic small intestinal obstruction in patient with ectopic pancreas in the Meckel's diverticulum (case report). .....	92
<b>Tutorial for clinician</b>	
The clinical problem .....	99
<b>Information</b>	
<i>V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.A. Sheptulin, O.P. Alekseyeva, Ye.K. Baranskaya, K.V. Ivashkin, A.V. Kalinin, N.V. Korochanskaya, Yu.A. Kucheryavy, T.L. Lapina, E.Yu. Plotnikova, Ye.A. Poluektova, V.I. Simanenkova, O.A. Storonova, A.V. Tkachyov, O.S. Shifrin, L.V. Tarasova, I.B. Khlynov</i> The resolution of Advisory council «How to improve the treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome?».....	101

**Российский журнал  
Гастроэнтерологии,  
Гепатологии,  
Колопроктологии**

№ 2 • Том 26 • 2016

**Russian Journal of  
Gastroenterology,  
Hepatology,  
Coloproctology**

Volume 26 • No 2 • 2016

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

Official publication of the  
Russian gastroenterological  
Association

Издатель:  
ООО «Гастро»

Периодичность издания:  
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

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

Эл. почта:  
editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-  
ность рекламной информации  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии  
и редакционного совета журнала**

Главный редактор В.Т. Ивашкин	Москва	Editor-in-chief V.T. Ivashkin	Moscow
Исполнительный директор проекта Г.Г. Пискунов	Москва	Production Manager G.G. Piskunov	Moscow
Ответственный секретарь Т.Л. Лапина (Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)	Москва	Editorial Manager T.L. Lapina (E-mail: editorial@gastro-j.ru)	Moscow
Редакционная коллегия Е.К. Баранская Х.Е. Блюм А.О. Буеверов С.А. Булгаков О.М. Драпкина А.В. Калинин (зам. главного редактора) А.В. Кононов З.А. Лемешко А.Ф. Логинов И.В. Маев М.В. Маевская (зам. главного редактора) А.В. Охлобыстин Ч.С. Павлов (зам. главного редактора) Е.А. Полуэктова С.И. Рапопорт А.П. Серяков А.С. Трухманов (зам. главного редактора) П.В. Царьков А.А. Шептулин (зам. главного редактора) О.С. Шифрин	Москва Фрейбург Москва Москва Москва Москва Омск Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва Москва	Editorial board Ye.K. Baranskaya H.E. Blum A.O. Buyeverov S.A. Bulgakov O.M. Drapkina A.V. Kalinin (deputy editor-in-chief) A.V. Kononov Z.A. Lemeshko A.F. Loginov I.V. Maev M.V. Mayevskaya (deputy editor-in-chief) A.V. Okhlobystin Ch.S. Pavlov (deputy editor-in-chief) Ye.A. Poluektova S.I. Rapoport A.P. Seryakov A.S. Trukhmanov (deputy editor-in-chief) P.V. Tzar'kov A.A. Sheptulin (deputy editor-in-chief) O.S. Shifrin	Moscow Freiburg Moscow Moscow Moscow Moscow Omsk Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow Moscow
Редакционный совет С.А. Алексеев О.Я. Бабак Э.И. Белобородова Э.Г. Григорян Г.Ф. Коротько С.А. Курилович В.А. Максимов С.Н. Маммаев Ю.Х. Мараховский Г.А. Минасян О.Н. Минушкин И.А. Морозов Ю.Г. Мухина А.И. Пальцев В.Д. Пасечников С.Д. Подымова В.И. Симааненков А.С. Тertychny А.В. Ткачев Е.Д. Федоров И.Л. Халиф А.В. Шапошников	Хабаровск Харьков Томск Ереван Краснодар Новосибирск Москва Махачкала Минск Ереван Москва Москва Москва Новосибирск Ставрополь Москва Санкт-Петербург Москва Ростов-на-Дону Москва Москва Ростов-на-Дону	Editorial council S.A. Alexeyenko O.Ya. Babak Ye.I. Byeloborodova E.G. Grigoryan G.F. Korot'ko S.A. Kurilovich V.A. Maximov S.N. Mammayev Yu.Kh. Marakhovskiy G.A. Minasyan O.N. Minushkin I.A. Morozov Yu.G. Mukhina A.I. Pal'tsev V.D. Pasyechnikov S.D. Podymova V.I. Simanenkova A.S. Tertychny A.V. Tkachev Ye.D. Fedorov I.L. Khalif A.V. Shaposhnikov	Khabarovsk Kharkov Tomsk Yerevan Krasnodar Novosibirsk Moscow Machachkala Minsk Yerevan Moscow Moscow Moscow Novosibirsk Stavropol Moscow Saint-Petersburg Moscow Rostov-on-Don Moscow Moscow Rostov-on-Don

### Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер нашего журнала. Редколлегией и Главным редактором мне поручено выступить в роли редактора номера. Естественно, что, как любой гастроэнтеролог, я имею свои научные и клинические предпочтения и интересы. Однако при анализе материалов, включенных в этот номер, я постарался на них не фиксироваться, а взглянуть на содержание журнала «свежим взглядом» практикующего врача, клинического фармаколога и педагога. Мой краткий обзор не претендует на роль глубокого и систематизированного.



Скорее это некоторые впечатления от содержания и дизайна отдельных работ номера. Но прежде чем перейти к их фрагментарному рассмотрению, хотелось бы обратить внимание на оглавление номера. Как вы видите, редколлегия постаралась в структуре журнала гармонично сочетать научную, практическую и образовательную информационные составляющие.

Привлекает внимание открывающий номер аналитический обзор Ю.В. Евсютиной, В.Т. Ивашкина и Э.З. Абгаджавы «Роль дисфункции митохондрий и лизосом в патогенезе острого панкреатита». В связи с его чтением мне вспомнилось выражение австрийского физика девятнадцатого века Людвиг Больцмана, который сказал, что нет ничего более практичного, чем хорошая теория. Авторами обзора убедительно показано, что, наряду с такими, традиционно рассматриваемыми патогенетическими механизмами, как, например, внутриорганная активация протеаз, патогенетическую основу острого панкреатита составляет нарушение функции митохондрий и лизосом, приводящее к деэнергизации клеток поджелудочной железы и инициирующее процессы апоптоза и некроза. Клиническое значение этих процессов требует дальнейшего изучения, но вполне возможно, что мы стоим у истоков нового направления в терапии острых панкреатитов. Безусловно, этот аналитический обзор с интересом прочитают и хирурги, и гастроэнтерологи.

Значение образовательной составляющей номера для практикующих врачей трудно переоценить. В нем продолжается замечательная традиция журнала по публикации Клинических рекомендаций, принятых ведущими профессиональными объединениями страны (прежде всего Российской гастроэнтерологической ассоциацией). Методические рекомендации для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» были приняты Российским обществом по изучению печени в 2015 г. и опубликованы под редакцией В.Т. Ивашкина. С большим интересом ознакомившись с ними, хочу отметить, что коллективу авторов удалось совместить две трудно сочетаемые вещи — краткость и полноту изложения. Особенно это касается раздела, посвященного патогенетическим механизмам развития и течения неалкогольной жировой болезни печени. Несомненную ценность для практикующих врачей имеет раздел Рекомендаций, в котором анализируются диагностические возможности инвазивных и неинвазивных диагностических методов, а также представлены в табличном варианте схемы дифференциальной диагностики *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Столь же полно проанализированы современные методы лечения неалкогольной жировой болезни печени. При этом критично оцениваются плюсы и минусы различных лечебных подходов. Например, следует разделить с авторами сомнения относительно безопасности и эффективности глицазонов при НАСГ, и в Рекомендациях справедливо подчеркивается, что эта группа лекарственных средств не может рассматриваться в качестве препаратов первой линии терапии.

Еще одна работа, привлекающая мое внимание, это обзор А.А. Шептулина и М.А. Визе-Хрипуновой, посвященный сравнительной оценке американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК). Детальный сравнительный анализ серии рекомендаций по диагностике и лечению СРК, опубликованных в последние годы, особенно актуален в преддверии выхода в свет Римских критериев IV. Анализируя представленные в обзоре материалы, можно констатировать, что многие ключевые проблемы диагностики и лечения СРК решаются в США, Германии, Франции и России по-разному. В част-

ности, это касается важнейшего вопроса диагностики — достаточно ли для постановки диагноза СРК иметь клинические критерии и отсутствие «симптомов тревоги» или же всем больным требуется углубленная дифференциальная диагностика, включающая лабораторно инструментальные методы. Авторы обзора считают более корректным второй вариант. Теоретически соглашаясь с высказанным ими мнением, хочу отметить, что реализация последнего сопряжена с огромными материальными затратами и вряд ли возможна на сегодняшний день. Анализируя терапевтические подходы, используемые при СРК, авторы показывают сколь неоднозначна оценка эффективности ряда лекарственных препаратов в разных странах. В качестве примера можно привести разноречивые данные, касающиеся эффективности при СРК такой широко используемой в нашей стране группы лекарственных средств, как спазмолитики. Во многих случаях рекомендации основываются на экспертных оценках, что может свидетельствовать о нехватке высококачественных и особенно прямых сравнительных исследований.

Своеобразным дополнительным аргументом при обсуждении проблем дифференциальной диагностики СРК могут рассматриваться материалы, приводимые в статье Н.С. Сергеевой, Н.В. Маршутинной и Е.В. Зенкиной. Авторами осуществлен сравнительный анализ информативности иммунохимических копротестов в выявлении группы риска наличия колоректального рака. Представленные в работе данные убедительно свидетельствуют, что оптимальным для выявления групп риска является совместное изучение таких маркеров, как Hb и fTu M2-РК. Повышение уровня хотя бы одного маркера из пары может служить основанием для включения обследуемого в «группу риска» с последующим углубленным дообследованием пищеварительной системы. Возможно, что и при наличии клинических признаков СРК в группах риска целесообразным является использование «панели» маркеров колоректального рака и других органических заболеваний толстой кишки.

Значительный интерес как для колопроктологов-хирургов, так и для гастроэнтерологов представляет работа П.В. Царькова и соавт., в которой проанализированы непосредственные и отдаленные результаты трехэтапного хирургического лечения язвенного колита с формированием J-образного илеорезервуара у 22 пациентов с тяжелыми формами этого заболева-

ния. Дискуссии о соотношении терапевтических и хирургических подходов к лечению язвенного колита продолжают. Максимально возможное в каждом конкретном случае восстановление физиологических функций желудочно-кишечного тракта, вероятно, является общей целью клиницистов. Однако, как справедливо отмечают авторы, гастроэнтерологи стремятся передать пациента хирургам только на этапе осложнений, а хирурги хотели бы включаться в лечебный процесс уже на этапе диагностики тяжелого, тотального колита. Вероятно, требуется дальнейшее согласование позиций в этом отношении.

Хотя я и не являюсь колопроктологом или хирургом, мое внимание также привлекла работа А.Ю. Титова и соавт., посвященная сравнительной оценке эффективности доплерографируемой дезартеризации с мукопексией и геморроидэктомии. Прежде всего заслуживает весьма позитивной оценки прекрасно иллюстрированный текст статьи. Но наряду с этим «формальным» моментом хотелось бы отметить одну важную, методическую особенность указанного исследования. Оно носило характер сравнительного, проспективного, рандомизированного и включало 240 пациентов с геморроем 3–4 стадий. Мы можем с известным скепсисом относиться к неизбежности выводов, сделанных в рамках медицины, основанной на доказательствах. И, тем не менее, использование авторами работы вышеописанного дизайна, несомненно, делает их выводы более весомыми и значимыми.

Отдельно хотелось бы остановиться на весьма интересной статье Н.О. Щановой и Л.В. Прохоровой «Возможности повышения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки». Следует признать, что нарастание резистентности *H. pylori* к кларитромицину создает дополнительные проблемы для клиницистов. Авторы сравнили эффективность тройной терапии и последовательной терапии с включением в обе схемы препарата коллоидного висмута. По их наблюдениям, эффективность эрадикации *H. pylori* при применении последовательной схемы составила 95,8%, стандартной — 86,4%. Думаю, что на всех специалистов (и на меня в том числе) эти результаты производят большое впечатление.

Уважаемые коллеги, хочу надеяться что и вы прочтаете этот номер с таким же интересом и удовольствием, с каким читал его я.

Заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова профессор **В.И. Симаненков**

## Роль дисфункции митохондрий и лизосом в патогенезе острого панкреатита

Ю.В. Евсютина<sup>2</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1,2</sup>, Э.З. Абгаджав<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Республиканская больница г. Сухум

### Role of mitochondrial and lysosomal dysfunction in acute pancreatitis pathogenesis

Yu.V. Yevsyutina<sup>2</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1,2</sup>, E.Z. Abgadzava<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Sukhumi Republic hospital

**Цель обзора.** Представить данные о роли дисфункции митохондрий и лизосом в патогенезе острого панкреатита (ОП).

**Основные положения.** Основными патоморфологическими признаками ОП являются: гиперамилаземия, преждевременная интраацинарная активация пищеварительных ферментов, накопление крупных вакуолей в ацинарных клетках, активация провоспалительных медиаторов, гибель ацинарных клеток путем апоптоза и некроза. Дисфункция митохондрий, развивающаяся при остром панкреатите, сопровождается нарушением синтеза АТФ и инициацией процессов апоптоза и некроза. Дисфункция лизосом при ОП проявляется нарушением аутофагии, что приводит к вакуолизации ацинарных клеток и интраацинарному накоплению трипсина.

**Заключение.** В последнее время отмечаются рост заболеваемости острым панкреатитом и повышение смертности у пациентов с панкреонекрозом. Нарушение функции митохондрий и лизосом

**Aim of review.** To present data on the role of mitochondrial and lysosomal dysfunction in pathogenesis of acute pancreatitis (AP).

**Summary.** Hyperamylasemia, premature intralobular activation of digestive enzymes, accumulation of large vacuoles in acinar cells, activation of proinflammatory mediators, apoptosis and necrosis of acinar cells are the basic pathomorphological signs of AP. The mitochondrial dysfunction that develops at acute pancreatitis is followed by disorders of ATP synthesis and initiation of processes of apoptosis and necrosis. The lysosomal dysfunction at AP is manifested by autophagy disorders that leads to vacuolation of acinar cells and intralobular trypsin accumulation.

**Conclusion.** At the recent time there is noticeable growth in frequency of acute pancreatitis cases and increase of mortality in patients with pancreatic necrosis. Mitochondrial and lysosomal dysfunction acts as pathogenic basis for AP, leading to energy deprivation of pancreatic cells. Mitochondrial and lysosomal

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

Yevsyutina Yuliya V. — MD, research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. Sechenov First Moscow state medical university.

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

составляет патогенетическую основу ОП, приводя к деэнергизации клеток поджелудочной железы. Дисфункция митохондрий и лизосом инициирует при рассматриваемой патологии процессы апоптоза, некроза, активацию трипсиногена и вакуолизацию ацинарных клеток. Необходимо проведение новых исследований, целью которых будет разработка стратегий терапевтического воздействия на митохондрии и лизосомы.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, дисфункция органелл, митохондрия, лизосома, апоптоз, некроз, аутофагия.

Острый панкреатит (ОП) представляет собой воспалительное заболевание с высокой частотой летальных исходов. Заболеваемость в мире составляет в среднем от 5 до 80 случаев на 100 000 человек [1–3]. Самые высокие показатели отмечаются в США, Австралии и Финляндии — примерно 73,4 случая на 100 000 населения, тогда как в Германии только 17,5 случая на 1 000 000 человек [4, 5]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты данного заболевания, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологического исследования National Hospital Discharge Survey, согласно которому заболеваемость ОП в США выросла с 40 случаев на 100 000 населения в 1998 г. до 70 в 2002 г. [6].

Летальность среди пациентов с ОП находится в среднем в пределах 1,5–4,2%, а у больных с инфицированным панкреонекрозом возрастает до 30% [7]. При этом число смертельных исходов во многом зависит от тяжести процесса. Этот факт подтверждают результаты недавно опубликованного австралийского исследования, в котором летальность составила всего 0,08%, что, по словам авторов, объясняется ранней диагностикой тяжелого панкреатита и своевременной начатой интенсивной терапией [8].

Основными патоморфологическими признаками острого панкреатита являются: повышение уровня амилазы в крови (гиперамилаземия); преждевременная интраацинарная активация пищеварительных ферментов (превращение трипсиногена в трипсин); накопление крупных вакуолей в ацинарных клетках; активация провоспалительных медиаторов (например, через ядерный фактор карра-β), что приводит к инфильтрации воспалительными клетками поджелудочной железы и развитию системного воспалительного ответа; гибель ацинарных клеток путем апоптоза и некроза [9, 10].

В последние 15 лет усилия ученых, занимающихся изучением патогенеза ОП, были сфокусированы на исследовании сигнальных путей, вовлекаемых в данный патологический процесс. В основном речь шла о выяснении роли воспа-

dysfunction initiates processes of apoptosis, necrosis, activation of trypsinogen and vacuolation of acinar cells that this disease. Therefore new studies aimed for therapeutic impact on mitochondrions and lysosomes are required.

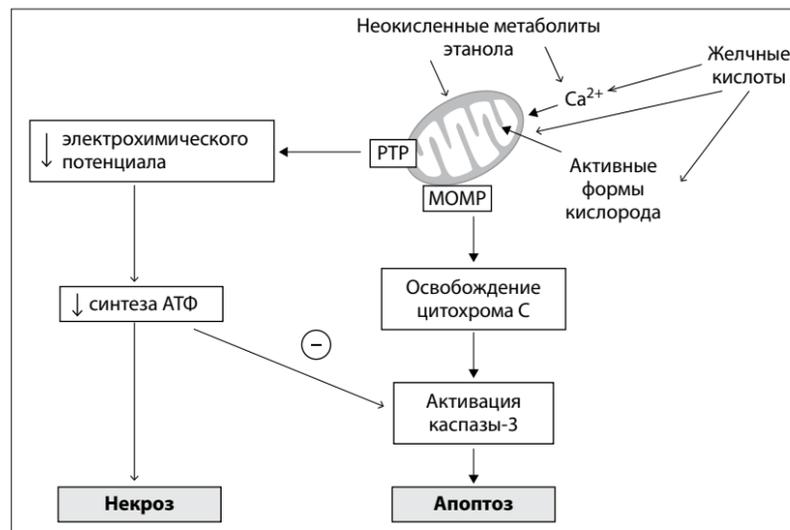
**Key words:** acute pancreatitis, dysfunction of organellas, mitochondrion, lysosome, apoptosis, necrosis, autophagy.

лительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, ядерного фактора карра-β, молекул адгезии, новых изоформ протеинкиназы C) и ответа на гибель клеток [9, 11]. При этом значение дисфункции органелл (митохондрий, лизосом) в патогенезе ОП долгое время оставалось недооцененным и мало изученным.

### Дисфункция митохондрий при остром панкреатите

Митохондрии (от греч. *mitos* — нить, *chondrion* — зернышко) — это уникальные двумембранные органеллы, которые занимают центральное место в регуляции жизни и гибели клеток. Одной из основных функций митохондрий является синтез молекул аденозинтрифосфата (АТФ), универсальной формы химической энергии в любой живой клетке, путем окислительного фосфорилирования. С другой стороны, изменение проницаемости мембран митохондрий представляет универсальный триггер процессов апоптоза и некроза и часто рассматривается как «точка невозврата» в каскаде событий, ведущих к гибели клеток [12].

Первым этапом окислительного фосфорилирования является перенос электронов по дыхательной цепи от NADH к кислороду, что сопровождается переносом протонов из матрикса митохондрий через внутреннюю мембрану в межмембранное пространство. Протоны, перенесенные из матрикса, не могут вернуться обратно, так как внутренняя мембрана непроницаема для них. Таким образом, создается протонный градиент, при котором концентрация протонов в межмембранном пространстве больше, а pH меньше, чем в матриксе. Помимо этого, каждый протон несет положительный заряд и вследствие этого появляется разность потенциалов по обе стороны мембраны: отрицательный заряд на внутренней стороне и положительный — на внешней. В совокупности электрический и концентрационный градиенты составляют электрохимический потенциал  $\Delta\mu\text{H}^+$  — источник энергии для синтеза АТФ [13].



Процессы апоптоза и некроза в митохондриях (адаптировано из I. Gukovsky и соавт. [15])

Некроз и апоптоз являются двумя основными путями гибели клеток. И очень важно понять, какие именно морфологические изменения происходят при этом. В апоптотических клетках реализуется следующая цепочка событий: уменьшение клетки в объеме → конденсация хроматина → фрагментация ядра и фрагментация клетки на апоптотические тельца → фагоцитоз апоптотических телец соседними клетками. При некрозе же отмечаются неорганизованное разрушение клеточных органелл и разрыв клеточной мембраны, что способствует высвобождению клеточного содержимого во внеклеточное пространство и сопровождается развитием воспалительной реакции [14, 15].

Ключевую роль в изменении проницаемости мембран митохондрий, выступающей триггером процессов апоптоза и некроза, играют цитохром С и митохондриальная деполяризация (см. рисунок). В первом случае происходит освобождение митохондриального белка цитохрома С в цитозоль, что стимулирует активацию специфических цистеиновых протеаз — каспаз, ответственных за апоптоз. Оказавшись в цитозоле, цитохром С вступает во взаимодействие с апоптосом-активирующим фактором 1 (АРАФ 1) и прокаспазой-9, что приводит к формированию мультибелкового комплекса (апоптосомы) и активации каспазы-9. Каспаза-9, в свою очередь, активирует эффекторные каспазы (например, каспазу-3), функционирующие как протеолитические каскады [15, 16]. Итогом работы эффекторных каспаз является разрушение белков, участвующих в поддержании гомеостаза и в репарации компонентов клетки, белков-регуляторов клеточного цикла, структурных белков и т. д. В основе же процесса некроза лежит деполяризация мембран митохондрий из-за потери электрохимического потенциала [15].

Центральную роль в инициации апоптоза и некроза занимает увеличение проницаемости мембран митохондрий. В этом процессе участвуют две различные системы: транспортная пора митохондрий (*permeability transition pore* — РТР) и комплекс проницаемости наружной мембраны митохондрий (*mitochondrial outer membrane permeability* — МОМР) [17].

Гибель ацинарных клеток является основным следствием воспаления в поджелудочной железе. При этом прогноз у больных ОП определяется числом некрозов [18]. Соответственно большое количество некротизированных клеток напрямую ассоциировано с плохим прогнозом у таких пациентов. К примеру, если некрозу подвергнуто 50% железы, то смертность достигает 20%.

Результаты проводимых экспериментальных исследований на животных коррелируют с реальной клинической картиной у больных. Так, в экспериментальных моделях на мышах ОП индуцируют введением высоких доз церулеина или L-аргинина либо диетой, бедной холином и богатой этионином, что сопровождается гибелью ацинарных клеток путем как апоптоза, так и некроза. Важно отметить, что при этом установлена прямая корреляция между тяжестью панкреатита и числом некрозов и обратная — между количеством апоптозов [19, 20].

Классическим объектом митохондриологии являются митохондрии клеток печени. Поэтому продолжительное время считалось, что митохондрии других органов обладают точно такими же характеристиками. Однако исследования на изолированных митохондриях поджелудочной железы продемонстрировали, что данные органеллы намного более чувствительны к  $Ca^{2+}$ , чем печеночные, и при минимальных изменениях концентрации ионов кальция происходит потеря электрохимического потенциала через открытие транспортной поры митохондрий [21].

Результаты ранее проведенных работ показывают, что нарушение гомеостаза кальция вследствие воздействия таких веществ, как желчные кислоты, неокисленные метаболиты этанола (этиловые эфиры жирных кислот), жирные кислоты, церулеин, играет главную роль в патогенезе ОП [15]. Так, неокисленные метаболиты этанола продуцируют  $Ca^{2+}$ -зависимые ингибиторы митохондрий, что сопровождается потерей электрохимического потенциала, прекращением синтеза NAD(P)H и АТФ [22, 23]. А избыточное количество сульфата-3 таурохолевой кислоты индуцирует длительное повышение уровня кальция в цито-

золе, что сопровождается увеличением захвата  $Ca^{2+}$  митохондриями и последующим нарушением синтеза АТФ [15]. Еще одним следствием перегрузки ионами кальция является открытие транспортной поры митохондрий, в результате чего вода может пенетрировать матрикс, приводя к разрыву внутренней мембраны и последующей гибели клеток [23].

### Дисфункция лизосом при остром панкреатите

Лизосомы являются основными пищеварительными органеллами эукариотических клеток. Их функция состоит как в элиминации устаревающих компонентов самой клетки (аутофагия), так и в утилизации материала, попадающего в клетку извне (эндоцитоз и фагоцитоз). Лизосомы содержат большое количество разнообразных гидролитических ферментов, таких как протеазы (например, катепсины), липазы, нуклеазы, глюкозидазы, фосфолипазы, фосфатазы, сульфатазы [24].

Аутофагия представляет многоступенчатый адаптивный процесс, влекущий за собой разрушение цитоплазматических органелл и долгоживущих белков [25, 26]. В начале процесса участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органеллы) окружается мембранным компартментом, похожим на цистерну эндоплазматической сети. В результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами. Такие двумембранные органеллы называются аутофагосомами. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутосомы, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом расщепляются. Процесс аутофагии контролируется специфическими генами АТГ (*autophagy-related gene*) [26, 27].

Накопление крупных вакуолей в ацинарных клетках — один из патоморфологических признаков ОП. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что указанные вакуоли имеют сходные характеристики с вакуолями, образующимися во время аутофагии (например, двойную мембрану и наличие белка LC3-II) [28, 29].

На настоящий момент рассматриваются два механизма нарушения аутофагии при панкреатите. Первый из них — это блокирование слияния лизосомы с аутофагосомой, что обычно происходит при лизосомальных заболеваниях. Вместе с тем наличие значительного числа вакуолей с частично разрушенным материалом в поджелудочной железе при остром панкреатите говорит против данной теории. Помимо этого наблюдаемое при ОП повышение уровня белка LC3-II в тканях железы возможно только в случае если аутолизосома (аутосома) сформирована.

Другой механизм нарушения процесса аутофагии заключается в подавлении активности лизосомальных гидролаз — катепсинов В и L.

Катепсин В ответственен за преобразование трипсиногена в трипсин, тогда как катепсин L — за деградацию трипсина и трипсиногена до аминокислот [29, 30]. При остром панкреатите заметно снижается ферментная активность обоих катепсинов в богатой лизосомами панкреатической субклеточной фракции и происходит накопление их незрелых форм. Именно поэтому в экспериментах на животных фармакологическое подавление катепсина В или L достаточно для вакуолизации ацинарных клеток [29].

Таким образом, вследствие нарушения процесса аутофагии при ОП происходит вакуолизация ацинарных клеток и интраацинарное накопление трипсина. Интересно отметить, что изменения, происходящие в поджелудочной железе при ОП, наблюдаются и при лизосомальных заболеваниях, причиной развития которых в большинстве случаев служат мутации гидролаз, что сопровождается их инактивацией. К таким характеристикам можно отнести блокирование аутофагии, накопление незрелых форм катепсинов, снижение активности деградации белков, вакуолизацию клеток и их гибель, а также воспалительный ответ организма [31].

Ранее выполненные исследования позволяют говорить о взаимосвязи между лизосомальной и митохондриальной дисфункциями. Так, R.J. Youle и D.P. Narendra показали, что деполаризация мембраны митохондрий является фактором, активирующим аутофагию, в частности митофагию (элиминацию митохондрий) [32]. В противовес этому нарушение аутофагии вследствие лизосомальной дисфункции при остром панкреатите приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий, что, в свою очередь, сопровождается нарушением синтеза АТФ, деэнергизацией клеток поджелудочной железы и их некрозом. В результате формируется «порочный круг», приводящий к персистирующему нарушению процесса аутофагии и деполаризации митохондрий.

### Заключение

В последнее время отмечаются рост заболеваемости острым панкреатитом и повышение смертности у пациентов с панкреонекрозом. Нарушение функции митохондрий и лизосом составляет патогенетическую основу ОП, приводя к деэнергизации клеток поджелудочной железы. Дисфункция митохондрий и лизосом инициирует при рассматриваемой патологии процессы апоптоза, некроза, активацию трипсиногена и вакуолизацию ацинарных клеток. Необходимо проведение новых исследований, целью которых будет разработка стратегий терапевтического воздействия на митохондрии и лизосомы.

## Список литературы

1. Peery A.E., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012; 143:1179-87.
2. Yadav D., Lowenfels A.B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas* 2006; 33:323-30.
3. Fagenholz P.J., Castillo C.F., Harris N.S., et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17:491-7.
4. Tenner S., Baillie J., de Witt J., Swaroop Vege Santhi. Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400-15.
5. Nesvaderani M., Esllick Guy D., Cox Michael R. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust* 2015; 202(8):420-3.
6. Singla A., Csikesz N.G., Simons J.P., Li Y.F., Ng S.C., Tseng J.F., et al. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998-2006. *HPB (Oxford)*. 2009; 11(5):391-7.
7. Banks P.A., Bollen T.L., Devrenis C., et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-11.
8. Jacob, A.O., Stewart P., Jacob O. Early surgical intervention in severe acute pancreatitis: Central Australian experience. *ANZ J Surg* 2014; 5:310-6.
9. Pandol S.J., Saluja A.K., Imrie C.W., Banks P.A. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132:1127-51.
10. Saluja A.K., Lerch M.M., Phillips P.A., Dudeja V. Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Annu Rev Physiol* 2007; 69:249-69.
11. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136:1134-44.
12. Ricchelli F., Sileikyte J., Bernardi P. Shedding light on the mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807:482-90.
13. Donaid Voet, Judith G. Voet. *Biochemistry*. 4<sup>th</sup> ed. 2011. John Wiley and Sons. IN
14. Galluzzi L., Maiuri M.C., Vitale I., Zischka H., Castedo M., Zitvogel L., Kroemer G. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ* 2007; 14:1237-43.
15. Gukovsky I., Pandol S.J., Gukovskaya A.S. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(10):2699-710.
16. Adams J.M., Cory S. Apoptosomes: engines for caspase activation. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14:715-20.
17. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev* 2007; 87:99-163.
18. Topanzian M., Gorelick F., Yamada T., Alpers D., Owyang C., Powell D. Acute pancreatitis. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 2026-60.
19. Gukovskaya A.S., Pandol S.J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology* 2004; 4:567-86.
20. Mareninova O.A., Sung K.F., Hong P., Lugea A., Pandol S.J., Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006; 281:3370-81.
21. Odinkova I.V., Sung K.F., Mareninova O.A., Hermann K., Evtodienko Y., Andreyev A., Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Mechanisms regulating cytochrome c release in pancreatic mitochondria. *Gut* 2009; 58:431-42.
22. Gukovskaya A.S., Gukovsky I. Which way to die: the regulation of acinar cell death in pancreatitis by mitochondria, calcium, and reactive oxygen species. *Gastroenterology* 2011; 140:1876-80.
23. Shalibueva N., Mareninova O.A., Pandol S.J., Gukovskaya A.S. Alcohol promotes pancreatic mitochondria depolarization by sensitizing the permeability transition pore to Ca<sup>2+</sup>. *Pancreas* 2010; 39:1347-57.
24. Luzio J.P., Pryor P.R., Bright N.A. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:622-32.
25. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132:27-42.
26. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451:1069-75.
27. Ковалева О.В., Шумова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клин онкогематол* 2014;7(2):103-13.
27. Kovalyova O.V., Shitova M.S., Zborovskaya I.B. Autophagy: cellular death or way of survival? *Klin onkogematol* 2014; 7(2):103-13.
28. Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Impaired autophagy underlies key pathological responses of acute pancreatitis. *Autophagy* 2010; 6:428-9.
29. Mareninova O.A., Hermann K., French S.W., O'Konski M.S., Pandol S.J., Webster P., Erickson A.H., Katunuma N., Gorelick F.S., Gukovsky I., Gukovskaya A.S. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2009; 119:3340-55.
30. Wartmann T., Mayerle J., Kahne T., Sahin-Toth M., Ruthenburger M., Matthias R., Kruse A., Reinheckel T., Peters C., Weiss F.U., Sandler M., Lippert H., Schulz H.U., Aghdassi A., Dummer A., Teller S., Halangk W., Lerch M.M. Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2010; 138:726-37.
31. Nixon R.A., Yang D.S., Lee J.H. Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age. *Autophagy* 2008; 4:590-9.
32. Youle R.J., Narendra D.P. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12:9-14.

## Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Н.О. Щанова<sup>1</sup>, Л.В. Прохорова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Медицинское объединение «Новая больница»», г. Екатеринбург

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург

### Improvement of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcers

N.O. Schanova<sup>1</sup>, L.V. Prokhorova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> LLC «Medical association "Novaya bolnitsa"», Yekaterinburg

<sup>2</sup> State educational state-funded institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg

**Цель исследования.** Оценить эффективность модифицированной последовательной схемы эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (с включением в схему препарата висмута трикалия дicitрата) при лечении пациентов с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), характеризующейся тяжелым и осложненным течением, в российской популяции.

**Материал и методы.** В исследование были включены 105 пациентов с ЯБЖ и ЯБ ДПК с тяжелым и осложненным течением. В основной группе использовали модифицированную последовательную схему эрадикации, в группе сравнения — стандартную тройную схему. Всем пациентам проводили количественное определение антител IgG, специфичных к *H. pylori*, в сыворотке крови и антигена *H. pylori* в кале, фиброгастроскопию с биопсией

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of the modified sequential therapy regimen of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication (with addition of bismuth tripotassium dicitrate) at treatment of peptic ulcer of the stomach (PUS) and duodenum (PUD) of severe and complicated course in the Russian population.

**Material and methods.** Original study included overall 105 patients with PUS and PUD with severe and complicated course of disease. The main group received modified sequential therapy regimen, the comparison group — standard triple mode. All patients underwent quantitative serological test for *H. pylori*-specific IgG antibodies, stool test for *H. pylori* antigen, fibrogastroscopy with stomach mucosa (SM) biopsy and rapid urease test, microscopic examination of SM biopsy specimens, polymerase chain reaction for *H. pylori* DNA in SM biopsy specimens.

Щанова Наталья Олеговна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ООО «Медицинское объединение «Новая больница»». Контактная информация: ashchanov@gmail.com; 620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Schanova Natalya O — doctor gastroenterologist, gastroenterology department, LLC «Medical association "Novaya bolnitsa"». Contact information: ashchanov@gmail.com; 620109, Yekaterinburg, Zavodskaya str., 29

Прохорова Людмила Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, руководитель гастроэнтерологической службы ООО «Медицинское объединение «Новая больница»». Контактная информация: prokhorova-lv@yandex.ru; 620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Prokhorova Lyudmila V — MD, lecturer, Chair of polyclinic therapy, ultrasound and functional diagnostics, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, head of gastroenterological unit LLC «Medical association "Novaya bolnitsa"». Contact information: prokhorova-lv@yandex.ru; 620109, Yekaterinburg, Zavodskaya str., 29

слизистой оболочки желудка (СОЖ) и проведением быстрого уреазного теста, микроскопическое исследование биоптатов СОЖ, выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании модифицированной последовательной схемы составила 95,8%, стандартной, также с добавлением висмута трикалия дицитрата, — 86,4%. После эрадикации *H. pylori* отмечено снижение активности гастрита при менее выраженном снижении мононуклеарной воспалительной инфильтрации, однако тенденция к редукции этих процессов была более выраженной у пациентов, при лечении которых использовали модифицированную последовательную схему эрадикации.

**Выводы.** В связи с ростом резистентности *H. pylori* к антибиотикам с целью повышения уровня эрадикации, предотвращения роста резистентности к макролидам необходимо накопление российских данных о применении и эффективности последовательной схемы эрадикации, которая и была предложена как средство для преодоления резистентности к кларитромицину. Применение последовательной схемы эрадикации *H. pylori*, в которую включали висмута трикалия дицитрат, при лечении пациентов с тяжелыми и осложненными формами язвенной болезни гастродуоденальной зоны продемонстрировало ее преимущество перед стандартной тройной терапией. Результаты проведенного исследования дают основание рекомендовать применение последовательной схемы в России.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, эрадикация, модифицированная последовательная терапия, висмута трикалия дицитрат.

## Введение

Стремительное накопление теоретических знаний об инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), к сожалению, сопровождается заметным отставанием их внедрения в повседневную врачебную практику, что нередко приводит к ошибкам в диагностике и выборе тактики лечения инфекции *H. pylori*.

Язвенная болезнь (ЯБ) манифестирует не только болями в эпигастриальной области и клиническими проявлениями обострения в рамках терапевтического заболевания: повсеместно отмечается увеличение количества случаев осложненного течения заболевания в виде желудочно-кишечных кровотечений, что может быть обусловлено недостаточной эффективностью противоязвенной терапии, а также формированием дополнительных факторов риска (широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов, появление значительного контингента пациентов старших возрастных групп, систематически принимающих антиагрегантные препараты, накопление коморбидности).

**Results.** Efficacy of *H. pylori* eradication at modified sequential therapy was 95,8%, at standard, also combined with bismuthate tripotassium dicitrate, — 86,4%. After successful *H. pylori* eradication decrease of inflammatory activity of the stomach mucosa at less prominent decrease of mononuclear infiltration was noted, however the tendency for reduction of these features was more significant in patients at modified sequential regimen.

**Conclusions.** Growth of *H. pylori* antibiotic resistance requires accumulation of the Russian data on efficacy of sequential therapy to increase eradication rate and prevent growth of macrolide resistance. Sequential therapy was proposed as a way to overcome resistance to clarithromycin. Sequential eradication therapy with inclusion of bismuth tripotassium dicitrate has shown advantage over standard triple therapy at severe and complicated forms of gastroduodenal peptic ulcers. Results of original study allow to recommend sequential eradication therapy in Russia.

**Key words:** peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication, modified sequential therapy, bismuth tripotassium dicitrate.

В мире не наблюдается тенденции к выраженному повышению частоты выявления неосложненных форм ЯБ желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), но при этом отмечается увеличение количества случаев возникновения язвенных кровотечений: согласно материалам хирургических стационаров г. Екатеринбург, в 2012 г. было зафиксировано 524 случая (из них со смертельным исходом 22), в 2013 г. — 565 (из них со смертельным исходом 24), в 2014 г. — 462 (из них со смертельным исходом 22).

Согласно рекомендациям IV Маастрихтского соглашения и Российской гастроэнтерологической ассоциации, в качестве стартового лечения инфекции *H. pylori* во всем мире принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии. В последние годы появилось много работ, в которых отмечают неудовлетворенность результатами антихеликобактерного лечения с использованием стандартных схем и необходимость поиска альтернативных схем терапии. Некоторые авторы, к сожалению, проявляют негативное отношение к стандартной тройной терапии [1].

В литературе широко обсуждается вопрос о росте резистентности *H. pylori* к компонентам схем эрадикационной терапии, в частности к кларитромицину (в некоторых странах Европы — более 20%, в России — менее 15%). В регионах с уровнем резистентности к кларитромицину менее 15–20% в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендуют схемы, включающие кларитромицин. В нашей стране исследования по оценке антибиотикорезистентности *H. pylori* немногочисленны [1].

Эффективность тройной и четырехкомпонентной схем приблизительно одинакова — 85 и 87% соответственно. Недостатком квадротерапии служит сложный для пациентов режим приема препаратов — 4 раза в день [2–4].

Необходимо использовать все доступные средства для повышения эффективности эрадикации и предотвращения развития резистентности: увеличение продолжительности терапии до 10–14 дней, увеличение дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в 2 раза, включение в схему терапии висмута трикалия дицитрата, использование оригинальных препаратов, повышение приверженности пациентов лечению, накопление данных о применении в России альтернативных схем эрадикации, в частности последовательного режима, разработанного в Италии.

Курс последовательной терапии составляет 10 сут: на первом этапе (5 дней) назначают ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с амоксициллином (2000 мг/сут), на втором этапе (следующие 5 дней) продолжают лечение ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином (1000 мг/сут) и тинидазолом (1000 мг/сут) либо метронидазолом (1500 мг/сут) [1].

Последовательная терапия демонстрирует в мире достаточно высокую эффективность, которая мало зависит от резистентности микроорганизма к кларитромицину. В ряде клинических исследований, проведенных в Италии и Испании, в каждое из которых входили более 100 пациентов, получены прекрасные результаты: при хорошей переносимости терапии уровень эрадикации составил 91–95%. Эти исследования проводили в странах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину [2, 5–11]. Последовательная схема — многообещающий вариант лечения, однако в России необходимо проведение собственных сравнительных исследований, которые позволят уточнить место этой схемы в ряду других схем. С целью предотвращения роста резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу данная схема может быть дополнена висмута трикалия дицитратом [12].

**Цель настоящего исследования** — изучить эффективность модифицированной последователь-

ной схемы эрадикации *H. pylori* (с включением в схему препарата висмута трикалия дицитрата) у пациентов с тяжелым и осложненным течением ЯБЖ и ЯБ ДПК в российской популяции.

## Материал и методы исследования

Выполнено проспективное рандомизированное исследование, в котором проведена сравнительная оценка эффективности 10-дневного режима стандартной тройной терапии и 10-дневного режима модифицированной последовательной терапии.

**Клиническая характеристика исследуемых групп.** В исследование включены 105 пациентов с ЯБЖ и ЯБ ДПК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, с тяжелым и осложненным течением: 45 (42,9%) пациентов с крупными и гигантскими (2,5–3 см) множественными язвами; 33 (31,4%) пациента с язвами, осложненными желудочно-кишечными кровотечениями в ближайшем (2–3 нед) анамнезе, консервативным гемостазом; 7 (7,1%) пациентов с язвами, осложненными перфорациями; 6 (5,7%) пациентов с язвами, осложненными стенозом пилородуоденальной зоны; 14 (12,9%) пациентов с длительно не рубцующимися, часто рецидивирующими язвами. Эрадикационную терапию инфекции *H. pylori* проводили с использованием двух вариантов схем лечения в двух группах больных. Из общего числа включенных в исследование пациентов методом случайных чисел сформировали две группы, сопоставимые по полу и возрасту, продолжительности и тяжести течения болезни.

В основной группе (75 пациентов) применяли модифицированную последовательную схему эрадикации в течение 10 дней: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день; первые 5 дней — амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, следующие 5 дней — кларитромицин 500 мг 2 раза в день и метронидазол 500 мг 3 раза в день.

В группе сравнения (30 пациентов) использована стандартная тройная схема эрадикации в течение 10 дней, усиленная препаратом висмута: пантопразол 40 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день.

После завершения эрадикационной терапии больные продолжали курс лечения ИПП в дозе 40 мг 2 раза в день в сочетании с приемом висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 раза в день в течение 3 нед, далее — терапию ИПП в поддерживающей дозе (40 мг/сут) еще в течение 4 нед.

Все пациенты в связи с различными обстоятельствами ранее не получали эрадикационную терапию, эпизодически несистемно принимали антисекреторные и антацидные препараты.

Лечение по протоколу завершили 105 пациентов, полнота отслеживания результатов составила 100%.

**Методы исследования.** Проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования, а также количественное определение антител IgG, специфичных для *H. pylori*, в сыворотке крови (твердофазный хемилюминесцентный иммунометрический анализ с ферментной меткой на анализаторе «IMMULITE2000», фирма «SIEMENS», Германия), определение антигена *H. pylori* в кале иммунологическим методом (SD BIOLINE — одностадийный иммунохроматографический тест, Германия), выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени и определение факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2 (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), фиброгастродуоденоскопия (аппарат «Olympus Q150», Япония) с множественной биопсией СОЖ и выполнением быстрого уреазного теста — БУТ (тест-система «ХЕЛПИЛ», г. Санкт-Петербург) трехкратно с учетом тяжести течения ЯБ (диагностическая и контрольные — на 14-е сутки и через 4 нед после завершения терапии ИПП), микроскопическое исследование биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска общепринятым методом по Романовскому–Гимзе и азур-эозином): выраженность гастрита оценивали с использованием визуально-аналоговой шкалы в соответствии с гистологическим разделом Хьюстонского пересмотра Сиднейской классификации хронического гастрита в модификации Л. И. Аруина и соавт. — определение степени выраженности хронического воспаления, активности гастритического процесса, атрофии желез [13].

Контроль эрадикации осуществляли через 4 нед после завершения терапии ИПП с использованием следующих методик: световой микроскопии биоптатов СОЖ, БУТ, определения антигена *H. pylori* в кале посредством иммуноферментного анализа, выявления ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ «IBM® SPSS® Statistics v. 20».

Проведение данного исследования утверждено этическим комитетом при ООО «Медицинское объединение «Новая больница» (протокол № 80 от 29 ноября 2012 г.).

### Результаты исследования и их обсуждение

Основную группу составили 50 (66,7%) мужчин и 25 (33,3%) женщин, группу сравнения — 16

(54,5%) мужчин и 14 (45,5%) женщин ( $p>0,05$ ). Средний возраст пациентов в основной группе 53,3 (16–78) года, в группе сравнения 53,1 (23–67) года ( $p>0,05$ ). Социальный статус пациентов обеих групп не имел принципиальных различий ( $p>0,05$ ).

ЯБЖ диагностирована у 22 (29,2%) больных основной группы и 12 (40,9%) пациентов группы сравнения, ЯБ ДПК — у 45 (60,3%) и 15 (50,0%) соответственно, ЯБЖ и ЯБ ДПК — у 8 (10,4%) и 3 (9,1%) пациентов ( $p>0,05$ ). Продолжительность заболевания пациентов в основной группе  $3,4\pm 0,3$  года, в группе сравнения  $3,3\pm 0,5$  года ( $p>0,05$ ).

Боли в подложечной области наблюдались у 69 (91,7%) пациентов основной группы и 26 (87,7%) пациентов группы сравнения ( $p>0,05$ ). Частота и характер осложнений ЯБ у пациентов обеих групп не имели значимых различий.

Антитела IgG, специфичные для *H. pylori*, в сыворотке крови выявлены у 71 (94,7%) пациента основной группы и 28 (93,1%) пациентов группы сравнения.

Показатели БУТ, выполненного всем пациентам в сравниваемых группах, не имели достоверных различий ( $p>0,05$ ). Выявленность БУТ 2–4-й степени констатирована у 79,1% пациентов основной группы и 76,2% больных группы сравнения.

Подтверждением наличия инфекции служило выявление ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ с помощью ПЦР с детекцией в режиме реального времени с определением факторов патогенности *H. pylori* — CagA и VacA s1/s2 (табл. 1). У всех пациентов обеих групп обнаружена ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ.

Показатели в сравниваемых группах не имели достоверных различий ( $p>0,05$ ).

Представленные данные убедительно свидетельствуют о преимущественной локализации инфекта в СО антрального отдела почти у 100% пациентов, в то же время обнаружение антигенов патогенности в СО тела желудка может быть расценено как признак длительного существования инфекции с развитием «феномена пилоркардинальной экспансии» инфекции *H. pylori* и вызванного ею гастритического процесса.

Диспептические проявления стойко регрессировали к 5-м суткам лечения у всех пациентов обеих групп.

Рубцевание язвенных дефектов на 14-е сутки достигнуто у всех пациентов обеих групп. Одна пациентка с ЯБЖ, осложненной декомпенсированным пилоростенозом, из основной группы после рубцевания язвенного дефекта в плановом порядке была направлена на хирургическое лечение.

Эффективность эрадикации *H. pylori* при применении последовательной схемы составила 95,8%, стандартной — 86,4%.

Таблица 1  
Результаты исследования факторов патогенности *H. pylori* CagA и VacA s1/s2

Фактор патогенности	Число пациентов, абс. число (%)	
	в основной группе (n=75)	в группе сравнения (n=30)
CagA в биоптатах СОЖ:		
антральный отдел	73 (97,3)	28 (95,9)
тело желудка	61 (81,3)	22 (72,7)
VacA s1 в биоптатах СОЖ:		
антральный отдел	74 (98,2)	29 (97,5)
тело желудка	58 (77,1)	22 (72,7)
VacA s2 в биоптатах СОЖ:		
антральный отдел	36 (48,0)	12 (40,0)
тело желудка	24 (32,0)	11 (35,1)

Различий в частоте возникновения неблагоприятных событий и комплайенса при применении обеих схем не выявлено.

Результаты микроскопического исследования биоптатов СОЖ из стандартных зон и краев язвенных дефектов (световая микроскопия, окраска общепринятым методом по Романовскому–Гимзе и азур-эозином) представлены в табл. 2.

Гистологические характеристики гастритического процесса у больных в исследуемых группах на момент начала медикаментозного лечения не имели достоверных различий ( $p>0,05$ ). После лечения выявлены достоверные различия в гистологических показателях — выраженности воспаления, активности гастрита, плотности обсеменения *H. pylori* СО тела и антрального отдела желудка — у пациентов основной группы и группы сравнения ( $p<0,05$ ).

В случае использования модифицированной последовательной схемы эрадикации *H. pylori* инфект из СО тела желудка был удален у всех больных, из СО антрального отдела — у 95,8%, что превышает аналогичные показатели в группе пациентов, леченных с применением тройной схемы эрадикации. Сохранение контаминации СО антрального отдела минимальной и умеренной степени констатировано у 4,2% пациентов основной группы и 13,6% пациентов группы сравнения. В СО фундального отдела желудка у пациентов основной группы инфект отсутствовал, в группе сравнения контаминация минимальной и умеренной степени отмечена у 9,1% больных.

У пациентов изучаемых групп выявлена следующая динамика активности гастритического процесса: в основной группе через 8 нед после эрадикации активность гастрита отсутствовала в СО тела желудка у 68,8% пациентов, в СО антрального отдела у 18,8%, аналогичные показатели у пациентов группы сравнения составили 31,8 и 4,5% соответственно.

Получены данные, свидетельствующие о возможном влиянии некоторых факторов вирулентности *H. pylori* на их чувствительность к антибактериальным препаратам. Доказано, что CagA-позитивные штаммы более восприимчивы к антибиотикам по сравнению с CagA-негативными. Наличие аллеля VacA s1m1 также увеличивает чувствительность *H. pylori* к антибактериальным препаратам по сравнению с таковой при наличии аллеля VacA s2m2, что может быть связано с более активным делением VacA s1m1-позитивных штаммов бактерий [14].

Преимущество последовательной схемы эрадикации *H. pylori* заключается в том, что прием амоксициллина, предшествующий приему кларитромицина, способствует преодолению резистентности к последнему, вследствие чего снижается степень бактериальной колонизации СОЖ и, вероятно, нарушается синтез клеточной стенки *H. pylori*, предупреждая появление в ней мембранных каналов, по которым может происходить активное выведение кларитромицина из микробной клетки [2]. Известно также, что последовательный прием препаратов способствует повышению приверженности пациентов к лечению [1].

Одним из условий выполнения настоящего исследования являлось обеспечение максимально высокой приверженности пациентов к лечению. Все больные принимали препараты в условиях стационара, под контролем врача. В процессе проведения терапии внимание пациентов неоднократно обращали на необходимость соблюдения рекомендованных схем лечения. Практически все курящие пациенты в период проведения терапии воздерживались от курения.

D.Y. Graham и соавт. [14] продемонстрировали, что у больных с хорошей комплаентностью отмечается более высокая эффективность эрадикационной терапии (96%), чем у лиц с низкой приверженностью к терапии (69%). Одна из основных причин снижения комплаентности — возникнове-

Таблица 2

Выраженность гастритических изменений СОЖ у больных ЯБЖ и ЯБ ДПК до и после проведения эрадикационной терапии с использованием изучаемых схем лечения

Гистологический показатель, степень выраженности		Число пациентов, абс. (%)			
		в основной группе (n=75)		в группе сравнения (n=30)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Воспаление в СОЖ:					
антральный отдел	0		2 (2,1)		0 (0)
	1	0 (0)	25 (33,3)	1 (2,1)	12 (40,9)
	2	41 (54,2)	46 (62,5)	16 (54,5)	17 (54,6)
	3	34 (45,8)	2 (2,1)	13 (43,4)	1 (4,5)
тело желудка	0		23 (31,3)		0 (0)
	1	11 (14,6)	33 (43,8)	6 (20,5)	19 (63,6)
	2	41 (54,2)	17 (22,9)	16 (54,9)	11 (36,4)
	3	23 (31,3)	2 (2,1)	8 (24,6)	0 (0)
Активность в СОЖ:					
антральный отдел	0		14 (18,8)		1 (4,5)
	1	16 (20,8)	37 (50,0)	9 (30,0)	20 (68,2)
	2	42 (56,3)	24 (31,2)	15 (48,5)	9 (27,3)
	3	17 (22,9)	0 (0)	6 (21,5)	0 (0)
тело желудка	0		52 (68,8)		9 (31,8)
	1	13 (17,5)	17 (22,9)	6 (19,1)	18 (59,1)
	2	39 (52,1)	6 (8,3)	16 (51,8)	3 (9,1)
	3	23 (30,4)	0 (0)	8 (29,1)	0 (0)
Плотность обсеменения <i>H. pylori</i> СОЖ:					
антральный отдел	0	0 (0)	71 (95,8)	0 (0)	26 (86,4)
	1	53 (70,9)	2 (2,1)	23 (77,4)	3 (9,1)
	2	17 (22,8)	2 (2,1)	5 (18,1)	1 (4,5)
	3	3 (4,2)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)
	4	2 (2,1)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
тело желудка	0	15 (20,0)	75 (100,0)	7 (21,7)	28 (90,9)
	1	17 (22,9)	0 (0)	8 (27,3)	1 (4,6)
	2	29 (38,3)	0 (0)	12 (40,3)	1 (4,5)
	3	14 (18,8)	0 (0)	3 (10,7)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ние побочных эффектов на фоне лечения. У пациентов изучаемых групп выраженных побочных эффектов, в связи с появлением которых потребовалось бы отменить терапию, не выявлено.

В исследовании были использованы оригинальные препараты. Применение генериков антибактериальных препаратов в схемах эрадикационной терапии может привести к снижению эффективности лечения и повышению частоты возникновения побочных эффектов, что может отразиться на приверженности к терапии [14].

Обе схемы эрадикации были модифицированы посредством добавления висмута трикалия дицитрата как дополнительного фактора преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу [12].

Результаты настоящего исследования сопоставимы с результатами исследований, проведенных в различных регионах мира. В исследовании по изучению последовательной схемы, проведенном в Санкт-Петербурге в 2011 г., эффективность эрадикации составила 88% среди пациентов, включенных в исследование, и 91% в группе пациентов, закончивших исследование [15].

Мультицентровое исследование с целью сравнительной оценки эффективности 10-дневной терапии с использованием последовательной схемы эрадикации и 14-дневной стандартной тройной терапии было проведено в странах Латинской Америки в 2012 г. Результаты эрадикации — 82,2 и 76,5% соответственно. Это было самым большим исследованием, в котором не выявлены преимуще-

ства последовательной схемы эрадикации по сравнению с тройной терапией. В других исследованиях, проведенных в различных странах, получены более высокие результаты: в Израиле — 95,8% по протоколу, в Тайване — 95,1%, в Корее — 92,6% по сравнению с 85% при применении стандартной терапии. В Италии эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы как терапии первой линии составила 92,5% по сравнению с 73,7% при проведении стандартной тройной терапии, как терапии второй линии — 95%. В другом итальянском исследовании уровень эрадикации был равен 90,9%. В Индии при использовании последовательной схемы при лечении пациентов после перфорации язвы ДПК эффективность эрадикации составила 87,03% по сравнению с 81,25% при проведении тройной стандартной терапии [16].

В мультицентровом исследовании, проведенном в Тайване в 2013 г., показано превосходство 10- и 14-дневной терапии с использованием последовательной схемы над стандартной терапией — 90,7; 87 и 82,3% соответственно. Эффективность эрадикации при применении последовательной схемы в исследовании, выполненном в Италии, составила 92,5%, в Марокко — 84,5%. Кроме того, результаты двух систематических обзоров, посвященных последовательной схеме эрадикации, подтвердили ее преимущество по сравнению со стандартной тройной терапией [17].

По данным исследований, опубликованных в Сборнике материалов 21-й Европейской гастроэнтерологической недели (Берлин, 2013), последовательная схема эрадикации в 10-дневном режиме по эффективности сравнима с 14-дневной тройной терапией — 87–91% (Тайвань) [18], уровень эрадикации при применении последовательной схемы в Италии в пределах 95% [19], в Греции выше 90% [20].

В 2014 г. в мире было проведено пять рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки эффективности стандартной терапии и последовательной схемы эрадикации. Неоспоримым преимуществом последовательной схемы эрадикации остается принцип индукции как средства преодоления резистентности к кларитромицину, однако китайские исследователи доказали, что это преимущество может быть сведено на нет при наличии двойной резистентности — к кларитромицину и метронидазолу (эффективность эрадикации в этом случае составила не более 55%). У пациентов же, инфицированных только кларитромицинрезистентными штамма-

ми бактерий, эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы равнялась 88,8%, тройной стандартной терапии — 43,7%. В Марокко два рандомизированных исследования также показали превосходство последовательной схемы, при использовании которой эффективность эрадикации составила 82,8% по сравнению с 65,9% для стандартной терапии в одном исследовании, 94,2% по сравнению с 70% для метронидазолсодержащей тройной схемы и 78% для кларитромицинсодержащей тройной схемы в другом. По данным индийских ученых, эффективность эрадикации при применении последовательной схемы 88,2%, стандартной — 79,1% [21].

## Выводы

Показатели резистентности *H. pylori* к антибиотикам различны в разных регионах мира. Выбор схем лечения напрямую зависит от уровня резистентности. В России стандартная тройная терапия остается терапией первой линии, однако с целью повышения эффективности эрадикации и предотвращения повышения уровня резистентности к макролидам нужно использовать и другие разрешенные схемы терапии. В частности, необходимо накапливать данные российских исследований по применению и эффективности последовательного режима эрадикации, который в свое время и был предложен как средство преодоления резистентности к кларитромицину.

В проведенных исследованиях продемонстрировано преимущество модифицированной последовательной схемы эрадикации *H. pylori* при лечении пациентов с тяжелыми и осложненными формами язвенной болезни гастродуоденальной зоны над стандартной тройной терапией, включая более высокий уровень эрадикации инфекта и достижение более значимого снижения активности гастритического процесса через 8 нед после завершения эрадикации. С учетом тяжести клинических проявлений язвенной болезни и возможного развития осложнений у этой категории больных актуальна эффективная эрадикация, достижение которой обеспечивает благоприятное течение заболевания в последующем, предотвращение рецидивов и возможных осложнений язвенной болезни.

Результаты настоящего исследования дают основание для применения последовательной схемы эрадикации *H. pylori*, усиленной висмута трикалия дицитратом, в России.

## Список литературы

1. Лануна Т.Л. Значение кларитромицина в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Consilium medicum.- 2010. - Т. 12, № 8. - С. 3-6.

1. Lapina T.L. The role of clarithromycin in eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection // Consilium medicum. - 2010. - Vol. 12, No. 8. - P. 3-6.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека.- 2012.- № 2. - С. 11-17.

2. *Mayev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Farmateka. - 2012. - No. 2. - P. 11-17.
3. *Gene E., Calvert X., Azagra R.* et al. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: An updated meta-analysis // Aliment Pharmacol Ther - 2003. - Vol. 18. - P. 543-544.
4. *Laine L., Hunt R., El-Zimaity H.* et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial // Am J Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - P. 562-567.
5. *De Francesco V., Della Valle N., Stoppino V.* et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia // Aliment Pharmacol Ther - 2004. - Vol. 19. - P. 993-998.
6. *De Francesco V., Zullo A., Hassan C.* et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study // Dig Liver Dis. - 2004. - Vol. 36. - P. 322-326.
7. *Delgado J., Bujanda L., Gisbert P.* et al. Effectiveness of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice // Gastroenterology. - 2007. - Vol. 132. - A 112.
8. *Focareta R., Forte G., Forte F.* et al. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection // Dig Liver Dis. - 2003. - Vol. 36. - P. 322.
9. *Francavilla R., Lionetti E., Castellana S.P.* et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 129. - P. 1414-1419.
10. *Hassan C., De Francesco V., Zullo A.* et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // Aliment Pharmacol Ther. - 2003. - Vol. 18. - P. 641-646.
11. *Zullo A., Vaira D., Vakil N.* et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment // Aliment Pharmacol Ther. - 2003. - Vol. 17. - P. 719-726.
12. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2012. - Т. 22, № 1. - С. 87-89.
13. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.* Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. - 2012. - Vol. 22, No. 1. - P. 87-89.
14. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М: Триада-Х, 1998.
15. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Morphological diagnosis of stomach diseases and intestine. - M: Triada-H, 1998.
16. *Маев И.В., Кучерявый Д.Н., Андреев Д.Н.* Причины неэффективности антигеликобактерной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2013. - Т. 23, № 6. - С. 62-72.
17. *Mayev I.V., Kucheryavyy D.N., Andreyev D.N.* Causes of inefficacy of antihelicobacter therapy // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. - 2013. - vol. 23, No. 6. - P. 62-72.
18. *Старостин Б.Д.* Эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2011. - № 2-3. - С. М86.
19. *Starostin B.D.* Eradication therapy at chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis // Gastroenterologiya Sankt-Petersburga. - 2011. - No. 2-3. - P. M86.
20. *Tepes B., O'Connor A., Gisbert J. P., O'Morain C.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter*. - 2012. - Vol. 17. - P. 36-42.
21. *O'Connor A., Molina-infante J., Gisbert J.P., O'Morain C.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 // *Helicobacter*. - 2013. - Vol. 18. - P. 58-65.
22. *Liou J.-M.* et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in first line treatment of *Helicobacter pylori* infection - a multicenter, open label, randomized trial // United Eur Gastroenterol J. - 2013. - N1 (1S). - A4-A5.
23. *Fiorini G.* Efficacy of sequential therapy in never been treated *Helicobacter pylori* patients with multi-resistant strains // United Eur Gastroenterol J. - 2013. - N1 (1S). - A423.
24. *Kalapothakos P.* et al. Initial empirical treatment for *Helicobacter pylori* eradication in routine. Non bismuth sequential or concomitant regimen? A preliminary prospective comparative study in Sparta Greece // United Eur Gastroenterol J. - 2013. - N1 (1S). - A272.
25. *O'Connor A., Vaira D., Gisbert J.P., O'Morain C.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2014 // *Helicobacter*. - 2014. - Vol. 19. - P. 38-45.

## К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В

Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, Е.А. Кузнецова<sup>2</sup>, М.Ч. Семенистая<sup>3</sup>,  
М.В. Маевская<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-образовательный клинический центр инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

<sup>2</sup> Лечебный факультет ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

<sup>3</sup> ЦИОП «Медицина будущего» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

### The issue of clinical application of non-invasive evaluation of liver fibrosis at chronic hepatitis B

Ch.S. Pavlov<sup>1</sup>, Ye.A. Kuznetsova<sup>2</sup>, M. Ch. Semenistaya<sup>3</sup>, M.V. Mayevskaya<sup>1</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

<sup>3</sup> «Meditsina buduschego», State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Познакомить клиницистов с новыми подходами применения биопсии и неинвазивных методов диагностики у больных хроническим гепатитом В (ХГВ).

**Основные положения.** Транзиентная эластография (ТЕ) имеет лучшие диагностические показатели, как неинвазивный метод для определения стадии фиброза печени у больных ХГВ с высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы (АлАТ). ТЕ может быть использована с целью исключения выраженного фиброза и цирроза печени у HBeAg-негативных пациентов с низкой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл) и нормальным уровнем АлАТ. Проведение биопсии показано в сложных кли-

**Aim of review.** To present new approaches for application of liver biopsy and noninvasive diagnostic tests for patients with chronic hepatitis B (CHB).

**Summary.** Transient elastography (TE) has the best diagnostic parameters both as non-invasive method for assessment of liver fibrosis stage at CHBs patients with high virus load (HBV DNA > 2000 IU/ml) and normal level of alanine transaminase (ALT) activity. TE can be used for ruling out of severe fibrosis and liver cirrhosis at HBeAg-negative patients with low viral load (HBV DNA < 2000 IU/ml) and normal ALT level. Liver biopsies is indicated in difficult clinical cases, after non-informative repeated TE. Liver tissue density measurement has to be interpreted carefully in patients with elevated ALT activity and should not be used in patients with ALT

нических случаях, после неинформативного повторного проведения ТЕ. Измерение плотности ткани печени должно интерпретироваться с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем активности АлАТ и не должно использоваться у пациентов с активностью АлАТ, значительно (>10 раз) превышающей верхнюю границу нормы (ВГН).

**Заключение.** Неинвазивную диагностику целесообразно применять с целью прогнозирования развития фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГВ. Неинвазивная оценка фиброза печени с использованием сывороточных биомаркеров или ТЕ показана для мониторинга изменений фиброза печени при проведении противовирусной терапии больным хроническим гепатитом В.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, неинвазивная диагностика, биопсия, показания к лечению, фиброз печени, цирроз.

activity considerably exceeding upper limit of normal (>10 fold).

**Conclusion.** It is rational to carry out noninvasive diagnostics to predict development of fibrosis and liver cirrhosis in CHB patients. Non-invasive assessment of liver fibrosis with serum biomarkers or TE is indicated for monitoring of liver fibrosis progression in patients receiving antiviral therapy for chronic hepatitis B.

**Keywords:** chronic hepatitis B, noninvasive diagnostics, biopsy, treatment indications, liver fibrosis, cirrhosis.

По результатам последнего пересмотра клинических рекомендаций Европейского общества по изучению печени (EASL) по применению биопсии и неинвазивных методов диагностики у больных хроническим гепатитом В (ХГВ), транзитная эластография (ТЕ) определена как метод с более высокой диа-

гностической точностью по сравнению с сывороточными биомаркерами фиброза в оценке выраженного (F≥2) фиброза печени [1, 2, 6, 15]. В сравнительных исследованиях, проведенных у бессимптомных носителей вируса гепатита В (ВГВ) с нормальными значениями активности аминотрансфераз, ТЕ показала лучшие диагности-

Таблица 1.

Диагностическая точность и пороговые значения для ТЕ в оценке фиброза (F≥2) и цирроза печени (F4) у пациентов с вирусным гепатитом В

Автор	Этиология	Год	Количество пациентов	F≥2	F4	Пороговые значения, кПа	AUROC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
Coco и соавт.	ВГВ	2007	228	62	50	8,3 14,0	0,93 0,96	85 78	91 98	87 88
Oliveri и соавт.	ВГВ	2008	188	26	28	7,5 11,8	0,97 0,97	94 86	88 96	90 94
Marcellin и соавт.	ВГВ	2009	173	50	8	7,2 11,0	0,81 0,93	70 93	83 87	76 94
Chan и соавт.	ВГВ	2009	161		25	12–13,4	0,93	98	75	85
Kim и соавт.	ВГВ	2009	91		43	9,7	0,80	82	59	62
Wang и соавт.	ВГВ	2009	88	42	19	8,0 10,0	0,86 0,89	80 85	77 88	n.a n.a
Degos и соавт.	ВГВ	2010	284	42	10	5,2 12,9	0,78 0,85	89 52	38 93	59 89
Sprea и соавт.	ВГВ	2010	140	76	5	7,0 13,6	0,65 0,97	59 86	70 99	n.a n.a
Cardoso и соавт.	ВГВ	2012	202	42	8	7,2 11,0	0,87 0,93	74 75	88 90	82 89
Goyal и соавт.	ВГВ	2013	357	25	6	6,0 11,0	0,84 0,93	82 81	67 95	n.a n.a
Afdhal и соавт.	ВГС/ ВГВ	2015	560	66.7	14.8	8,4 12,8	0,73 0,90	58 76	75 85	70 80

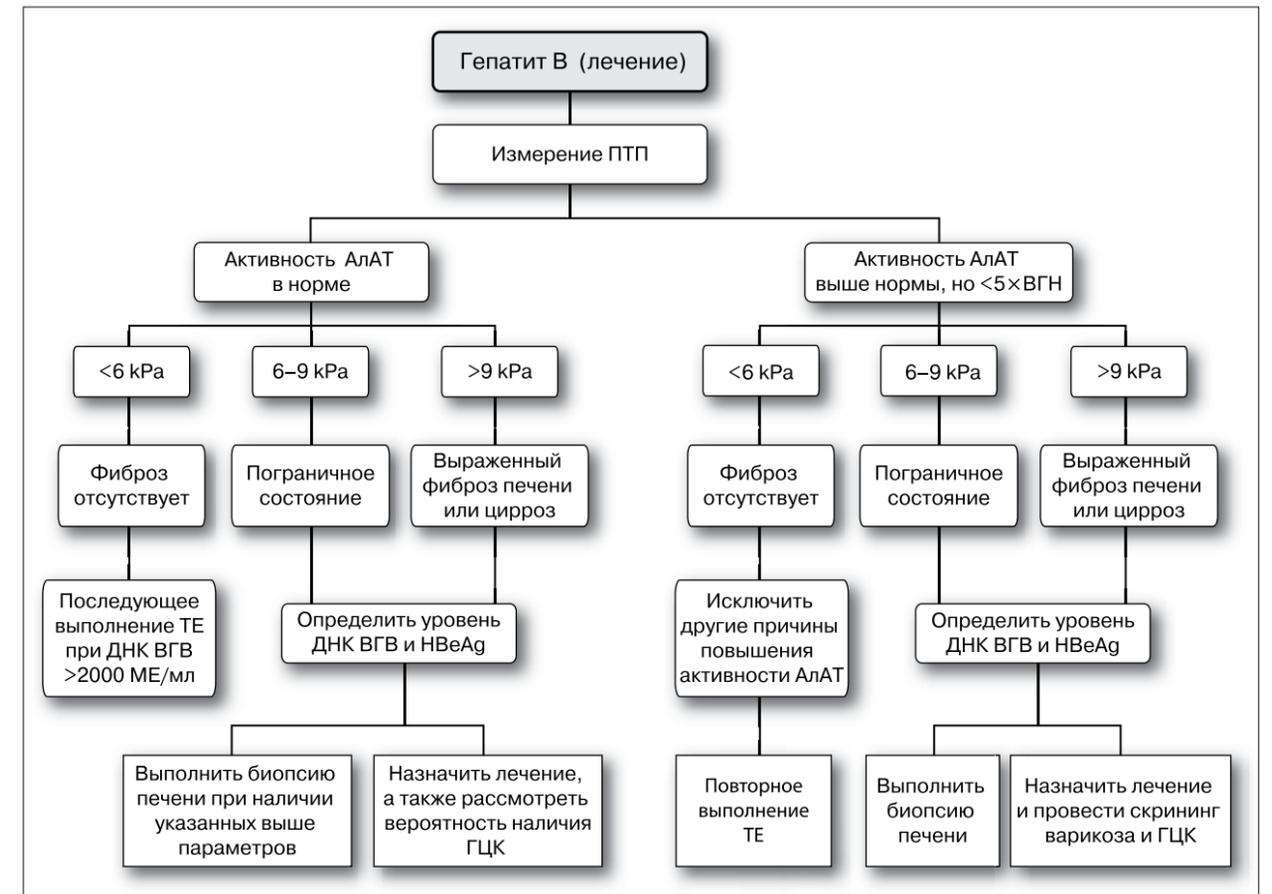


Рис. 1. Алгоритм использования ТЕ для оценки эффективности лечения пациентов с хроническим гепатитом В

ческие возможности по сравнению с фибротестом или тестом АПРИ. Показатель плотности ткани печени (ПТП) <5–6 кПа указывает на отсутствие или минимальный фиброз печени, а ПТП <12–14 кПа дает основание исключить цирроз печени (табл. 1).

Среди пациентов со слабо выраженным и умеренным фиброзом определение ПТП с использованием ТЕ имеет более низкую диагностическую точность. В таких случаях рекомендуется проведение биопсии печени. Алгоритм клинического применения различных методов оценки фиброза печени у больных ХГВ представлен на рис. 1.

Интерпретация результатов определения ПТП у больных ХГВ с повышенным уровнем активности АлАТ должна проводиться с осторожностью (биохимическая активность гепатита увеличивает количество ложноположительных результатов). Значения ПТП могут варьировать у пациентов с высокой биохимической активностью ХГВ даже спустя 3–6 месяцев после достижения нормализации показателей АлАТ.

Среди HBeAg-положительных пациентов с повышенной активностью АлАТ, особенно старше 35 лет, методы неинвазивной оценки фиброза позволяют выявить группу больных в фазе

иммунной толерантности гепатита, имеющих выраженный фиброз печени после достижения клиренса вируса.

HBeAg-негативных пациентов можно условно разделить на две группы: первая – с показателями, характерными для низкой репликативной активности вируса (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл, с нормальным уровнем АлАТ и отсутствием признаков прогрессирования фиброза); вторая – с признаками репликации вируса (периодически повторяющиеся фазы реактивации репликации ВГВ), умеренным повышением активности АлАТ, с более высоким риском развития цирроза печени.

Методы неинвазивной оценки степени фиброза печени целесообразно использовать при обследовании HBeAg-негативных пациентов с низким (<2000 МЕ/мл) или пограничным (от 2000 до 20000 МЕ/мл) уровнем ДНК ВГВ. При нормальных показателях активности АлАТ риск развития фиброза и цирроза у этой группы пациентов ниже 10% [6].

**Рекомендации:**  
— ТЕ целесообразно применять с целью прогнозирования развития фиброза и цирроза печени (более высокая диагностическая точность

по сравнению с сывороточными биомаркерами) у пациентов с ХГВ;

— ТЕ имеет лучшие диагностические показатели, как неинвазивный метод для определения стадии фиброза печени у больных ХГВ с высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и с нормальным уровнем активности АлАТ;

— ТЕ может быть использована с целью исключения выраженного фиброза и цирроза у HBeAg-негативных пациентов с низкой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл) и нормальным уровнем АлАТ. Биопсия показана в сложных клинических случаях, после неинформативного повторного проведения ТЕ;

— показатели ПТП должны интерпретироваться с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем активности АлАТ и не могут быть использованы у больных с очень высокой активностью АлАТ (>10×ВГН).

Цирроз печени — основной фактор риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и плохого жизненного прогноза пациентов с хроническим гепатитом В [3–5]. Больным циррозом печени и высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) рекомендовано проведение противовирусной терапии независимо от активности АлАТ [10, 12].

Таким образом, проведение неинвазивной диагностики фиброза печени показано всем пациентам с клиническими признаками, указывающими на возможное развитие цирроза печени. При незначительном повышении активности АлАТ (<2×ВГН), результаты оценки степени выраженности фиброза неинвазивными методами служат основанием при принятии решения о назначении противовирусной терапии.

Пациентам, которые имеют выраженный фиброз печени и уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, должна быть назначена противовирусная терапия, независимо от уровня АлАТ [7].

Пациентам, имеющим стабильно повышенные показатели активности АлАТ (> ВГН в 2 раза) и ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, показано назначение противовирусной терапии даже при отсутствии возможности проведения неинвазивной диагностики фиброза печени.

#### Рекомендации:

— неинвазивная оценка фиброза печени с использованием сывороточных биомаркеров либо ТЕ показана пациентам с высокой вирусемией (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл) и риском развития цирроза печени;

— среди пациентов с показателями ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл назначение противовирусной терапии в первую очередь показано больным, имеющим значительный фиброз (Ф2) или цирроз (Ф4, по данным неинвазивной диагностики ТЕ или показатели сывороточных биомаркеров), независимо от показателей активности АлАТ.

Длительная противовирусная терапия сопровождается уменьшением фиброза и регрессией цирроза печени у больных ХГВ. Неинвазивные методы показаны для оценки динамики фиброза [9].

Накоплено большое количество клинических данных о значительном снижении ПТП и показателей биомаркеров по сравнению с исходными данными у инфицированных вирусом гепатита В пациентов, получавших аналоги нуклеотидов [10, 11].

В то же время необходимо учитывать, что у пациентов с хронической инфекцией ВГС и ВГВ улучшение значений ПТП при назначении им противовирусной терапии может быть связано с нормализацией показателей АлАТ, а не с уменьшением фиброза печени. В этом случае для мониторинга изменений фиброза рекомендуется использовать измерение ПТП через несколько месяцев от начала лечения и нормализации АлАТ [12, 23].

#### Рекомендации:

— неинвазивная оценка фиброза печени с использованием сывороточных биомаркеров или ТЕ показана для мониторинга изменений фиброза печени в ходе проведения противовирусной терапии;

— нормализация активности АлАТ на фоне назначения противовирусной терапии на должна учитываться при интерпретации результатов неинвазивных методов при оценке степени фиброза печени.

#### Литература:

1. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. *Клин мед* 2005; 83(12):58-60.
2. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008; 18(4):43-52.
3. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV). *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2007; 17(5):16-23.

7. Papatheodoridis G.V., Manolakopoulos S., Liaw Y.F., Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57:196-202.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167-85.
9. Liaw Y.F., Kao J.H., Piratvisuth T., Chan H.L., Chien R.N., Liu C.J., et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6:531-61.
10. Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W., Jacobson I.M., et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381:468-475.
11. Kuo Y.H., Lu S.N., Chen C.H., Chang K.C., Hung C.H., Tai W.C., et al. The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy. *PLoS One* 2014; 9:e93160.
12. Pognard T., Vergniol J., Ngo Y., Foucher J., Thibault V., Munteanu M., et al. Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest(R)) and elastography (FibroScan(R)). *J Hepatol* 2014; 61:994-1003.
13. de Ledinghen V., Vergniol J., Barthe C., Foucher J., Chermak F., Le Bail B., et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:979-88.
14. Kim M.N., Kim S.U., Kim B.K., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27735>.
15. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63:237-64.

# Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, И.Н. Тихонов<sup>1</sup>, Е.Н. Широкова<sup>1</sup>,  
А.О. Буверов<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>2</sup>, Ю.О. Шульпекова<sup>1</sup>, В.В. Цуканов<sup>3</sup>,  
С.Н. Маммаев<sup>4</sup>, И.В. Маев<sup>5</sup>, Л.К. Пальгова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»  
Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАН,  
Красноярск, Российская Федерация

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,  
Махачкала, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Diagnosics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, M.V. Mayevskaya<sup>1</sup>, Ch.S. Pavlov<sup>1</sup>, Tikhonov I.N.<sup>1</sup>, Ye.N. Shirokova<sup>1</sup>,  
A.O. Buyeverov<sup>1</sup>, O.M. Drapkina<sup>2</sup>, Yu.O. Shulpekova<sup>1</sup>, V.V. Tsukanov<sup>3</sup>, S.N. Mammayev<sup>4</sup>,  
I.V. Mayev<sup>5</sup>, L.K. Palgova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> State educational government-financed institution of higher professional education  
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State government-financed Institution «National Research Center for Preventive Medicine»  
Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State government-financed Institution «Scientific research institute of medical problems of the North»  
Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, the Russian Federation

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

<sup>5</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>6</sup> State educational government-financed institution of higher professional education  
«Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Saint Petersburg, the Russian Federation

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела (НИО) инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», вице-президент Российского общества по изучению печени  
**Mayevskaya Marina V.** — MD, PhD, professor, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university, vice-president of the Russian Scientific Liver Society

### Уровни доказательности и классы рекомендаций\*

Уровень	Источник доказательств	
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого числа пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.	
II (2)	Проспективные исследования (с рандомизацией или без нее) с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим числом пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай–контроль».	
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с одной значительной или тремя незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.	
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.	
Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум одна убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное преобладание пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум одна убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное преобладание пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе от применения стандартной методики/терапии, противопоказании к ее использованию или ее неэффективности. Рекомендуется мониторинг побочных эффектов
C	Рекомендация основана на низком уровне доказательности (но как минимум одна убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное преобладание пользы над риском, <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе от применения стандартной методики/терапии, противопоказании к ее использованию или ее неэффективности при отсутствии побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное преобладание пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное преобладание риска над пользой.	Не рекомендовано

\* Указаны для некоторых положений в представленном тексте рекомендаций.

### Определение

*Неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) включает в себя стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и *цирроз печени* (ЦП). Важным критерием, позволяющим отли-

чить НАЖБП от *алкогольной болезни печени* (АБП), служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. У большинства больных НАЖБП ассоциирована с *метаболическим*

синдромом (МС). Некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих МС [1–3].

В основе патогенеза НАЖБП лежит *инсулинорезистентность* (ИР) и гиперинсулинемия. Исключением является вторичная, или «специфическая», НАЖБП, развитие которой связано с воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или осложненным течением заболеваний других органов и систем [6].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используют следующие коды МКБ-10:

- **K73.0** — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках
- **K73.9** — хронический гепатит неуточненный
- **K74.6** — другой и неуточненный цирроз печени.
- **K76.0** — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

### Распространенность

Распространенность НАЖБП варьирует в разных странах: в среднем она наблюдается у 20–33% взрослого населения [4, 5]. В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27,0%, а в 2014 г. — 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени — 71,6% [6]. Сведения о распространенности НАЖБП в Российской Федерации основаны на результатах популяционных исследований DIREG 1, DIREG\_L\_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG\_L\_01903 были включены 30754 человека, из них женщины составили 56% (17208), средний возраст участников исследования 47,8±16,4 года. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обратившихся за амбулаторной терапевтической помощью, составила 27,0%, при этом лишь у 2,9% пациентов выявлена цирротическая стадия заболевания, у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявляли в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%). Наиболее распространенными факторами риска развития НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридрихсену) — у 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — у 69,9% и гиперхолестеринемия — у 68,8% [7].

В 2014 г. опубликованы результаты проспективного популяционного исследования, в которое были включены 5000 жителей г. Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Все они были обследованы по еди-

ному плану, который включал осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE и AUDIT, выяснение профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение *антител к вирусу гепатита С* (HCVAb) и *поверхностного антигена вируса гепатита В* (HBsAg). Согласно результатам исследования, отклонения в печеночных функциональных тестах выявлены у 30,6% жителей крупного промышленного города (г. Москва) — у 1461 из 4768 (232 человека исключены из исследования в связи с отсутствием части данных), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами — у 49,7 и 25,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке ( $n=4768$ ) была следующей: НАЖБП 7,4% ( $n=352$ ), АБП 6,9% ( $n=329$ ), гепатит С 6,7% ( $n=322$ ), гепатит В 1,9% ( $n=91$ ), лекарственное поражение печени 0,82% ( $n=39$ ), холестатические заболевания печени 0,69% ( $n=33$ ), *аутоиммунный гепатит* (АИГ) 0,78% ( $n=37$ ), другие заболевания печени 5,4% ( $n=258$ ).

Факторами риска развития болезней, установленными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ( $p < 0,001$ ), избыточная масса тела (МТ) и ожирение — *индекс массы тела* (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), гипергликемия ( $p < 0,001$ ), гипертриглицеридемия ( $p < 0,001$ ). Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска: возраст от 30 до 59 лет ( $p < 0,001$ ), употребление алкогольных напитков в дозе, наносящей вред здоровью (более 16 баллов согласно данным опросника AUDIT;  $p = 0,04$ ), гиперхолестеринемия ( $p = 0,016$ ), что подтверждает лидирующее положение НАЖБП и АБП в структуре заболеваний печени [8].

Согласно результатам морфологических исследований (сентябрь 2000 г. — сентябрь 2010 г., 2750 манипуляций), проведенных в специализированной клинике г. Москвы — Клинике профилактики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», диагноз НАЖБП подтвержден у 5% больных, которым потребовалась биопсия печени. Диагноз НАСГ дополнительно установлен у 70% больных, поступивших в отделение гепатологии по поводу хронического гепатита неуточненной этиологии, которые составили 8% от общего числа больных (рис. 1) [9, 10].

### Этиология и патогенез

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества *триглицеридов* (ТГ)

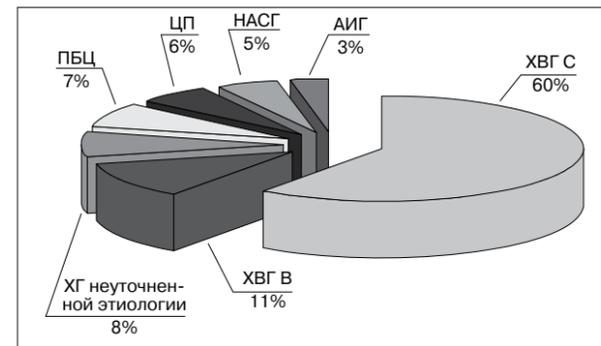


Рис. 1. Структура хронических заболеваний печени, при которых потребовалась пункционная биопсия.

и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул [11]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами  $\beta$ -пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
- нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП).

Единогласно хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует: он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматривают ИР и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) [12–14]. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [15, 16]. В последние годы активно изучают проблему наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к быстрому прогрессированию фиброза печени: установлено значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), *рецепторов, активируемых пролифератом пероксисом* (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [17–19].

Помимо ИР, к развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), метотрексата, сома-

тостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, хлоронафтадена, тетрагидрокарбоната углерода, хлороформа, хрома, дихлордифенилтрихлорэтана, диоксида свинца, фосфора, тетрахлорэтана и пентахлорэтана), воздействие фитотоксинов и микотоксинов (афлатоксинов, аманитинов и горимитрина), быстрое уменьшение МТ (в том числе при неадекватно проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание [19, 20].

Периферическая ИР, т.е. снижение чувствительности периферических тканей, прежде всего мышц и белой жировой ткани, к инсулину, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии [20]. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества *свободных жирных кислот* (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления [21, 22]. Увеличенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большого количества *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП). В условиях увеличенного притока СЖК к печени возрастает роль  $\beta$ -пероксисомного и  $\Omega$ -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления уменьшается, что приводит к дефициту *аденозинтрифосфата* (АТФ) в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), следствием чего являются накопление высокотоксичного маломолекулярного диальдегида и развитие окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация ПОЛ, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО $\alpha$ ) в печени и жировой ткани, высокая активность *трансформирующего фактора роста бета* (TGF $\beta$ ) и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Описанные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени. Риск повреждения печени возрастает у пациентов с синдромом перегрузки железом, при высокой активности лептина и снижении уровня адипонектина [12, 23–29].

Современные представления о патогенезе НАЖБП и ключевой роли ИР в ее развитии схематично представлены на рис. 2.

### Группы риска и скрининга

Известно, что не у всех пациентов с НАЖБП развивается стеатогепатит [30]. При выявлении НАЖБП необходимо тщательно оценивать антропометрические параметры и метаболические факторы, а также наличие заболеваний. Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано пациентам, у которых имеются доказанные ассоциированные состояния:

- ожирение;
- сахарный диабет (СД) 2-го типа;
- дислипидемия;
- МС (1В).

Кроме того, повышать риск развития НАЖБП могут следующие заболевания:

- синдром поликистозных яичников;
- гипотиреоз;
- синдром обструктивного апноэ во сне;
- гипогонадизм;
- гипопитуитаризм;
- панкреатодуоденальная резекция;
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена [31].

Дополнительное обследование, в частности проведение пункционной биопсии печени (см. ниже), показано в следующих случаях:

- наличие критериев выраженного фиброза печени по результатам эластометрии (плотность ткани печени выше 9,3 кПа при использовании

XL-датчика или выше 9,6 кПа для обычного датчика) или расчетных индексов (FIB-4, APRI, Hepascore и др.);

- отсутствие положительной динамики уровня аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), аспаргиновой аминотрансферазы (АсАТ) и  $\gamma$ -глутамил-трансферазы (ГГТ) при адекватном уменьшении МТ и физических нагрузках у пациентов с ожирением;

- болезненность печени при пальпации;
- немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени [32–34] (1В).

Скрининговое обследование родственников пациента с НАЖБП проводить не рекомендуют (1В).

### Классификация

Выделяют три основные клинко-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени, НАСГ и ЦП.

### Клиническая картина

При бессимптомном течении НАЖБП диагностируют случайно при обследовании пациента по другому поводу. У некоторых больных в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлениями МС: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов предъявляют жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию ЦП, возникают симптомы печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия и др. [35, 36]

### Диагностика

При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения. У больных стеатозом и НАСГ обнаруживают умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит [36].

В биохимическом анализе крови иногда выявляют повышение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), ГГТ (повышение активности этого фермента может быть изолиро-

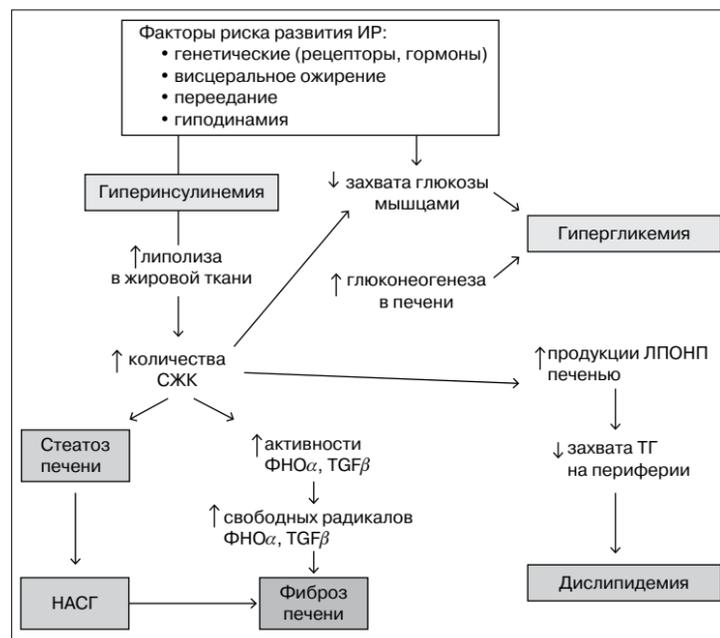


Рис. 2. Инсулинорезистентность — ключевой фактор в развитии различных форм НАЖБП.

Таблица 1  
Шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП (CRN — Clinical Research Network, 2005)

Стеатоз, %	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
Менее 5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	Менее 2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	<b>1a, b:</b> зона 3 ацинуса <b>1c:</b> портальный фиброз <b>2:</b> зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз <b>3:</b> фиброзные сетты <b>4:</b> ложные дольки, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

\*Наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20

Таблица 2  
Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (FLIP pathology consortium)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка, баллы
S: стеатоз (0–3), %	Менее 5	0
	5–34	1
	34–66	2
	Более 66*	3
A: активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Отсутствует	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, которых как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (2 и более воспалительных клеток при увеличении 20)	
	Отсутствует	0
F: фиброз (0–4)	Менее 2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	Более 2 фокусов в пределах 1 дольки	2
	Отсутствует	0
	Перисинусоидальный <b>или</b> портальный фиброз	1
Перисинусоидальный <b>и</b> портальный фиброз без мостовидного	2	
То же <b>и</b> мостовидный фиброз	3	
Цирроз	4	
Сумма баллов		0–11

\* При наличии (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно в отсутствие признаков МС, необходима оценка активности лизосомальной кислой липазы (*lysosomal acid lipase* — LAL) для исключения наследственного дефицита лизосомальной кислой липазы/болезней накопления эфиров холестерина. Также необходимо исключить болезнь Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций POLG, DGUOK или MPV17, характерных для митохондриальных заболеваний.

ванным), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований показано, что связь между повышением активности АлАТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается. Так, у 37,5% пациентов с нормальным уровнем АлАТ имелись гистологические признаки НАСГ, в то время как у 53%

пациентов с повышенной активностью АлАТ признаки НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании ткани печени не выявлены ( $p < 0,01$ ) [33].

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У боль-

шинства больных преобладает активность АЛАТ. В случае преобладания активности АсАТ соотношение АсАТ/АЛАТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с АБП (соотношение АсАТ/АЛАТ часто выше 2) и болезнью Вильсона (соотношение АсАТ/АЛАТ может превышать 4,5).

Степень повышения активности АсАТ и АЛАТ не является точным критерием оценки тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако при нормальных показателях активности трансаминаз нельзя с уверенностью исключить НАСГ и фиброз печени [37–39].

Активность ГГТ у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в 2 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Активность ЩФ повышена у трети больных и также обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. Примерно у 20% больных выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции.

У пациентов с ЦП при нарушении синтетической функции печени наряду с описанными выше изменениями обнаруживают снижение уровня альбумина и увеличение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и *международного нормализованного отношения*.

**Липидный профиль.** Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках МС, — увеличение содержания ТГ (1,7 ммоль/л и более) и снижение уровня ХС ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин) [22].

**УЗИ печени.** Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени [40] (1В).

В диагностике НАЖБП можно использовать *компьютерную* и *магнитно-резонансную томографию* (КТ и МРТ). При КТ печени основными признаками НАЖБП служат:

- снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (в норме составляет 50–75 HU);
- более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с таковой селезенки;

- более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с плотностью ткани печени (2С).

МРТ печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира [41, 42] (2С).

Следует подчеркнуть, что указанные методы визуализации нельзя использовать при дифференцировании стеатоза печени и НАСГ.

**Биопсия печени** — современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП. Этот метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования составить прогноз дальнейшего течения заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (1В).

В 2005 г. на основе консенсуса экспертов-морфологов предложена *Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS)*, которая позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза (табл. 1) [39].

Результаты оценки по шкале NAS-CRN интерпретируют следующим образом:

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона», возможно наличие НАСГ;
- NAS ≥5 — диагноз НАСГ вероятен.

Данная шкала может быть использована и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени [33, 38].

В 2014 г. была предложена еще одна шкала — SAF — для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (табл. 2), которая включает такие характеристики, как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (A, activity), стадия фиброза печени (F, fibrosis). Результат оценки записывают в виде индекса S<sub>1</sub>A<sub>2</sub>F<sub>3</sub>, S<sub>2</sub>A<sub>1</sub>F<sub>1</sub> и т.п. В настоящее время шкалу SAF широко используют в клинической практике, однако она еще не включена в официальные международные практические руководства и рекомендации [44].

Принципиальный вопрос в тактике ведения пациентов с НАЖБП — выявление продвинутой стадии заболевания — выраженного фиброза или

цирроза печени. С этой целью в настоящее время используют два расчетных показателя:

1. **Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score).** Показатель рассчитывают по формуле (он-лайн калькулятор <http://www.naflscore.com/>) (1В):

$$-1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)*} + 0.99 \times \text{АсАТ/АЛАТ} - 0.013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9\text{/л)} - 0.66 \times \text{альбумин (г/дл)}.$$

\* При наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена индекс равен 1, в противном случае — 0 (СД диагностируют при уровне глюкозы 7,0 ммоль/л, или 126 мг/дл, и выше) либо в том случае, если пациент получает гипогликемическую терапию; гипергликемией считают уровень глюкозы 5,6–7,0 ммоль/л (100–125 мг/дл) натощак.

Значение NAFLD fibrosis score 1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени, показатель выше 0,676 свидетельствует в пользу фиброза стадии F3 [45].

2. **Шкала BARD (0–4 балла)** состоит из 3 показателей:

- соотношение АсАТ/АЛАТ ≥0,8 = 2 балла;
- ИМТ ≥28 кг/м<sup>2</sup> = 1 балл;
- наличие СД = 1 балл.

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%) [46–48].

Диагноз НАЖБП считается сомнительным в случае преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, при наличии мелкокапельного стеатоза, признаков поражения желчных протоков, веноокклюзионной болезни (синдром обструкции синусоидов). Таким образом, специфичных морфологических признаков НАЖБП/НАСГ нет, однако характерными находками, позволяющими заподозрить алкогольную этиологию стеатоза, являются следующие:

- неоднородность стеатоза ткани;
- тельца Меллори (гиалин);
- признаки холестаза;
- перивенулярный склероз;
- алкогольная гидропическая дистрофия [43–45].

#### Неинвазивные методы диагностики НАЖБП

**Тест ФиброМакс** включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α<sub>2</sub>-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ и общий билирубин, которые позволяют оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. На основании результа-

тов этого теста можно дифференцировать фиброз (F1 — F3) от ЦП (F4)(1В).

**Тест ФиброМетр** включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: α<sub>2</sub>-макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, по которым можно оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1 — F2) от выраженного фиброза (F3) и ЦП (F4) [41] (2А).

**Эластометрию** проводят на аппарате «FibroScan». Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К достоинствам метода относят:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
- быстрота и удобство применения (средняя продолжительность исследования 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточной МТ (ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup>);
- выраженного стеатоза печени;
- значительной активности АЛАТ и АсАТ (выше верхней границы нормальных значений в 3 раза и более).

Критерии успешного проведения исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений [32–34] (1В).

**Диагностику инсулинорезистентности** в ряде случаев проводят для подтверждения того факта, что имеющиеся нарушения обмена веществ наблюдаются в рамках МС, а также для контроля эффективности лечения МС. На практике можно использовать следующие показатели.

**Уровень инсулина в плазме натощак.** Значение показателя больше 18 мкд/мл рассматривают как базальную гиперинсулинемию; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.

**Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности.** Расчет показателя НОМА-IR (*Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance*) производят по формуле: НОМА-IR=инсулин плазмы натощак (мкд/мл) × глюкоза плазмы натощак (моль/л)/22,5.

Таблица 3

## Дифференциально-диагностические признаки АБП и НАЖБП

Признак	АБП	НАЖБП
Употребление чистого этанола	В дозе 40 г/сут и более для мужчин и 20 г/сут и более для женщин	В дозе менее 40 г/сут для мужчин и менее 20 г/сут для женщин, или отсутствует
Характер течения болезни	Эпизодические отклонения в анализах крови, желтуха, ухудшение самочувствия связаны с предшествующим алкогольным эксцессом	Не прогрессирующее или медленно прогрессирующее течение
Стигмы систематического употребления избыточного количества алкоголя	Контрактура Дюпюитрена, гиперемический воротничок, телеангиэктазии, ринофима, увеличение околоушных желез	Отсутствуют
Степень увеличения печени	Как правило, значительная	Умеренная
Степень повышения активности трансаминаз	Часто более чем в 3 раза	Как правило, в 3 раза или менее
Коэффициент де Ритиса (соотношение активности АсАТ/АлАТ)	Может быть более 2 в отсутствие ЦП	Как правило, не более 1,3
Повышение активности ГГТ в крови	Более чем в 5–10 раз*	Как правило, в 2 раза или менее
Повышение активности ЦФ в крови	Нехарактерно	Нехарактерно; не более чем в 2–3 раза
Содержание IgA в сыворотке крови	Как правило, увеличено	Увеличение нехарактерно
Содержание углеводов-дефицитного трансферрина в крови **	Увеличено	Норма
Увеличение среднего объема эритроцитов	Выявляется	Отсутствует

\* У 70% пациентов, злоупотребляющих алкогольными напитками, активность ГГТ в норме [43].

\*\* Редко используют в клинической практике.

Значение НОМА-IR >2,27 свидетельствует об ИР. Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста значительно снижается у пациентов с СД.

**Индекс Caro** — отношение глюкозы плазмы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкед/мл). При ИР индекс менее 0,33 [46].

### Дифференциальный диагноз

В процессе диагностики НАЖБП необходимо исключить другие причины поражения печени:

- АБП, развивающаяся при употреблении алкоголя в количестве более 20 г чистого этанола в день для женщин и более 40 г для мужчин. Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и АБП, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического употребления избыточного количества алкоголя; в ряде случаев для прояснения ситуации можно использовать специализированные вопросы (CAGE, AUDIT), иногда полезна беседа с родственниками больного [44, 47, 48] (табл. 3; 2С);

- инфицирование вирусами гепатита В и С (определение HBsAg, anti-HCV);

- АИГ и ПБЦ у женщин: оценка уровня  $\gamma$ -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, IgG, *антинуклеарного фактора* (ANA), *антител к микросомам печени и почек 1-го типа* (antiLKM-1), *антител к гладкой мускулатуре* (ASMA) и соответственно уровня сывороточных IgM и *антимитохондриальных антител* (AMA-M2) (1В);

- наследственный гемохроматоз (определение уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование — мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании ткани печени) (1В);

- лекарственное поражение печени (необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций — 2 мес и более от момента приема лекарства). Удобный инстру-

мент оценки риска лекарственного поражения печени — шкала CIOMS/RUCAM (*Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), учитывающая ряд клинических и временных факторов (1В);

- болезнь Вильсона у всех пациентов, независимо от возраста (определение уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера–Флейшера, генетическое исследование — мутации в гене ATP7B) (1В);

- недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина (уровень  $\alpha$ -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного  $\alpha_1$ -антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки белков сыворотки, генетическое исследование — мутации в гене A1AT) (1В);

- дефицит кислой лизосомальной липазы (определение активности кислой лизосомальной липазы в сыворотке крови путем оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование) [52].

### Лечение

Лечение большинства пациентов проводят амбулаторно. Госпитализация больных целесообразна при необходимости осуществления дополнительного обследования (например, биопсии печени) и в случае декомпенсации функции печени, как правило, на стадии цирроза.

### Изменение образа жизни и нормализация массы тела

Правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация МТ — основа лечения ИР и НАЖБП.

**Диета.** Употребление высококалорийной пищи и продуктов с высоким содержанием фруктозы (газированные напитки, консервы, так называемая «американская диета», или fastfood) является одним из важных факторов риска развития НАЖБП/НАСГ. В небольших исследованиях, в которых оценивали эффективность диеты в лечении НАЖБП, продемонстрировано снижение степени выраженности стеатоза, в небольшой мере — воспаления, но практически никогда — степени фиброза печени, что, возможно, связано с относительно небольшой продолжительностью наблюдения [22].

При наличии избыточной МТ необходимо добиваться ее плавного уменьшения: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Быстрое уменьшение МТ может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным последствиям, в то же время уменьше-

ние МТ на 10% является облигатным условием для клинически значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений в печени. Результаты метаанализа свидетельствуют о корреляции уменьшения МТ со снижением выраженности стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз. Уменьшение МТ на 4–14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания ТГ в гепатоцитах (35–81%). В 5 исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения выраженности воспаления, в 2 из них этот эффект статистически достоверен; в одном исследовании отмечено статистически значимое уменьшение степени выраженности фиброза [49, 50].

Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Рекомендуется включать в рацион питания продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и  $\omega_3$ -полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки, и продукты, имеющие низкий гликемический индекс, ограничить потребление сладких напитков и продуктов, содержащих простые углеводы [37].

**Физическая активность.** Показаны умеренные аэробные нагрузки, например ходьба в среднем темпе не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. От бега следует воздержаться, пока не будут достигнуты нормальные показатели ИМТ. Физические упражнения, в частности плавание (5 ч в неделю), помогают избежать негативного влияния потребления продуктов с высоким содержанием фруктозы при невозможности соблюдать режим здорового питания. Регулярное выполнение адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения МТ, а также способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина [24, 51].

### Хирургическое лечение ожирения

При неэффективности консервативного лечения ожирения следует обсудить показания к выполнению бариатрических оперативных вмешательств (например, резекции желудка с формированием анастомоза по Ру). Улучшение биохимической и гистологической картины в течение 2 лет после хирургического лечения отмечается у 89–100% пациентов [24]. Хирургическое лечение можно проводить при морбидном ожирении и неэффективности консервативных мероприятий у лиц в возрасте 18–60 лет:

- ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> (независимо от наличия сопутствующих заболеваний);

- ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> при наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем уменьшения МТ [56–58].

Таблица 4

## Хирургические методы лечения ожирения

Эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов	Целесообразна при умеренно выраженном ожирении (ИМТ 35–40 кг/м <sup>2</sup> ), а также с целью предоперационной подготовки пациентов с морбидным ожирением
Регулируемое бандажирование желудка	Подразумевает разделение желудка на две части (по типу песочных часов) с помощью специальных манжет и формирование в субкардии малой верхней части желудка объемом 10–15 мл
Гастрошунтирование	Предусматривает полную изоляцию в субкардии с помощью сшивателей малой части желудка объемом до 20–30 мл, анастомозируемой непосредственно с тонкой кишкой. Мальабсорбтивный компонент гастрошунтирования обусловлен выключением из пассажа пищи большей части желудка, двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки, а также ускорением транзита химуса
Билиопанкреатическое шунтирование	Включает дистальную или продольную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с целью селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов. В результате тонкая кишка разделяется на 3 сегмента (алиментарную, билиопанкреатическую и общую петли)
Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка	Удаление значительной части желудка, включая большую кривизну и фундальный отдел, с сохранением кардиального сфинктера и привратника. В результате желудок приобретает форму узкой трубки объемом 100–200 мл

В табл. 4 приведены варианты хирургического пособия для лечения ожирения.

**Медикаментозная терапия**

При лечении ожирения медикаментозные средства можно применять лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при их недостаточной эффективности [37]. Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Для лечения НАЖБП предлагают следующие лекарственные препараты.

**ω<sub>3</sub>-, ω<sub>6</sub>-, и ω<sub>9</sub>-полиненасыщенные жирные кислоты**

Эти лекарственные средства являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения результатов рандомизированных клинических исследований преждевременно [53, 54].

**Статины**

Статины рекомендуют принимать для коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако результаты клинических исследований, проводимых с целью оценки влияния статинов на НАЖБП *per se*, еще не получены. Наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20–40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина. Пациентам с компенсиро-

ванной функцией печени терапия статинами не противопоказана. Согласно последним данным, статины редко вызывают поражение печени, в связи с чем контроль активности трансаминаз с целью мониторинга гепатотоксичности не показан. На стадии декомпенсированного ЦП статины не назначают [36, 55].

**Фибраты**

С целью коррекции повышенного уровня ТГ в крови используют фибраты, единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Действие фенофибрата основано на активации PPARα-рецепторов пролифератором пероксисом, в результате чего запускается каскад реакций: активация липопротеинлипазы (липолиз) и увеличение синтеза аполипопротеинов AI и AII, что влечет за собой выраженное снижение уровня ТГ и повышение уровня *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). Фенофибрат может быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам. Интересно, что фенофибрат увеличивает чувствительность тканей к инсулину, тем самым ограничивая накопление липидов в печени и мышцах. Эффективность фенофибрата при лечении пациентов с НАЖБП показана в нескольких небольших клинических исследованиях, однако необходимо провести дополнительную оценку его роли в исследованиях с изучением гистологических параметров [59].

**Витамин Е**

Витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего

СД и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию при лечении только данной группы пациентов, а также детей с НАСГ. В отсутствие отдаленных результатов исследований применение витамина Е при лечении пациентов с СД, криптогенным ЦП, ЦП в исходе НАСГ или без морфологической верификации диагноза НАСГ не рекомендуется. Более того, получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина Е в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой витамина Е считают 400 мг/сут [60, 61].

**Препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры)**

**Метформин** относится к группе сахароснижающих средств — бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако дает ряд экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенную концентрацию глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц, а также приводит к перераспределению висцерального жира, что соответствует его благоприятному воздействию на чувствительность к инсулину и клинические исходы [14, 35, 62]. Спектр положительных эффектов метформина включает также уменьшение МТ (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β-окисления жирных кислот, снижение концентрации ТГ, *общего холестерина* (ХС) и ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение метформина не входит в рекомендации по лечению НАЖБП, за исключением случаев развития НАСГ у детей, когда можно использовать метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки [63].

**Тиазолидиноны (глитазоны)** — лиганды к PPAR, обладающие способностью удерживать липиды в пределах жировой ткани. Эти препараты могут усиливать липогенез в жировой ткани, что приводит к уменьшению содержания СЖК в сыворотке. Следует помнить, что глитазоны обладают способностью увеличивать количество подкожного жира и соответственно МТ. Все перечисленные свойства способствуют повышению чувствительности к инсулину в печени, уменьшению количества жира в ней и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее концентрации в сыворотке. Глитазоны также уменьшают концентрацию циркулирующих в крови маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа,

С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы 9) [53].

Результаты мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования PIVENS, в котором изучали эффективность пиоглитазона и витамина Е в сравнении с таковой плацебо позволяют включить в клинические рекомендации терапию пиоглитазоном при лечении пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ без сопутствующего СД. При приеме пиоглитазона было отмечено достоверное снижение уровня активности сывороточных трансаминаз АсАТ и АлАТ (p<0,001), уменьшение выраженности стеатоза печени (p<0,001 для пиоглитазона) и воспаления (p=0,012), однако пиоглитазон не влиял на степень выраженности фиброза (p=0,12). Активность АлАТ и АсАТ снижалась в течение 24 нед от начала лечения, оставалась стабильно нормальной во время приема препарата, однако, через 6 мес после прекращения терапии возвращалась к исходным значениям [61].

Таким образом, в настоящее время продолжается обсуждение вопроса о возможности применения пиоглитазона в дозе 30 мг/сут для лечения морфологически доказанного НАСГ, однако, согласно долгосрочным результатам исследования по оценке эффективности пиоглитазона, терапия этим препаратом не имеет преимуществ по сравнению с изменением режима питания и регулярным выполнением физических упражнений. Как показал метаанализ, проведенный в 2010 г., при лечении росиглитазоном (дериват тиазолидинона) повышается риск развития инфаркта миокарда у пациентов с МС. В связи с отсутствием отдаленных результатов исследований по изучению безопасности и эффективности пиоглитазона он может быть использован при лечении НАСГ, однако применение его в качестве препарата первой линии не рекомендуется [63].

В настоящее время изучают свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 — двойного агониста рецепторов PPARα и PPARδ.

**Другие лекарственные препараты**

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** обладает плейотропными свойствами, определяющими ее эффективность в терапии НАЖБП: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим. Кроме того, УДХК оказывает модулирующее действие на процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно и играет роль патогенетического механизма повреждения печени, и, наоборот, стимулирует недостаточный выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния

токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта.

В ряде исследований показана эффективность УДХК в нормализации функциональных проб печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита. В 2009 г. V. Ratziu и соавт. [64] представили результаты рандомизированного двойного слепого исследования по изучению эффективности УДХК в лечении 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Пациенты были разделены на две группы: включенные в первую группу получали УДХК в дозе 30 мг/кг в сутки, вошедшие во вторую — плацебо. Курс лечения составил 12 мес. Согласно результатам исследования, у пациентов, леченных УДХК, достоверно снизилась активность АлАТ, АсАТ и ГГТ в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо ( $p < 0,005$ ), а также с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза. Аналогичные результаты с достоверностью  $p = 0,001$  получены в исследовании с участием пациентов с НАСГ, проведенном в 2015 г., но с использованием меньшей дозы УДХК — 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес [65].

В 2015 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного M. Mueller и соавт. [66], в котором изучали влияние УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. УДХК увеличивала утилизацию печеночного ХС, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АсАТ, ГГТ, общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани. По данным метаанализа, выполненного Z. Xiang и соавт. [67], УДХК способствовала уменьшению выраженности стеатоза печени.

В последние годы установлено влияние УДХК на ИР — один из ведущих механизмов патогенеза МС и НАЖБП. По-видимому, это свойство УДХК связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также на фарнезоидный X рецептор. Недавно установлено, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии.

В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК. Кроме того, УДХК снижает восприимчивость гепатоцитов

к воспалительным агентам и нормализует спектр липидов, что делает рациональным ее применение при лечении пациентов с НАЖБП [68].

Достоверное снижение ИР ( $p < 0,001$ ), нормализация липидного профиля с повышением уровня ЛПВП ( $p = 0,037$ ) и уменьшением толщины комплекса интима—медиа коронарных артерий у пациентов с НАЖБП ( $p < 0,001$ ), а также достоверное снижение уровня АлАТ и АсАТ ( $p < 0,001$ ) на фоне терапии УДХК были показаны также в исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт. [69].

Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени; дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает ИР и приводит к уменьшению толщины комплекса интима—медиа [65, 70].

**Комбинация УДХК и витамина Е** способствует снижению активности сывороточных трансаминаз, улучшению гистологической картины печени, уменьшает апоптоз, восстанавливает циркулирующий уровень адипонектина, что, помимо цитопротективного, дает метаболический эффект и делает использование данной комбинации рациональным [71].

**Комбинация УДХК и статинов.** В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан» установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами [72, 73]. Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС показал, что достоверное снижение этих показателей происходит у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита [74].

Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ( $p < 0,005$ ). Вторичный анализ результатов этого исследования показал, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов, в частности АлАТ [72–74].

В Методических рекомендациях МЗ РФ «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией

С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина предложена следующая схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени: Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение с назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с патологией печени (в том числе неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом) с высоким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статин+УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз [75].

Таким образом, в приведенных выше исследованиях показано, что применение УДХК при лечении пациентов с НАЖБП позволяет снизить уровень АлАТ, АсАТ, ГГТ, уменьшить выраженность стеатоза и, по некоторым данным, фиброза печени, а также оказывает позитивное влияние на метаболические показатели, определяющие риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов. Тяжелых побочных эффектов УДХК у пациентов с НАЖБП не отмечено, препарат отличается хорошей переносимостью [67].

**Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)** оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По некоторым данным, у больных с НАЖБП они уменьшают выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижают уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполлипидемические). Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени получено в пяти рандомизированных исследованиях с объективной оценкой исхода, которая дала положительные результаты [76–80].

В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании [76], в котором приняли участие пациенты с жировой инфильтрацией печени в сочетании с СД 2-го типа, показано улучшение гистологической картины печени у пациентов, получавших ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 раза в день).

В России проведено рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование [77], в которое были включены 215 пациентов с НАСГ и СД 2-го типа с неосложненным течением, который контролировался диетой и приемом метформина. Отмечено достоверное снижение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес терапии ЭФЛ. У пациентов из группы длительного исследования (период наблюдения 7 лет) выявлено замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей неинвазивного теста ФиброМакс.

Изучение эффективности ЭФЛ в трех репрезентативных группах пациентов с НАЖБП: первичная НАЖБП, НАЖБП и СД 2-го типа на фоне базовой терапии метформин и ниоглиазон, НАЖБП и смешанная гиперлипидемия, получавших аторвастатин и эзетимиб, показало снижение активности трансаминаз, улучшение эхоструктуры печени по данным УЗИ и эластографии независимо от степени выраженности НАЖБП и наличия фонового заболевания ( $p \leq 0,001$ ). Все пациенты получали ЭФЛ по 1800 мг/сут в течение 24 нед, затем по 900 мг/сут в течение следующих 24 нед, им также рекомендовали стандартизированную диету и дозированные физические нагрузки. Рецидив через 6 мес после отмены лечения был зафиксирован у 35,9% пациентов с первичной НАЖБП и у 27,1% пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа или смешанной гиперлипидемией [78].

При сочетании НАЖБП и СД 2-го типа одновременное назначение ЭФЛ и метформина способствует нормализации активности аминотрансфераз, уменьшению выраженности гипертриглицеридемии и снижению уровня ЛПНП [79, 80].

Применение ЭФЛ при лечении беременных с НАЖБП приводит к снижению активности АлАТ и АсАТ, уменьшению выраженности метаболической плацентарной недостаточности и степени выраженности гестоза [81, 82].

Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование по оценке практики назначения препарата «Эссенциале Форте N LIDER», выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности препарата при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 раза в день) в течение 12 нед в условиях реальной практики [82].

**Препараты растительного происхождения.** Получены данные о возможной эффективности в лечении НАЖБП препаратов на основе расторопши. Основным действующим началом экстракта расторопши является силимарин, наиболее активным компонентом которого служит

силибинин. Механизм действия силимарина изучен недостаточно. Имеются определенные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении НАСГ у пациентов с ожирением. В небольшом плацебоконтролируемом исследовании пациенты с НАСГ получали легалон и у них было отмечено снижение активности сывороточных трансаминаз, однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии силибина на течение НАСГ не получено [84–86].

**Метадоксин.** Метадоксин — синтетический препарат, который в настоящее время лицензирован для применения при лечении пациентов с АБП в Италии, Португалии, Кореи и других странах; его эффективность подтверждена результатами ряда опубликованных клинических исследований. В экспериментах доказано, что данное соединение повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола, восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных СЖК в плазме, уменьшает повреждающее действие свободных радикалов, способствует поддержанию нормального уровня АТФ и глутатиона в клетке, восстановлению потенциала клеток. Кроме того, метадоксин приводит к уменьшению накопления ТГ и жирных кислот в клетках печени, таким образом оказывая влияние на процессы некроза и апоптоза гепатоцитов, а также снижает индукцию синтеза ФНО $\alpha$ . Принимая во внимание накопленные данные о патогенезе НАСГ, роли оксидативного стресса в развитии заболевания и свойствах метадоксина, высказано предположение, что данный препарат может быть эффективен в лечении НАЖБП, для подтверждения которого требуется дальнейшее проведение клинических исследований. Убедительных данных о клинически значимом положительном влиянии метадоксина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [87].

**S-аденозил-L-метионин.** S-аденозил-L-метионин (адеметионин) образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионинаденозилтрансферазой, и участвует в трех основных биохимических процессах в организме: трансметилировании, транссульфурировании и трансаминировании. В реакциях трансметилирования, 85% которых протекает именно в печени [88], адеметионин — донор для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. Что наиболее важно, реакции метилирования необходимы для образования *фосфотидилхолина* (ФХ) из *фосфотидилэтаноламина* (ФЭА) [88].

В эксперименте показано, что недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза ФХ и сборки ЛПОНП, которые ответственны за элиминацию ТГ и жирных кислот

из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием стеатогепатита [89]. Таким образом, нарушения баланса ФХ/ФЭА являются одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП и основанием для проведения патогенетически обоснованной терапии адеметионином при лечении пациентов данной категории [89]. Тем не менее убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. В ближайшее время ожидаются результаты только что законченного клинического исследования по изучению эффектов адеметионина у пациентов с НАЖБП (исследование ЕХРО), зарегистрированного в Международной базе клинических исследований под номером NCT01754714 [90–93].

Препараты адеметионина обычно применяют в дозе 800–1600 мг/сут (таблетированные формы) или 400–800 мг/сут (форма для внутримышечного или внутривенного введения). Для лечения госпитальных пациентов рекомендуют использовать ступенчатую терапию: внутривенное введение препарата в стандартных дозах продолжительностью до 2 нед с последующим переходом на пероральную терапию в амбулаторных условиях. Данные об адекватной продолжительности терапии при НАСГ отсутствуют. Пациентам пожилого возраста ввиду возможного снижения функции почек дозы адеметионина нужно подбирать, начиная с минимальных доз. Учитывая тонизирующий эффект адеметионина, его не рекомендуют принимать перед сном.

Побочных эффектов на фоне приема данного препарата, как правило, не отмечают. Возможны бессонница, изменения настроения и раздражительность при приеме адеметионина в больших дозах (более 1600 мг/сут), в связи с чем рекомендуют индивидуальный подбор максимальной дозы и последний прием препарата не позднее 18 часов [93].

**Глицирризиновая кислота.** Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты обусловлено ингибированием гистаминовых, серотониновых, брадикининовых и других воспалительных реакций, а также уменьшением проницаемости сосудистых стенок, антипролиферативным и антикининовым эффектами. Предположительный механизм противовоспалительного действия — ингибирование протеинкиназы С, блокирующей рецепторы лейкоцитов CD4+, что приводит к уменьшению выраженности воспалительного процесса. Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты объясняют также псевдокортикоидным эффектом: она ингибирует 11 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназу (катализирующую переход кортизола в кортизон), что способствует увеличению содержания кортизола

в крови и уменьшению иммуносупрессорного действия кортизона.

Антиоксидантную активность глицирризина связывают с блокированием усиленного ПОЛ через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того, глицирризиновая кислота способна связываться с прооксидантом простагландином E<sub>2</sub> и инактивировать ферменты, инициирующие ПОЛ.

Таким образом, гистологические и биохимические исследования показали, что глицирризиновая кислота восстанавливает функциональную активность клеток печени, нормализует ферментный спектр крови у больных острыми и хроническими гепатитами различной этиологии. Глицирризиновая кислота усиливает гепатопротекторное действие фосфолипидов [94], обладая высокой биологической активностью. Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии глицирризиновой кислоты на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [95].

## Заключение

НАЖБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, значительно различающихся по совокупности этиопатогенетических факторов, скорости прогрессирования и прогнозу. В то время как у большинства пациентов стеатоз так и остается стеатозом в течение всей жизни,

у некоторых из них болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза, а в ряде случаев — гепатоцеллюлярной карциномы.

Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела необходимо рекомендовать добиваться ее уменьшения с помощью низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, причем эффект последних представляется более значимым. Назначение средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину, обосновано с патогенетической точки зрения, однако они не всегда оказывают выраженное и стойкое действие.

Другой важный механизм развития воспаления на фоне стеатоза, т. е. перехода НАЖБП в стадию НАСГ, — оксидативный стресс, ведущий к повреждению мембран и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, назначение препаратов с мембранстабилизирующим и антиоксидантным действием пациентам с НАСГ также представляется логичным. Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии.

## Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. - 2007. - № 8. - С. 88-92.
1. Buyeверov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaya M.V. Pathogenic Treatment of non-alcoholic steatohepatitis: justification, efficacy, safety // Ter. arkh. - 2007. - No. 8. - P. 88-92.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2009. - № 1. - С. 3-9.
2. Buyeверov A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic treatment // Klin perspekt gastroenterol, gepatol - 2009. - № 1. - P. 3-9.
3. Корнеева О.Н., Драккина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2005. - № 4. - С. 21-4.
3. Korneyeva O.N., Drapkina O.M., Buyeверov A.O., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease as metabolic syndrome manifestation // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2005. - № 4. - P. 21-4.
4. Browning J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. - 2004. - Vol. 40. - P. 1387-95.
5. Clark J.M. et al. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. // Am J Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - P. 960-7.
6. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Шульпекова Ю.О.

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод рекомендации. - М.: М-Вести, 2009. - 20 с.

6. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: practical guidelines. - M.: M-Vesti, 2009. - 20 p.
7. Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2014. - Т. 24, № 4. - С. 32-8.
7. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective follow-up study DIREGL 01903) // Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol. - 2014. - Vol. 24, № 4. - P. 32-8.
8. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2014. - Т. 24, № 5. - С. 36-41.
8. Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective diagnostics of diffuse liver diseases at out-patient stage // Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol. - 2014. - Vol. 24, № 5. - P. 36-41.
9. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2007. - Т. 85, № 9. - С. 72-7.
9. Pavlov Ch.S., Kotovich M.M. The value of liver biopsy and morphological investigation at children and adults in

- clinical practice // *Klin med.* - 2007. - Vol. 85, № 9. - P. 72-7.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения // *Врач.* - 2010. - № 12. - С. 13-9.
  10. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease by non-invasive screening diagnostics of the population // *Vrach* - 2010. - № 12. - P. 13-9.
  11. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. - 2-е изд. - М.: М-Вести, 2005. - 205 с.
  11. Ivashkin V.T. Disease of the liver and biliary tracts: Manual for doctors. - 2 ed. - M.: M-Vesti, 2005. - 205 p.
  12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2010. - Т. 20, № 1. - С. 4-13.
  12. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Lipotoxicity and other metabolic disorders at obesity // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2010. - № 1. - P. 4-13.
  13. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // *Semin Liver Dis.* - 2004. - Vol. 24. - P. 3-20.
  14. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Natale S., Forlani G., Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes.* - 2001. - Vol. 50. - P. 1844-50.
  15. Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // *Clin Pharmacol Ther.* - 2010. - Vol. 87, N4. - P. 473-8.
  16. Nestler J.E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome // *N Engl J Med.* - 2008. - Vol. 358, N 3. - P. 47.
  17. Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2013. - Vol. 10. - P. 330-44.
  18. Spalding K.L., Arner E., Westermark P.O. Dynamics of fat cell turnover in humans // *Nature.* - 2008. - Vol. 453(7196), N 5. - P. 783-7.
  19. Пальцова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* - 2014. - № 1. - С. 18-23.
  19. Palgova L.K. Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and clinical issues. Are there are ways for decision // *Consilium medicum. Gastroenterology.* - 2014. - № 1. - P. 18-23.
  20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2012. - Т. 22, № 3. - С. 38-48.
  20. Galimova S.F. Drug-induced liver diseases (part 1) // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2012. - T. 22, № 3. - С. 38-48.
  21. Tilg H., Mae Diehl A. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Eng J Med.* - 2000. - Vol. 343, N 20. - P. 1467-76.
  22. Маммаев С.Н., Богомедова Н.В., Богомолов П.О., Мажидов А.И. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2007. - Т. 17, № 4. - С. 30-5.
  22. Mamtaev S.N., Bogomedova N.V., Bogomolov P.O., Mazhidov A.I., et al. Cytokine system at non-alcoholic steatohepatitis // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2007. - Vol. 17, № 4. - P. 30-5.
  23. Youmossi Z.M. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 28, N 1. - P. 2-12.
  24. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9, N 3. - P. 185-94.
  25. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // *N Engl J Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1106-9.
  26. Abenavoli L., Peta V. Role Of Adipokines And Cytokines In Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9(Suppl 3). - P. 134-40.
  27. Arias-Loste M.T., Ranchal I., Romero-Gomez M., Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance // *Int J Mol Sci.* - 2014. - Vol. 15, N 12. - P. 23163-78.
  28. Barshop N.J., Sirlin C.B., Schwimmer J.B., Lavine J.E. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 28. - P. 13-24.
  29. Chiang J.Y.L., Tiangang L. Bile acid metabolism // *J Lipids.* - 2012. - 2012:754067.
  30. Vidal-Puig A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // *Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease» Vienna, Austria, February 27 - March 1, 2009.* - Program and Abstracts. - P. 17.
  31. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle Interventions for the Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review // *J Hepatol.* - 2011. - Vol. 56, N 11. - P. 255-66.
  32. Chalasani N. Who should be screened for NASH? // *Ann N Y Acad Sci.* - 2013. - Vol. 1281. - P. 106-22.
  33. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // *Клин мед.* - 2009. - Т. 87, № 11. - С. 40-4.
  33. Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Ivashkin V.T., et al. Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis estimation: original studies in versatile hospital // *Klin med.* - 2009. - Vol. 87, № 11. - P. 40-4.
  34. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* - 2005. - N 41. - P. 1313-21.
  35. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G.A. position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference // *J Hepatol.* - 2010. - Vol. 53. - P. 372-84.
  36. Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology.* - 2013. - Vol. 58, N 5. - P. 1644-54.
  37. Moschetta A., Modica S., Gadaleta R.M. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut - liver axis // *Nucl Recept Signal.* - 2010. - Vol. 8. - S005.
  38. Harrison S.A., Torgerson S., Havashi P., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 98, N 11. - P. 2485-90.
  39. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations // *Hepatol Int.* - 2013. - Vol. 7 (Suppl. 2). - S.765-70.
  40. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades // *Wld J Hepatol.* - 2014. - Vol. 12, N6. - P. 894-900.
  41. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V., Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1.* Art. No.: CD010542. I: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
  42. Martinez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis // *Hepatology.* - 2011. - Vol. 53, N 1. - P. 325-35.
  43. Masarone M., Frederico, Abenavoli L., Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9, N 3. - P. 126-33.
  44. Bedossa P. Consortium FLIP. Utility and appropriateness

- for the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic liver disease // *Hepatology.* - 2014. - Vol. 60. - P. 565-75.
45. Angulo P., Hui J., Marchesini G. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology.* - 2007. - Vol. 45. - P. 847-54.
  46. Shah A.G., Lydecker A., Murray K. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2009. - Vol. 7. - P. 1104-12.
  47. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. Development and validation of a simple NALFD clinical scoring system for identifying patient without advanced disease // *Gut.* - 2008. - Vol. 57. - P. 1441-7.
  48. L-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J Hepatol.* - 2015. - Vol. 63, N1. - P. 237-64.
  49. Маевская М.В., Буеверов А.О. Лечение алкогольной болезни печени / Под ред. акад. В.Т. Ивашкина: Метод рекомендации для врачей. - М.: Планида, 2011. - 24 с.
  49. Maevskaya M.V., Buyeverov A.O. Treatment of alcohol-induced liver disease / Ed. acad. V.T.Ivashkin: practical guidelines for doctors. - M.: Planida, 2011. - 24 p.
  50. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2011. - Т. 21, № 1. - С. 4-10.
  50. Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algorithm of alcohol-induced liver disease management // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2011. - Vol. 21, №1. - P. 4-10.
  51. Pavlov C.S., Casazza G., Pavlova M., Nikolova D., Tsochatzis E., Liusina E., Gluud C. Ultrasonography for diagnosis of cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3.* Art. No.: CD011602. I: 10.1002/14651858.CD011602.
  52. Zeljko Reiner, Ornella Guadamagna, Demaki Nair, Handrean Soran, Kees Hoving, Stefano Bertolini, Simon Jones, Marijana Coric, Sebastiano Calandra, John Yamilton, Terence Eagleton, Emilio Ros. Lysosomal Acid Lipase Deficiency - An Underrecognized cause of Dyslipidemia and Liver Dysfunction // *Atherosclerosis.* - 2014. - Vol. 235, N1. - P. 21-30.
  53. Sears D.D., Anand B.S. Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>
  54. Masterton G.S., Plevris J.N., Hayes P.C. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2010. - Vol. 31. - P. 679-92.
  55. Tarantino G., Saldalamacchia G., Conca P., Arena A. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Further Expression of the Metabolic Syndrome // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2007. - Vol. 22, N 3. - P. 293-303.
  56. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity // *Obes Surg.* - 2007. - Vol. 17. - P. 260-70.
  57. The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient // *Surg Obes Relat Dis.* - 2008. - Vol. 4 (Suppl 5) - S109-84.
  58. World Gastroenterology Organization Global Guideline. Obesity. <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
  59. Kostapanos M.S., Kei A., Eliasaf M.S. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // *Wld J Hepatol.* - 2013. - Vol. 5, N 9. - P. 470-8.
  60. Pacana T., Sanyal A.J. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* - 2012. - Vol. 15, N 6. - P. 641-8.
  61. Arun J. Sanyal et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Engl J Med.* - 2010. - Vol. 362, N 18. - P. 1675-85.
  62. O'Shea M., Darasathy A., McCullough M. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines // *Hepatology.* - 2010. - Vol. 51, N 1. - P. 307-28.
  63. Ozturk Z.A., Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseases // *Wld J Hepatol.* - 2014. - Vol. 6, N4. - P. 199-206.
  64. Ratziu V. et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // *EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009.* - Program and Abstracts. - P. 29.
  65. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yagbasan A., Dogan S., Baskol G. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2015. - Vol. 27, N 2. - P. 142-9.
  66. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefeler H. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J Hepatol.* - 2015. - Vol. 62, N 6. - P. 1398-404.
  67. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* - 2013. - Vol. 13. - P. 140.
  68. Liu J., Lu H., Lu Y.F., Lei X., Cui J.Y., Ellis E. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures // *Toxicol Sci.* - 2014. - Vol. 141. - P. 538-46.
  69. Ratziu V., Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol.* - 2011. - Vol. 54, N 5. - P. 1011-9.
  70. Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* - 2012. - Vol. 36 (Suppl 1). - S41-5.
  71. Ralmer M.L., Siergrist K., Zimmermann A., Dufuour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* - 2009. - Vol. 29, N 8. - P. 1184-8.
  72. Марцевич С.Ю., Кутушенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* - 2014. - Том. 10, № 2. - С. 147-52.
  72. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.J., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., Shavkuta G.V., Yakhontov D.A., RAKURS Working group. Studying of effect of ursodeoxycholic acid on efficacy and safety of statins at liver, gallbladder and/or biliary tract diseases (RAKURS study) // *Rational pharmacotherapy in cardiology.* - 2014. - vol. 10, № 2. - С. 147-52
  73. Кутушенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени

- (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015. - Том. 11, № 2. - С. 300-6.
73. Kutishenko N.P., Martsevich S.J., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., Reznik I.I., Shavkuta G.V., Yakhontov D.A., RAKURS Working group. Improvement of efficacy of hypolipidemic therapy in patients with high cardio-vascular risk with combined liver diseases (results additional analysis of RAKURS study results) // Rational pharmacotherapy in cardiology. - 2015. - vol. 11, № 2. - С. 300-6.
  74. Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N., Balashov I., Lerman O. Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RAKURS study (post-hoc analysis) // United European Gastroenterol J. - 2015. - Vol. 3 (Suppl 1). - P0624.
  75. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Метод рекомендации / Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. - М., 2014. - 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
  75. Dispensaric surveillance of patients with chronic non-infectious diseases and patients with high risk of their development: practical guidelines / Ed.: S.A. Boytsov and A.G. Chuchalin. - M., 2014. - 112 p. WWW-resource: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
  76. Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.-J., Johannes K.-J. Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes // Med Chir Dig. - 1988. - Vol. 17, N 1. - P. 61-5.
  77. Sas E., Grinevich V., Efimov O., Sherbina N. et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study // J Hepatol. - 2013. - Vol. 58. - S549.
  78. Dajani Al., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., Al Jaberi M.R., Nounou M.A., Semrin Al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with co-morbid disease // Hepatol Int. - 2013. - Vol. 7 (Suppl 1). - S108.
  79. Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease // Clin Focus. - 2008. - Vol. 23, N 17. - P. 1272-3.
  80. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // Med J Q ilu. - 2000. - Vol. 15. - P. 277-8.
  81. Рзаева Р.Н., Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Прокопенко В.М., Тумасова Ж.Н. Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении // Журн акуш и женск бол. - 2013. - № 6. - С. 47-54.
  81. Rzaeva R.N., Mozgovaya E.V., Palgova L.K., Prokopenko V.M., Tumasova Zh.N. Course of pregnancy at hepatic steatosis and obesity // Zhurn akush i zhensk bol. - 2013. - № 6. - P. 47-54.
  82. Palgova L., Tarasova M., Borisova I. The influence of high level of aminotransferase on pregnancy and delivery // Abstracts of APASL Liver Week. - Hepatology International. - 2015. - Vol. 7, S. 1. - S106-107.
  83. Sas E.I., Blinov D.V., Zimovina U.V. и др. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2015. - № 1. - С. 9-17.

83. Sas Ye.I., Blinov D.V., Zimovina U.V., et al. Features of patients receiving essential phospholipids in real clinical practice // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2015. - № 1. - P. 9-17.
84. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and Hepatoprotective Effects of Silibinin in a Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis // Evid Based Complement Alternat Med. - 2011: nep164.
85. Ka S.O., Kim K.A., Kwon K.D. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // Int J Mol Med. - 2009. - Vol. 23, N5. - P. 633-7.
86. Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // J Hepatol. - 2009. - Vol. 50, N 6. - P. 1102-11.
87. Feher J., Vali A., Blazovics A., Lengyel G. The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyridolone-carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases // J Intern Med Res. - 2003. - Vol. 31. - P. 537-51.
88. Mazen N., Mato J.M., Shelly C.L. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // Exp Biol Med. - 2015. - Vol. 240. - P. 809-20.
89. Li Z., Agellon L.B., Allen T.M., Umeda M., Jewell L., Mason A., Vance D.E. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis // Cell Metab. - 2006. - Vol. 3. - P. 321-31.
90. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрал®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2010. - Т. 9, № 1. - С. 3-10.
90. Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2010. - Vol. 9, № 1. - С. 3-10.
91. Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury // Wld J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16, N 11. - P. 1366-76.
92. Kalhan S.C., Edmison J., Marczewski S., Dasarathy S., Gruca L.L., Bennett C., Duenas C., Lopez R. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // Clin Sci (Lond). - 2011. - Vol. 121, N4. - P. 179-89.
93. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // J Hepatol. - 2012. - N57. - P. 1097-109.
94. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2010. - № 3. - С. 3-11.
94. Vyuchnova Ye.S., Maev I.V., Babin S.M. Efficacy of essential phospholipids in treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2010. - № 3. - P. 3-11.
95. Ming L.J., Yin A.C. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // Nat Prod Commun. - 2013. - Vol. 8, N 3. - P. 415-8.

## Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника

А.А. Шептулин<sup>1</sup>, М.А. Визе-Хрипунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минздрава РФ, Ульяновск, Российская Федерация

### Comparative of relation of American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome management

A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, M. A. Vize-Khripunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of internal diseases, hospital course, State educational state-funded institution of higher professional education «Ulyanovsk state university», Ministry of healthcare Russian Federation, Ulyanovsk, Russian Federation

**Цель обзора.** Сравнить американские, немецкие, французские и российские рекомендации по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

**Основные положения.** Согласно американским и французским рекомендациям, диагноз СРК следует ставить, ориентируясь главным образом на соответствие клинических симптомов Римским критериям СРК, тогда как в немецких и российских рекомендациях эти симптомы называют неспецифичными и рассматривают диагноз СРК как диагноз исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования больных.

При определении подходов к лечению американские рекомендации не включают в себя общие мероприятия, считают малоэффективными коррекцию диеты, а также такие препараты, как спазмолитики, полиэтиленгликоль, пробиотики. Напротив, немецкие, французские и российские рекомендации уделяют общим мероприятиям и диетическим

**Aim of review.** To compare the American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome (IBS) management.

**Summary.** According to the American and French guidelines, the diagnosis of IBS should be made mainly according to compliance of clinical symptoms to Rome criteria of IBS, whereas German and Russian guidelines determine these symptoms as nonspecific and consider the diagnosis of IBS as the diagnosis of exclusion which can be made only after careful investigation of patients.

At definition of treatment approaches the American guidelines do not include general actions, consider dietic modifications as insufficiently effective as well as with such drugs as antispasmodics, polyethyleneglycol and probiotics. On the contrary, the German, French and Russian guidelines pay special attention to general recommendations and dietary modification and consider above-mentioned pharmaceuticals as quite effective.

**Conclusion.** Presented guidelines are similar to each other in respect of their plot; however significantly

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com);

119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com); 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

аспектам лечения очень большое внимание и считают названные лекарственные средства достаточно эффективными.

**Заключение.** Представленные рекомендации сходны друг с другом в плане их построения, однако существенно различаются в подходах к диагностике СРК и оценке эффективности ряда лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение.

Актуальность проблемы *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) обуславливается прежде всего его широкой распространенностью среди населения, нередко допускаемыми ошибками в диагностике данного заболевания, а также недостаточной эффективностью его лечения. Все это определило тот интерес, который вызвало к себе появление в последние годы в разных странах (США, Германия, Франция и Россия) клинических рекомендаций по ведению больных с СРК. Мы решили сравнить указанные рекомендации между собой с целью выявления сходства и различий между ними в подходах к диагностике СРК и оценке эффективности лекарственных препаратов, применяющихся при его лечении.

Были проанализированы следующие рекомендации: «Систематический, основанный на доказательствах обзор по ведению больных синдромом раздраженного кишечника рабочей группы по СРК Американского колледжа гастроэнтерологов» (An evidence-Based Systematic Review of the Management of Irritable Bowel Syndrome American College of Gastroenterology Task Force on IBS, 2009) [2], «Рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника и хроническими идиопатическими запорами» (American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation, 2014) [3], «Объединенные рекомендации по синдрому раздраженного кишечника (определение, патофизиология, диагностика и лечение)» Немецкого общества по заболеваниям пищеварительной системы и обмена веществ и Немецкого общества по нейрогастроэнтерологии и моторике (Guideline Irritable Bowel Syndrome: Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM, 2011) [4], «Практические рекомендации по лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК)» Национального французского общества гастроэнтерологов (Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SIL).

differ in diagnostic approach to IBS and assessment of efficacy of series of drugs.

**Key words:** irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment.

Conseil de pratique. Société Nationale Française de Gastroentérologie) (2013) [6] и «Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника» (2014) [1].

Мы сравнили между собой приведенные национальные рекомендации по трем позициям: отношение к правильности определения СРК, данного в Римских критериях СРК III пересмотра, трактовка критериев постановки диагноза СРК и оценка эффективности лекарственных препаратов, применяющихся при его лечении.

Как известно, последними Римскими критериями **СРК определяется** как комплекс функциональных расстройств, включающий в себя боли или ощущение дискомфорта в животе, которые уменьшаются после акта дефекации и сочетаются с изменениями частоты и консистенции стула. Данный диагноз предполагает отсутствие органических заболеваний, способных объяснить указанные клинические симптомы. При этом жалобы должны отмечаться не менее 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев [5].

По рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов необходимо упростить это определение и сделать его «дружественным для клиницистов» («clinician friendly»). Авторами предлагается собственное определение, согласно которому под СРК понимается «заболевание, характеризующееся болями или ощущением дискомфорта в животе, связанными с нарушением функции кишечника, продолжающимися свыше 3 месяцев». Не трудно заметить, что в результате такого упрощения исчезает важнейший признак СРК («боли уменьшаются после акта дефекации»), а продолжительность жалоб, требуемая для постановки диагноза, сокращается с 6 до 3 месяцев. На наш взгляд, подобная корректировка расширит круг больных, которым будет ставиться диагноз СРК, и, как следствие, приведет к увеличению числа пациентов, в действительности его не имеющих.

Первое знакомство с оценкой существующей трактовки СРК, данной в немецких рекоменда-

ях, вызывает в памяти эпизод известного фильма, где герой одной из новелл, надев пиджак с чужого плеча, восклицает: «Широко!» и получает в ответ реплику: «Где же широко? Тогда уж, скорее, узко!». Согласно немецким рекомендациям, необходимо расширить определение СРК и включить в него все симптомы, имеющиеся у больных, которые могут выходить на первый план в клинической картине заболевания (в частности, метеоризм и чувство распирания в животе).

Однако гораздо важнее, что авторы немецких рекомендаций подвергают жесткой критике определение СРК в Римских критериях III, по существу, называя эти критерии «нереалистичными и не применимыми на практике» (unrealistic and impracticable). По их мнению, оно имеет «принципиальные недостатки» (fundamental weakness), ориентировано на постановку диагноза СРК только на основании оценки клинических симптомов и не предполагает диагноза исключения. На самом деле, как подчеркивается немецкими исследователями, клиническая картина СРК является неспецифичной и может встречаться при самых разных заболеваниях.

Указанное замечание делается и авторами российских рекомендаций (с той лишь разницей, что оно приводится не в разделе «Определение», а в разделе, посвященном постановке диагноза СРК). Что же касается дефиниции СРК в Римских критериях III, то в российских рекомендациях дается лишь примечание, в котором обращается внимание на возможность разной трактовки больными СРК понятий «диарея» и «запор» и соответственно на необходимость более частого использования в процессе сбора анамнеза Бристольской шкалы консистенции кала.

Рекомендации Национального французского общества гастроэнтерологов дают определение СРК в соответствии с Римским критериям III без каких-либо изменений и дополнений.

В опубликованных рекомендациях по-разному трактуются **критерии постановки диагноза СРК**. Так, в рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологов упор делается на обнаружение «симптомов тревоги» (лихорадка, кровь в испражнениях, первое возникновение клинических симптомов в пожилом возрасте, а также прерывание ночного сна в результате их появления, немотивированное похудание, анемия, увеличение СОЭ и др.). При этом отсутствие «симптомов тревоги», как подчеркивается в рекомендациях, «должно убедить врача, что диагноз СРК правильный». При отсутствии «симптомов тревоги» и соответствии клинической картины заболевания Римским критериям III больным, по мнению авторов, не требуется проведение лабораторного и инструментального обследования (в частности, выполнение колоноскопии, если пациент моложе 50 лет). Опасность такого подхода очевидна.

Несомненное удешевление обследования больных будет сопровождаться повышением вероятности диагностических ошибок. Недостатком этой части американских рекомендаций является также отсутствие раздела дифференциального диагноза.

В немецких рекомендациях роль «симптомов тревоги» в постановке диагноза СРК оценивается очень неоднозначно. Их специфичность, как полагают авторы, является очень высокой, однако чувствительность остается крайне низкой. Другими словами, наличие «симптомов тревоги», действительно, исключает диагноз СРК, но их отсутствие отнюдь не подтверждает его. Можно полностью согласиться с этим замечанием: многие органические (в том числе онкологические) заболевания протекают на ранних стадиях без каких-либо «симптомов тревоги», а их появление свидетельствует нередко о той стадии, когда при оценке прогноза, как говорится, «поезд уже ушел».

Немецкие рекомендации считают необходимым обязательно исключать при постановке диагноза СРК следующие заболевания: бактериальные и паразитарные инфекции (в первую очередь, *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь), язвенный колит и болезнь Крона, микроскопический (коллагеновый и лимфоцитарный) колит, хронический панкреатит, нейроэндокринные опухоли, дисахаридазную недостаточность, целиакию, синдром избыточного бактериального роста, дивертикулярную болезнь кишечника, гипер- и гипотиреоз.

Особое внимание уделяется в этом разделе колоректальному раку и раку яичника. По данным авторов немецких рекомендаций, частота выявления колоректального рака в течение первого года после постановки диагноза СРК в 16 раз превышает таковую у лиц, не имеющих указанных клинических симптомов. Это свидетельствует о том, что у целого ряда больных начальные симптомы колоректального рака были ошибочно расценены как проявления СРК. У 50% женщин с начальными стадиями рака яичника первые клинические симптомы неотличимы от таковых при СРК.

По мнению авторов немецких рекомендаций, для исключения при постановке диагноза СРК широкого круга заболеваний требуется проведение тщательного лабораторного и инструментального обследования, включающего полный клинический и биохимический анализы крови, микробиологические исследования кала, исследование токсинов А и В *Clostridium difficile*, определение уровня эластазы-I и кальпротектина в кале, исследование серологических маркеров целиакии, уровня тиреотропного гормона, проведение ультразвукового исследования и колоноскопии с прицельной биопсией. Все женщины с подозрением на СРК должны быть проконсультированы гинекологом с проведением при необходимости дополнительного обследования.

В российских рекомендациях также подчеркивается, что клинические симптомы СРК не специфичны и что отказ от ультразвукового исследования органов брюшной полости и проведения колоноскопии при наличии СРК-подобных симптомов чреват серьезными диагностическими ошибками и риском несвоевременного распознавания хронических воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака. Что же касается перечня диагностических мероприятий и круга дифференциально-диагностического поиска, то они аналогичны таковым в немецких рекомендациях.

Французские рекомендации, как и американские, рассматривают диагноз СРК главным образом как диагноз, который должен ставиться на основании оценки клинических симптомов и исключения «симптомов тревоги», однако при диарейном варианте СРК предполагают проведение колоноскопии с биопсией слизистой различных отделов толстой кишки для исключения микроскопического колита, а также ряда лабораторных исследований (определение уровня тиреотропного гормона, антител к тканевой трансглутаминазе, С-реактивного белка).

Наиболее сложным оказалось сопоставление оценок эффективности применения тех или иных лекарственных средств в различных рекомендациях. Это объясняется неодинаковыми подходами к доказательности эффективности препаратов, различиями в количестве степеней доказательности (от 3 до 5) и способах ее обозначения (цифровые, буквенные). Поэтому мы решили выбрать усредненный способ оценки, который мог бы подойти для всех рекомендаций.

Проведенная оценка эффективности лекарственных средств и методов лечения СРК включала в себя, в первую очередь, такой параметр, как степень рекомендации (strength), которая могла быть сильной (strong), умеренной (moderate) и слабой (weak). Сильная степень рекомендации подразумевала, что данный препарат (метод лечения) безусловно следует назначать и что польза от его применения значительно превышает риск возникновения побочных эффектов. Умеренная степень говорила о потенциальной возможности назначения препарата, который может оказаться эффективным в определенных случаях. Наконец, слабая степень рекомендации свидетельствовала о том, что данный препарат назначать скорее всего не стоит и что риск от его применения превышает предполагаемую пользу.

Помимо степени рекомендации оценка эффективности включала также уровень доказательности (quality of evidence), который мог быть высоким (high), умеренным (moderate) и низким (low). Высокий уровень доказательности предполагал ее подтверждение систематическими обзорами и рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) высокого качества. Умеренная

степень доказательности означала, что эффективность подтверждена исследованиями, выполненными по методу «случай—контроль», а также РКИ невысокого уровня. Низкий уровень доказательности свидетельствовал о том, что вывод об эффективности основывается на мнениях экспертов, лабораторных исследованиях и физиологических моделях. Доказательность эффективности тех или иных препаратов приведена во всех рекомендациях, кроме французских.

Как известно, лечение при СРК предполагает прежде всего *установление правильных взаимоотношений между врачом и пациентом (patient-physician relationship)*. В немецких рекомендациях этот аспект рассматривается как основа лечения больных с СРК (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий). Российские и французские рекомендации также включают в себя положение о важности указанного компонента терапии, правда, без оценок ее эффективности. В американских рекомендациях данный раздел полностью отсутствует: это является тем более удивительным, что все его основные положения были разработаны как раз американским психиатром Д. Дроссманом (D. Drossman).

Важное место в лечении СРК всегда занимала *диетотерапия*. Возможность улучшения течения болезни при применении специальных диет оценивается в американских рекомендациях весьма скептически (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — низкий). Напротив, немецкие рекомендации считают необходимым выявлять у больного непереносимость определенных пищевых продуктов и при наличии таковой соответствующим образом корректировать диету (степень рекомендации — умеренная; уровень доказательности — умеренный). В российских рекомендациях также очень подробно излагаются основные подходы к диетическому питанию пациентов с СРК, хотя конкретных оценок его эффективности не приводится. Французские рекомендации указывают на возможность применения диет с временным исключением тех или иных продуктов (преимущественно содержащих лактозу), однако считают эффективность некоторых популярных диет (аглютеновой, FUDMAPs) недостаточно доказанной.

В настоящее время резко возрос интерес к применению *пробиотиков* при лечении СРК. В американских рекомендациях указывается на то, что пробиотики как класс лекарственных средств могут уменьшить выраженность клинических симптомов СРК (в частности, метеоризма), однако противоречивость результатов, касающихся применения отдельных препаратов, делает степень рекомендаций — слабой, а уровень доказательности — низким. В немецких рекомендациях, наоборот, роль пробиотиков (бифидобактерий,

лактобактерий и др.) оценивается очень высоко, при этом целесообразным считается подбор конкретных пробиотиков с учетом варианта течения болезни (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий). В российских рекомендациях пробиотики (к примеру, комбинированные, содержащие различные штаммы бифидобактерий и лактобактерии) также рассматриваются как неотъемлемая часть лечения больных с различными вариантами СРК (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — умеренный). Во французских рекомендациях пробиотики указываются как препараты второй линии.

Как известно, основной группой лекарственных средств, используемых для купирования болей у пациентов с СРК, являются *спазмолитики*. В американских рекомендациях отмечается, что определенные спазмолитики при СРК могут оказывать кратковременный положительный эффект, который, однако, может сопровождаться при применении гиосцина бутилбромидом антихолинергическими побочными реакциями. В целом, эффективность этих препаратов оценивается в американских рекомендациях невысоко (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — низкий). В немецких же рекомендациях подчеркивается, что спазмолитики должны применяться (should be carried out) для купирования болей при СРК (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий). В российских рекомендациях спазмолитики также рассматриваются как эффективные препараты для устранения болей (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий). Французские рекомендации считают спазмолитики в таких случаях препаратами первого ряда.

Эффективность других лекарственных средств оценивается во всех рекомендациях с учетом варианта течения заболевания. В качестве препаратов, применяющихся при *диарейном варианте СРК*, называются лоперамида гидрохлорид, алосетрон, рифаксимин.

Несмотря на выраженное антидиарейное действие *лоперамида гидрохлорида* американские рекомендации рассматривают эффективность его применения при диарейном варианте СРК как недостаточно подтвержденную (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — низкий). Напротив, немецкие рекомендации считают назначение данного препарата таким больным оправданным (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий). В российских рекомендациях эффективность лоперамида гидрохлорида в случаях сочетания болей и диареи характеризуется как невысокая (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — умеренный).

Антагонист 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов *алосетрон* приводится только в американских рекомендациях. Он позиционируется как препарат для лечения женщин с резистентными формами диарейного варианта СРК, причем его применение с учетом возможных побочных эффектов (запоры, риск развития ишемического колита) считается возможным лишь в рамках специальной программы мониторинга безопасности. В немецких, французских и российских рекомендациях алосетрон не рассматривается, поскольку этот препарат в европейских странах не лицензирован.

Что касается малоабсорбируемого антибиотика *рифаксимина*, то американские рекомендации считают возможным его назначение при диарейном варианте СРК (степень рекомендаций — слабая, уровень доказательности — умеренный). В немецких рекомендациях использование рифаксимина расценивается как малоэффективное, однако допускается в случаях сочетания диареи и метеоризма (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий). В российских рекомендациях назначение рифаксимина больным с диарейным вариантом СРК считается целесообразным (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий).

При лечении *СРК с преобладанием запоров* оценивалась эффективность применения псиллума, слабительных средств и прукалоприда.

Назначение *псиллума*, представляющего собой пустые клеточные оболочки растения *Plantago ovata*, было признано целесообразным во всех рекомендациях, причем степень рекомендации была расценена как слабая — в американских и умеренная — в немецких и российских, уровень доказательности был определен как умеренный во всех трех документах.

Из большого перечня слабительных препаратов в исследуемых работах рассматривался только *полиэтиленгликоль*. Правда, в американских рекомендациях была подчеркнута лишь его способность увеличивать частоту стула при отсутствии влияния на боли (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — низкий). В немецких и российских рекомендациях назначение полиэтиленгликоля (макроголя) при лечении обстипационного варианта СРК было признано оправданным (степень рекомендации — умеренная в обоих документах, степень доказательности — соответственно умеренная и высокая).

Что касается других слабительных (лактюлоза, стимулирующие слабительные), то они были представлены только в российских рекомендациях. В немецких рекомендациях сделана оговорка, что применение лактулозы и стимулирующих слабительных при обстипационном варианте СРК нежелательно из-за возможности усиления болей и метеоризма и допускается в исключительных случаях.

Неоднозначно оценивается и целесообразность применения агониста 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов *прукалоприда*. В американских рекомендациях указывается, что этот препарат (лицензированный в Канаде и европейских странах) хорошо зарекомендовал себя при лечении функциональных запоров, но нет данных о его эффективности при обстипационном варианте СРК. По этой же причине прукалоприд отсутствует и в российских рекомендациях. В немецких рекомендациях, несмотря на отсутствие сведений об эффективности этого препарата при лечении СРК с запорами, назначение его таким пациентам считается возможным (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — умеренный).

Во всех рекомендациях оценивается эффективность применения *трициклических антидепрессантов* (ТЦА) и *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* (СИОЗС), а также *психотерапевтических методов* при разных вариантах СРК.

Как отмечается в американских рекомендациях, ТЦА и СИОЗС эффективны в устранении болей и других симптомов СРК, однако побочные реакции (головокружение и сухость во рту), а также негативное отношение к этим препаратам пациентов и врачей сдерживают их использование (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — высокий).

В немецких рекомендациях указывается, что ТЦА могут применяться при наличии депрессии и тревоги у больных с диарейным вариантом СРК, причем их лучше назначать в меньших дозах, чем при лечении депрессии (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий). При обстипационном варианте СРК применение ТЦА нецелесообразно, в таких случаях лучше назначать СИОЗС (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — умеренный).

Очень важным, на наш взгляд, является содержащееся в немецких рекомендациях положение, согласно которому в настоящее время нет убедительных данных об эффективности нейрореплетиков при СРК. До сих пор врачи при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта нередко назначают без достаточных на то оснований препараты этой группы (в частности, эглонил), способные давать серьезные побочные эффекты.

В российских рекомендациях также считается целесообразным применение ТЦА и СИОЗС при СРК с целью купирования болей и для лечения сопутствующих эмоциональных нарушений (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — высокий). Французские рекомендации рассматривают данные лекарственные средства как препараты второй линии.

*Психотерапевтические методы* (когнитивная поведенческая терапия, динамическая психотерапия, гипнотерапия) в американских рекоменда-

циях считаются эффективными при лечении больных с СРК, но в качестве обязательного условия требуется присутствие искусного и опытного терапевта, что ограничивает широкое применение этих методов и определяет слабую степень рекомендации и низкий уровень доказательности.

Немецкие рекомендации рассматривают психотерапевтические методы как средство терапии второй линии (second-line therapy), к которым целесообразно прибегать при наличии психосоциального стресса, а также сопутствующих психологических нарушениях в тех случаях, когда применяемые с этой целью препараты оказываются недостаточно эффективными (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий). В российских рекомендациях психотерапевтические методы также считаются эффективными, но без оценки степени рекомендаций и уровня доказательности.

Кроме того, следует назвать лекарственные препараты, представленные в одних рекомендациях, но отсутствующие в других. Так, в американских рекомендациях прекрасную оценку получили селективный активатор кальциевых каналов 2-го типа любипростон и агонист гуанилатциклазы С линаклотид, усиливающие секрецию воды в просвет кишечника и эффективные в лечении обстипационного варианта СРК (степень рекомендации применительно к обоим препаратам — сильная, уровень доказательности — высокий). В европейских странах (за исключением Швейцарии) данные препараты не лицензированы. При попытке лицензирования любипростона в других европейских странах в 2009 г. препарат не был одобрен «по стратегическим соображениям» (strategic reasons) [4].

В свою очередь, в немецких рекомендациях приводятся комбинированный растительный препарат STW5/Иберогаст, применение которого считается целесообразным у больных как с обстипационным, так и диарейным вариантом СРК (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — умеренный), а также колестирамин, способный оказать хороший эффект при лечении диарейного варианта СРК (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — низкий). В немецких рекомендациях указывается и на возможность комбинации в ряде случаев различных лекарственных препаратов. Так, при наличии метеоризма считается оправданной комбинация спазмолитиков и симетикона.

В российских рекомендациях для лечения диарейного варианта СРК позиционируется диоктаэдрический смектит (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — умеренный), для купирования болей в животе — агонист κ- и μ-опиодных рецепторов тримебутина малеат (степень рекомендации — умеренная, уровень доказательности — умеренный). В случаях метеор-

изма отмечается целесообразность использования комбинации спазмолитика альверина цитрата и симетикона.

## Заключение

Таким образом, анализ рекомендаций по диагностике и лечению СРК, принятых в разных странах, показывает, что между ними имеются существенные различия, касающиеся отношения к определению данного заболевания, подходов

к постановке диагноза и объему используемых для этого лабораторных и инструментальных исследований, оценки эффективности различных лекарственных препаратов. Накопление клинического опыта лечения таких больных, проведение новых рандомизированных контролируемых исследований и обобщение их результатов в систематических обзорах, несомненно, приведут к совершенствованию имеющихся рекомендаций и повысят уровень их доказательности.

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; (24) 2:92-101.
1. *Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K.* et al. Diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; (24)2:92.
2. *Brandt L.J., Chey W.D., Foffo-Orenstein A.E.*, et al. An Evidence-Based Systematic Review of the Management of Irritable Bowel Syndrome American College of Gastroenterology Task Force on IBS). Am J Gastroenterol 2009; 104(Suppl. 1):1-35.
3. *Ford A.C., Moayyedy 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):2-26.
4. *Layer P., Andresen V., Pehl C.*, et al. Guideline Irritable Bowel Syndrome: Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). Z Gastroenterol 2011; 49:237-93.
5. *Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D.*, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130:1480-91.
6. *Sabaté J.-M., Jouet P.* Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SIL). Conseil de pratique. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, 2013:1-5.

# Алгоритм использования иммунохимических копротестов в выявлении группы риска наличия колоректального рака и других клинически значимых заболеваний желудочно-кишечного тракта

Н.С. Сергеева<sup>1,2</sup>, Н.В. Маршутина<sup>1</sup>, Е.В. Зенкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава РФ

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

## Stool immunoassay for identification of colorectal cancer and other significant gastrointestinal diseases risk groups

N.S. Sergeeva<sup>1,2</sup>, N.V. Marshutina<sup>1</sup>, Ye.V. Zenkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gertsen Moscow oncological research institute, branch of Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ диагностической чувствительности трёх копрологических тестов как этапа формирования лабораторного алгоритма выявления групп риска наличия колоректального рака (КРР) и других социально значимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Материал и методы.** С помощью твердофазного иммуноферментного метода исследовано содержание hHb, hHb/Hp и fTu M2-PK в кале 447 человек: условно здоровых доноров (n=85); первичных

**Aim of investigation.** To carry out comparative analysis of diagnostic sensitivity of three immunochemical stool tests as a first step of laboratory algorithm to define high risk groups for colorectal cancer (CRC) and other clinically severe diseases of gastrointestinal tract (GIT).

**Material and methods.** Content of hHb, hHb/Hp and fTu M2-PK was investigated by solid-phase immunoenzyme tests in stool samples of 447 patients: 157 primary CRC cases, 121 stomach cancer (SC) patients, 64 ulcerative colitis (UC), 20 colonic polyps

**Сергеева Наталья Сергеевна** — доктор биологических наук, профессор, руководитель отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, профессор кафедры биологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Контактная информация: prognos.01@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

**Маршутина Нина Викторовна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Контактная информация: prognos.06@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

**Marshutina Nina V** — Cand Sc (Biol), senior research associate, department of antineoplastic treatment response prognosis, Gertsen Moscow oncological research institute, branch of Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: prognos.06@mail.ru; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3

**Зенкина Евгения Викторовна** — младший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Контактная информация: prognos.06@mail.ru 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

больных КРР (n=157); больных раком желудка — РЖ (n=121); пациентов с неспецифическим язвенным колитом — НЯК (n=64) и полипами в толстой кишке (n=20). В работе использованы следующие значения дискриминационных уровней (ДУ) маркеров: hHb — 2,0 мкг/мл, hHb/Hp — 0,5 мкг/мл, fTu M2-PK — 4,0 ед/мл.

**Результаты.** Тест-системы для выявления в кале hHb и hHb/Hp обладали высокой и схожей чувствительностью для КРР (89,5 и 87,9% соответственно) и НЯК (79,0 и 71,9%). Частота превышения ДУ hHb и hHb/Hp у больных РЖ составила 51,2 и 43,8% соответственно, у пациентов с полипами в толстой кишке — только 20%. Маркеры hHb и hHb/Hp обладали высокой специфичностью в отношении доноров (95,3 и 97,6% соответственно). Анализ корреляции между уровнями hHb и hHb/Hp при КРР свидетельствует о взаимозаменяемости тестов. Чувствительность fTu M2-PK для КРР составила 79,2%, для НЯК — 68,3%, для РЖ — 51,2%, специфичность fTu M2-PK в отношении доноров — 94,7%. Показано, что если считать позитивным результатом повышение уровня хотя бы одного маркера в паре hHb и fTu M2-PK, то чувствительность лабораторного копрологического анализа возрастает для КРР до 95,0%, для НЯК до 83,6% и для РЖ до 69,0% при специфичности 91,3%.

**Выводы.** Сравнительный анализ трёх копрологических тестов (hHb, hHb/Hp и fTu M2-PK) показал, что для формирования группы риска наличия КРР оптимальным является определение уровней hHb и fTu M2-PK в сочетании. Повышение уровня хотя бы одного маркера из этой пары может быть обусловлено наличием у обследуемого клинически значимых заболеваний органов ЖКТ, включая КРР, и служит основанием для отбора его в группу риска и последующего дообследования пищеварительной системы.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак желудка, иммунохимические копрологические тесты, hHb, hHb/Hp, fTu M2-PK.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) относится к социально значимым злокачественным новообразованиям, занимающим лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в западных странах, так и в России [1, 4].

При разработке программ для активного выявления ранних форм КРР большое значение придается копрологическим иммунохимическим тестам (FIT — fecal immunochemical test), позволяющим с помощью специфических моноклональных антител выявлять скрытую кровь в кале по гемоглобину человека (hHb) и лишенным ряда недостатков биохимических методов [2, 8, 10, 11]. Кроме того, был разработан FIT для выявления в кале комплекса hHb с гаптоглобином (hHb/Hp) [14]. Известно, что комплексирование гемо-

(CP) patients and 85 healthy donors. Following cut off levels were used: hHb — 2,0 µg/mL, hHb/Hp — 0,5 µg/mL and fTu M2-PK — 4,0 U/mL.

**Results.** The test systems for hHb and hHb/Hp in stool had high sensitivity, that was similar for CRC (89.5% of and of 87.9%, respectively) and UC (79.0% of and of 71.9%). The rate of exceeding upper thresholds for hHb and hHb/Hp in SC patients was 51.2 and 43.8%, respectively, and only 20% for CP patients. hHb and hHb/Hp markers had high specificity for healthy donors (95.3% of and of 97.6%, respectively). Close correlation between hHb and hHb/Hp indicates that these tests are interchangeable for CRC diagnostics. fTu M2-PK sensitivity was 79.2% for CRC, 68.3% — for UC, 51.2% — for SC and fTu M2-PK-specificity was 94.7% as compared to donors. If elevation of at least one marker in a pair (hHb and fTu M2-PK) will be considered as positivity of the test overall, the sensitivity of laboratory testing rises for CRC to 95.0%, for UC — to 83.6% and for SC — to 69.0% at specificity of 91.3%.

**Conclusions.** Comparative analysis of three stool tests (hHb, hHb/Hp and fTu M2-PK) has shown that the optimal combination for detection of CRC risk groups includes detection of fecal hHb and fTu M2-PK. Increase of at least one marker in this pair may be due to the presence of severe gastrointestinal disease, including CRC, that allows to select patient for subsequent investigation of the digestive system.

**Key words:** colorectal cancer, stomach cancer, ulcerative colitis, colonic polyps, fecal immunochemical test (FIT), hHb, hHb/Hp, fTu M2-PK.

глобина с гаптоглобином является своеобразным защитным механизмом, который ограничивает расщепление гемоглобина под действием пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тем самым предотвращая потерю железа организмом [13]. По мнению разработчиков копротеста на hHb/Hp, его использование могло бы позволить обнаруживать hHb в кале при кровотечениях не только из нижних, но также из верхних отделов ЖКТ [12, 16].

В кале больных КРР выявлен также ряд других веществ, перспективных для использования в качестве опухолеассоциированных маркеров (ОМ). Так, известно, что при канцерогенезе наблюдается метаболический атипизм, направленный на обеспечение роста клеток и приспособление их к относительному дефициту кислорода. Один из обязательных этапов этого процесса —

замещение в опухолевых клетках тетрамерной формы *пируваткиназы* (ПК) *димерной* (M2-ПК). Активность этой изоформы фермента преимущественно в опухолевых тканях явилась обоснованием разработок копротеста для выявления в кале опухолевой формы пируваткиназы M2-типа (fTu M2-ПК) [6, 7, 9, 15].

В настоящее время в ряде западных лабораторий выполняют исследования с целью оценки диагностической чувствительности и специфичности описанных выше копротестов для последующего выбора их оптимальных сочетаний с целью использования в скрининговых программах, направленных на активное выявление КРР [5, 12, 17].

*Цель настоящего исследования* — провести сравнительный анализ диагностической чувствительности и специфичности (относительно доноров) трёх копрологических иммунохимических тестов, используемых для обнаружения hHb, hHb/Нр и fTu M2-ПК, как этап формирования лабораторного алгоритма выявления групп риска наличия КРР и других социально значимых заболеваний органов ЖКТ.

### Материал и методы исследования

Концентрация hHb, hHb/Нр и fTu M2-ПК в кале оценивали с помощью FIT «Hemoglobin ELISA Kit» и «Hb/Нр-Complex ELISA Kit» (Immundiagnostik AG, Германия), «ScheBo® Tu M2-ПК™ ELISA Stool Test» (ScheBo® Biotech AG, Германия) соответственно. При анализе результатов использовали следующие *дискриминационные уровни* (ДУ) маркёров: hHb 2,0 мкг/мл, hHb/Нр 0,5 мкг/мл [3], fTu M2-ПК 4,0 ед/мл. Объектом исследования были образцы кала 447 человек: 85 условно здоровых доноров; 157 первичных больных КРР: у 17 — I стадия опухолевого процесса,

у 41 — II, у 78 — III и у 21 — IV стадия; 121 больного *раком желудка* (РЖ): у 26 — I стадия опухолевого процесса, у 20 — II, у 30 — III и у 45 — IV стадия; 64 больных *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК): у 13 в стадии обострения — *острый ЯК* (ОЯК) и у 51 в стадии ремиссии — *хронический ЯК* (ХЯК), а также 20 пациентов с полипами в толстой кишке. Забор образцов биоматериала больных осуществляли до выполнения инвазивных диагностических процедур.

Значимость различий между группами по уровням hHb, hHb/Нр и fTu M2-ПК оценивали с помощью непараметрического *U-критерия Манна-Уитни* (U-тест), по частоте встречаемости повышенных значений исследуемых показателей — с использованием критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ -тест); для оценки взаимосвязи параметров использовали тест ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Primer of Biostatistics 4.03, Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты выявления hHb в кале больных и условно здоровых лиц представлены в табл. 1. Медиана концентраций hHb у здоровых людей не превышала верхнюю границу нормы, лишь у 4 (4,7%) из 85 из них уровень hHb оказался несколько повышенным.

При КРР медиана hHb на два порядка превышала соответствующую величину в группе здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), а максимальные зарегистрированные значения были более чем в 1000 раз выше. В то же время у некоторых больных КРР уровень

Таблица 1

Концентрации hHb в кале обследованных разных групп (ДУ 2,0 мкг/мл)

Группа обследованных	Число обследованных	Диапазон вариации значений hHb, мкг/мл	Медиана hHb, мкг/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Здоровые лица	85	0,4–3,1	0,4	—	4,7 (4/85)	—
Первичный КРР	152	0,4–3284,0	40,0	<0,001*	89,5 (136/152)	<0,001*
НЯК, в том числе:						
ОЯК	13	0,4–3039,0	140,6	<0,001*	92,3 (12/13)	<0,001*
ХЯК	49	1,1–3461,0	33,0	<0,001*	75,5 (37/49)	<0,001*
Полипы в толстой кишке	20	0,4–45,8	0,6	0,062	20,0 (4/20)	0,064
РЖ	121	0,4–3582,0	2,0	<0,001*	50,4 (61/121)	<0,001*

*Примечание.* p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы условно здоровых лиц по критерию Манна-Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.  
\*Различия статистически достоверны.

Таблица 2

Концентрация hHb в кале больных КРР разных стадий (ДУ 2,0 мкг/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений hHb, мкг/мл	Медиана hHb, мкг/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	152	0,4–3284,0	40,0	—	89,5 (136/152)	—
I	17	0,4–3189,0	48,9	—	94,1 (16/17)	—
II	40	0,4–3284,0	40,0	0,255	80,0 (32/40)	0,347
III	74	0,4–3209,0	40,0	0,736	94,6 (70/74)	0,608
IV	21	0,4–1148,0	36,4	0,176	85,7 (18/21)	0,758

*Примечание.* p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы больных КРР I стадии заболевания по критерию Манна-Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

Таблица 3

Концентрация hHb в кале больных РЖ разных стадий (ДУ 2,0 мкг/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений hHb, мкг/мл	Медиана hHb, мкг/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	121	0,4–3582,0	2,0	—	50,4 (61/121)	—
I–II	46	0,4–54,5	1,4	0,019*	39,1 (18/46)	0,079
III–IV	75	0,4–3582,0	3,2	—	58,9 (43/75)	—

*Примечание.* p<sup>1</sup> — уровень значимости различий групп больных КРР III–IV и I–II стадий по критерию Манна-Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.  
\*Различия статистически достоверны.

hHb был в пределах нормы. В целом он оказался повышенным у 89,5% больных КРР.

Схожие данные получены при исследовании кала больных НЯК. Так, при ХЯК медиана hHb и его максимальное значение были близкими к таковым при КРР. При ОЯК медиана более чем в 4 раза превышала таковую при КРР и ХЯК. Частота случаев превышения ДУ hHb при ХЯК и ОЯК составила 75,5 и 92,3% соответственно.

Иные данные получены при полипах в толстой кишке. Медиана hHb в этой группе не превышала верхнюю границу нормы и оказалась близкой к таковой у здоровых лиц, а доля случаев превышения ДУ (20,0%) была существенно ниже, чем при первичном КРР (89,5%).

Очевидно, что источником hHb в кале могут быть скрытые кровотечения и из верхних отделов ЖКТ. Возможность детекции этого hHb в кале определяется чувствительностью к протеолитическим ферментам ЖКТ эпитопа молекулы hHb, выявляемого с помощью конкретной тест-системы. В связи с этим в исследование были включены больные РЖ.

При РЖ медиана hHb была близка к ДУ. У некоторых пациентов зарегистрированы такие же высокие значения, как при КРР; в целом тест на этот маркёр оказался положительным у половины больных РЖ (50,4%).

Далее были оценены медианы и частоты превышения порогового значения hHb при разных

стадиях КРР и РЖ. Прежде всего следует отметить, что медианы hHb при КРР всех стадий значимо не различались и существенно (в 18–20 раз) превосходили ДУ. Доли случаев превышения порогового значения маркёра при всех стадиях заболевания также оказались близкими и сравнительно высокими — 80,0–94,6% (табл. 2).

Схожий анализ был проведен при РЖ (табл. 3). Медиана hHb при РЖ I–II стадий не превосходила ДУ, а при III–IV стадиях превышала верхнюю границу нормы примерно в 1,5 раза. Значения этого маркёра, превышающие ДУ, также чаще встречались при РЖ III–IV стадий (58,9%), чем при I–II (39,1%), однако различие между группами было недостоверным.

Таким образом, увеличение содержания hHb в кале при КРР и РЖ, выявленное с помощью тест-системы, в равной мере встречается при начальных и распространенных стадиях опухолевого процесса.

Результаты определения содержания комплекса hHb/Нр в кале пациентов разных групп и здоровых лиц представлены в табл. 4. Медиана hHb/Нр у доноров не превышала ДУ, составив 0,1 мкг/мл. Несколько повышенные значения hHb/Нр были отмечены только у 2 из 85 здоровых лиц, т.е. данный маркёр обладает высокой специфичностью (97,6%) по сравнению с таковой у доноров.

Таблица 4

Концентрации hHb/Нр в кале обследованных разных групп (ДУ 0,5 мкг/мл)

Группа обследованных	Число обследованных	Диапазон вариации значений hHb/Нр, мкг/мл	Медиана hHb/Нр, мкг/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Здоровые лица	85	0,1–1,2	0,1	–	2,4 (2/85)	–
Первичный КРР	157	0,1–3043,0	13,3	<0,001*	87,9 (138/157)	<0,001*
НЯК, в том числе:						
ОЯК	13	0,1–2682,0	14,6	<0,001*	84,6 (11/13)	<0,001*
ХЯК	51	0,1–2210,0	7,8	<0,001*	68,6 (35/51)	<0,001*
Полипы в толстой кишке	20	0,1–12,5	0,1	0,072	20,0 (4/20)	0,012*
РЖ	121	0,1–42,6	0,3	<0,001*	43,8 (53/121)	<0,001*

Примечание. p<sup>1</sup> – уровень значимости отличий от группы условно здоровых лиц по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> – по χ<sup>2</sup>-критерию Пирсона. \*Различия статистически достоверны.

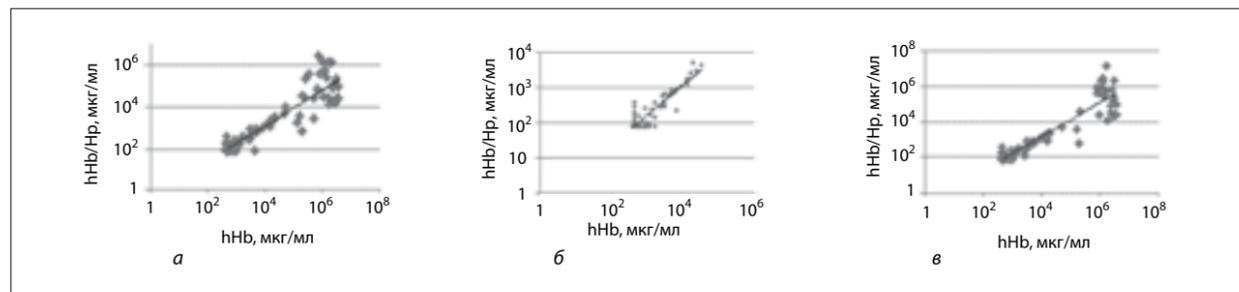
Концентрации hHb/Нр в кале при КРР и НЯК были схожими и значительно отличались от таковых в других группах обследованных, охватывая широкий диапазон: от низких до экстремально высоких значений. Доли случаев превышения порогового значения hHb/Нр в этих группах были сопоставимы и достаточно значительны – 87,9% при КРР, 84,6% при ОЯК и 68,6% при ХЯК. Иные результаты получены у больных с полипами в толстой кишке: диапазон значений показателя при полипах более узкий, медиана концентрации hHb/Нр близка к таковой у здоровых лиц, доля случаев превышения порогового значения hHb/Нр невелика – 20,0%.

Изучение содержания комплекса hHb/Нр в кале больных РЖ было особенно интересно в связи с предположением ряда авторов о том, что hHb/Нр будет иметь преимущество перед hHb в диагностической чувствительности в отношении выявления скрытых кровотечений при злокачественных новообразованиях верхних отделов ЖКТ, в частности при РЖ [12, 16]. Показано, что при РЖ медиана hHb/Нр не превышала верхнюю границу нормы, а в целом уровень этого маркера был повышен у 43,8% пациентов.

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 4, тест-системы, с помощью кото-

рых в кале выявляют hHb и комплекс hHb/Нр, обладают схожей диагностической чувствительностью у больных всех категорий с опухолями, локализующимися как в верхних, так и в нижних отделах системы пищеварения. Об этом же свидетельствует и прямое сопоставление концентраций двух копромаркеров при КРР, РЖ, НЯК (см. рисунок). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для hHb и комплекса hHb/Нр при КРР составил 0,6, при РЖ – 0,7, при НЯК – 0,9. Однако чувствительность копрологического теста на hHb/Нр оказалась несколько ниже (примерно на 10%) у обследованных всех категорий, т.е. эти маркеры представляются не дополняющими друг друга, а взаимозаменяющимися с небольшим преимуществом тест-системы для выявления hHb.

Данные о содержании в кале пациентов и здоровых лиц третьего ОМ – fTu M2-РК – представлены в табл. 5. Медиана fTu M2-РК у доноров не превышала ДУ, а диапазон значений маркера в этой группе обследованных был узким (1,0–5,9 ед/мл) и лишь у 4 (5,3%) из 75 обследованных уровень ОМ несколько превышал ДУ. Таким образом, иммунохимический тест на fTu M2-РК показал высокую специфичность по сравнению с таковой у здоровых лиц (94,7%).



Соотношение концентраций hHb и комплекса hHb/Нр в кале больных КРР (а), РЖ (б) и НЯК (в).

Таблица 5

Концентрация fTu M2-РК в кале обследованных разных группах (ДУ 4,0 ед/мл)

Группа обследованных	Число обследованных	Диапазон вариации значений fTu M2-РК, ед/мл	Медиана fTu M2-РК, ед/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Здоровые лица	75	1,0–5,9	1,0	–	5,3 (4/75)	–
Первичный КРР	144	1,0–780,0	14,4	<0,001*	79,2 (114/144)	<0,001*
НЯК, в том числе:						
ОЯК	13	1,0–825,0	20,0	<0,001*	84,6 (11/13)	<0,001*
ХЯК	50	1,0–2000,0	17,9	<0,001*	64,0 (32/50)	<0,001*
Полипы в толстой кишке	20	1,0–19,8	1,2	0,026*	25,0 (5/20)	0,025*
РЖ	121	1,0–465,0	4,1	<0,001*	51,2 (62/121)	<0,001*

Примечание. p<sup>1</sup> – уровень значимости отличий от группы условно здоровых лиц по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> – по χ<sup>2</sup>-критерию Пирсона. \*Различия статистически достоверны.

Концентрация fTu M2-РК в кале больных КРР разных стадий (ДУ 4,0 ед/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений fTu M2-РК, ед/мл	Медиана fTu M2-РК, ед/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	144	1,0–780,3	14,4	–	79,2 (114/144)	–
I	17	1,0–490,0	16,3	–	82,4 (14/17)	–
II	42	1,0–780,3	15,9	0,688	81,0 (34/42)	0,807
III	64	1,0–625,0	14,4	0,862	81,3 (52/64)	0,805
IV	21	1,0–585,0	8,9	1,0	66,7 (14/21)	0,471

Примечание. p<sup>1</sup> – уровень значимости отличий от группы больных КРР I стадии по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> – по χ<sup>2</sup>-критерию Пирсона.

У первичных больных КРР медиана fTu M2-РК была более чем в 10 раз выше, чем у здоровых лиц, а в целом уровень fTu M2-РК оказался повышенным у 79,2% больных. Ещё более высокие показатели уровня маркера (медиана, максимальное значение) были зарегистрированы в группе пациентов с НЯК. В целом тест на данный маркер был положительным у 68,3% больных НЯК (ОЯК 84,6% и ХЯК 64,0%). Так же как и концентрация Нв-связанных маркеров, уровень fTu M2-РК оказался малоинформативным показателем при полипах в толстой кишке: медиана fTu M2-РК не превышала ДУ, а доля случаев превышения ДУ составила 25,0%.

При РЖ медиана fTu M2-РК оказалась близкой к верхней границе нормы и у 51,2% больных выявлены концентрации маркера, превышающие пороговое значение.

На следующем этапе анализа данных были рассчитаны медианы fTu M2-РК и частота случаев превышения ДУ для каждой стадии КРР и РЖ. В целом по абсолютным значениям fTu M2-РК и доле случаев превышения ДУ стадии КРР достоверно не различались (табл. 6). Так,

доли случаев превышения ДУ при заболевании I–IV стадий оказались схожими и сравнительно значительными – 82,4; 81,0; 81,3 и 66,7% соответственно. Медиана маркера возрастала с увеличением стадии РЖ с 1,1 ед/мл при I стадии до 5,4 ед/мл при III и снижалась (до 4,3 ед/мл) при IV стадии. Частота случаев превышения ДУ fTu M2-РК при РЖ также увеличивалась с повышением стадии опухолевого процесса с 34,6% при 0–I стадии до 66,7% при III и снижалась (53,3%) при IV стадии. Достоверные различия в доле случаев превышения порогового уровня по сравнению с I стадией РЖ получены лишь для III стадии заболевания (табл. 7).

Затем мы сравнили по диагностической чувствительности и специфичности hHb с fTu M2-РК, т.е. с белком, принадлежащим к классу метаболических маркеров, не связанных с hHb, но ассоциированных, как известно из литературы, с развитием злокачественных новообразований (табл. 8) [19, 22, 24]. Если за положительный результат принять повышение уровня хотя бы одного из двух этих маркеров, то их диагностическая чувствительность для КРР возрастает

Таблица 7  
Концентрация fTu M2-РК в кале больных РЖ разных стадий (ДУ 4,0 ед/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений fTu M2-РК, ед/мл	Медиана fTu M2-РК, ед/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	121	1,0–465,0	4,1	—	51,2 (62/121)	—
I	26	1,0–465,0	1,1	—	34,6 (9/26)	—
II	20	1,0–101,5	3,6	0,236	45,0 (9/20)	0,681
III	30	1,0–118,5	5,4	0,107	66,7 (20/30)	0,034*
IV	45	1,0–211,1	4,3	0,478	53,3 (24/45)	0,202

Примечание. p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы больных РЖ I стадии по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.  
\* Различия статистически достоверны.

Таблица 8

Доля случаев превышения ДУ при проведении копрологических тестов на hHb и fTuM2-РК у больных одних и тех же групп и здоровых лиц, %

Копромаркеры	КРР (n=120)	НЯК (n=61)	РЖ (n=120)	Здоровые лица (n=69)
hHb	88,3 (106/120)	80,3 (49/61)	49,0 (49/100)	2,9 (2/69)
fTuM2-РК	79,2 (95/120) p=0,080	67,2 (41/61) p=0,150	49,0 (49/100) p=0,888	5,8 (4/69) p=0,676
hHb+fTu M2-РК (уровень хотя бы одного из двух маркёров повышен)	95,0 (114/120) p=0,102	83,6 (51/61) p=0,814	69,0 (69/100) p=0,006*	8,7 (6/69) p=0,274

Примечание. p — уровень значимости отличий от результатов теста на hHb (по  $\chi^2$ -критерию Пирсона).  
\*Различия статистически достоверны.

с 88,3 до 95,0%, а для РЖ — с 49,0 до 69,0%. Специфичность лабораторного теста (относительно доноров) при этом остаётся высокой — 91,3%. Таким образом, применение пары маркёров даёт некоторое преимущество для выявления патологических процессов в толстой кишке как при КРР, так и при НЯК и позволяет выявить больше больных РЖ, чем при использовании каждого теста в отдельности.

### Заключение

Повышенные уровни hHb в кале (скрытые кровотечения) выявлены с помощью иммунохимического метода у 89,5–92,3% больных КРР и ОЯК. При РЖ тест на маркёр оказался положительным у половины больных (50,4%), а при полипах в толстой кишке — лишь у каждого пятого пациента. Схожие частоты превышения пороговых уровней hHb в кале при КРР и РЖ всех стадий свидетельствуют о ценности применения копрологического иммунохимического теста на скрытую кровь для формирования группы риска наличия этих заболеваний уже на ранних стадиях.

Тест-системы для выявления комплекса hHb/Нр и hHb в кале обладают схожей диагностиче-

ской чувствительностью у всех категорий больных с патологическими процессами, локализующимися как в верхних, так и в нижних отделах системы пищеварения, что подтверждает их взаимозаменяемость с некоторым преимуществом (примерно в 10%) тест-системы на hHb.

Диагностическая чувствительность теста на fTu M2-РК при КРР также была достаточно высокой (79,2%), при НЯК — несколько ниже (68,3%). У пациентов с РЖ тест на этот маркёр, как и на hHb, оказался положительным у половины больных, а при полипах в толстой кишке — у каждого четвёртого больного. При КРР уровень fTu M2-РК в равной мере повышался при разных стадиях опухолевого процесса, тогда как у больных РЖ III стадии (по сравнению с показателями при I стадии) он достоверно чаще превышал ДУ.

При разработке алгоритма формирования группы риска наличия КРР оптимальным является применение сочетания Hb и fTu M2-РК. Повышение уровня хотя бы одного маркёра из двух может быть связано с наличием разных клинически значимых заболеваний органов ЖКТ (КРР, РЖ, НЯК) и служит основанием для включения обследуемого в группу риска и проведения дообследования пищеварительной системы.

### Список литературы

- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена 2014; 5:5-11.
- Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinsky V.V., Gretsova O.P. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. Onkologiya. Zhurn im. P.A. Gertsena 2014; 5:5-11.
- Пиманов С.И., Михайлова Е.И., Бондаренко В.М. Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в скрининговой диагностике КРР. Новости хирургии 2006; 14(3):66-73.
- Pimanov S.I., Mikhaylova E.I., Bondarenko V.M. Immunochemical test for the occult blood in stool in CRC screening diagnosis. Novosti Khirurgii 2006; 14(3):66-73.
- Сергеева Н.С., Чиссов В.И., Воробьев Г.И. и др. Исследование диагностической чувствительности новых опухолеассоциированных копрологических маркеров при колоректальном раке. Рос онкол журн 2010; 2:21-4.
- Sergeyeva N.S., Chissov V.I., Vorobyov G.I. et al. Diagnostic sensitivity of new tumor-associated stool markers in colorectal cancer. Rus onkol zhur 2010; 2:21-4.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году // Под ред. Каприн А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» 2015. 235 с.
- The state of oncological aid to the population of Russia in 2014 // ed.: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. M., Federal government-financed institution «Gertsen Moscow oncological research institute», 2015. 235 p.
- Allison J.E., Fraser C.G., Halloran S.P., Young G.P. Comparison fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. Gastroenterology 2012; 142(3):422-4.
- Eigenbrodt E., Mazurek S., Friis R.R. Double role of pyruvate kinase type M2 in the regulation of phosphometabolite pools. Cell Growth and Oncogenesis 1998; 2:15-30.
- Ewald N., Shaller M., Bayer M. et al. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. Anticancer Res 2007; 27(4A):1949-52.
- Fraser C.G., Allison J.E., Halloran S.P., Young G.P. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. J Nat Cancer Inst 2012; 104(11):810-4.
- Haug U., Rothenbacher D., Wentz M.N. et al. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. Br J Cancer 2007; 7(96):1329-34.
- Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol 2008; 103(6):1541-49.
- Hoepffner N., Shastri Y., Hanisch E. et al. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study 1. Aliment Pharm Ther 2006; 23:145-54.
- Karl J., Wild N., Tacke M. et al. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(10):1122-8.
- Lange V. Haptoglobin polymorphism — Not only a genetic marker. Anthropology 1992; 50:281-302.
- Lustbader J.M., Arcole J.P., Birkin S. et al. Hemoglobin-binding site on haptoglobin probed by selective proteolysis. J Biol Chem 1983; 258(2):1227-34.
- Mazurek S., Grimm H., Oehmke M. et al. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells. Anticancer Res 2000; 20:5151-4.
- Sieg A., Thoms C., Lüthgens K., John M.R., Schmidt-Gayk H. Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-haptoglobin complex in feces. Int J Colorectal Dis 1999; 14(6):267-71.
- Tonus C., Sellinger M., Koss K., Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. Wld J Gastroenterol 2012; 18(30):4004-11.

# Сравнительная эффективность доплероконтролируемой дезартеризации с мукопексией и геморроидэктомии

А.Ю. Титов, М.В. Абрицова, Л.П. Орлова, О.Ю. Фоменко, Ю.Л. Трубачева, Д.А. Мтвралашвили

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Comparative efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy and hemorrhoidectomy

A.Yu. Titov, M.V. Abritsova, L.P. Orlova, O.Yu. Fomenko, Yu.L. Trubacheva, D. A. Mtvralashvili

Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить эффективность доплероконтролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией с помощью инструментальных методов обследования.

**Материал и методы.** В рандомизированное, проспективное исследование включено 240 пациентов, страдающих геморроем 3–4-й стадий. Больным первой группы ( $n=120$ ) выполнена доплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией, второй группы ( $n=120$ ) — геморроидэктомия гармоническим скальпелем. Всем пациентам проводились инструментальные обследования (колоноскопия, УЗИ ректальным датчиком, аноректальная манометрия) в пред- и послеоперационном периоде.

**Результаты.** В обеих группах контрольное инструментальное обследование осуществлялось через 45 дней после операции. При аноректальной манометрии выявлено снижение среднего давления в анальном канале в покое после дезартеризации с мукопексией, что достоверно сопоставимо с результатами после геморроидэктомии. В про-

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of Doppler-controlled dearterialization of internal hemorrhoids with mucopexy by instrumental diagnostic tests.

**Material and methods.** Randomized, prospective trial included 240 patients with hemorrhoids of the 3-4<sup>th</sup> stage. Patients of the first group ( $n=120$ ) underwent Doppler-controlled hemorrhoid artery ligation with mucopexy, the second group patients ( $n=120$ ) — hemorrhoidectomy by harmonic scalpel. All patients underwent instrumental tests (colonoscopy, ultrasonography by transrectal ultrasound probe, anorectal manometry) in pre- and postoperative period.

**Results.** In both groups control instrumental assessment was carried out in 45 days after surgery. At anorectal manometry decrease of mean resting anal canal pressure after dearterialization with mucopexy was detected, and became comparative to post-hemorrhoidectomy level. Control colonoscopy at first group patients revealed preserved integrity of anoderma and mucosa of low ampullary region of the rectum with complete elimination of hemorrhoid tissue. At control ultra-

**Титов Александр Юрьевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела общей и реконструктивной колопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих

**Абрицова Марьяна Владимировна** — аспирант отдела общей и реконструктивной колопроктологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Контактная информация: abritsovamv@gmail.com; 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

**Abritsova Maryana V.** — graduate student, department of general and reconstructive coloproctology, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology. Contact information: abritsovamv@gmail.com; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

**Орлова Лариса Петровна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ультразвуковой диагностики ГНЦК им. А.Н. Рыжих

**Фоменко Оксана Юрьевна** — кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ГНЦК им. А.Н. Рыжих

**Трубачева Юлия Леонидовна** — кандидат медицинских наук, сотрудник отдела ультразвуковой диагностики ГНЦК им. А.Н. Рыжих

**Мтвралашвили Дмитрий Александрович** — сотрудник отделения эндоскопической хирургии ГНЦК им. А.Н. Рыжих

цессе контрольной колоноскопии у пациентов первой группы отмечено сохранение целостности анодермы и слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки с полной ликвидацией геморроидальной ткани. При контрольном УЗИ ректальным датчиком после дезартеризации с мукопексией визуализируется отсутствие кавернозной ткани и сосудистых структур, питающих геморроидальный узел, что сопоставимо с данными после геморроидэктомии.

**Заключение.** Допплероконтролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией является патогенетически обоснованной операцией, сопоставимой по эффективности с геморроидэктомией, что подтверждено инструментальными методами обследования.

**Ключевые слова:** геморрой, доплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией, геморроидэктомия, УЗИ ректальным датчиком, аноректальная манометрия.

Современный малоподвижный образ жизни, неправильное питание, отсутствие адекватной физической нагрузки приводит к росту заболеваемости геморроем, которым все чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста.

По мнению ряда исследователей [1–3], наиболее оптимальным хирургическим методом лечения геморроя 3–4-й стадий является геморроидэктомия, которая характеризуется высокой радикальностью. Вместе с тем эта операция достаточно травматична и тяжело переносится пациентами. В послеоперационном периоде отмечается выраженный болевой синдром, связанный с массивным повреждением анодермы, койко-день и период нетрудоспособности довольно длительные. Кроме того, геморроидэктомия может сопровождаться такими серьезными осложнениями, как стриктура анального канала, недостаточность анального сфинктера и формирование длительно незаживающих ран [4–6].

В настоящее время достаточно широко внедряются малоинвазивные методы хирургического лечения геморроя, которые могут быть рассмотрены как надежная альтернатива традиционной геморроидэктомии [3, 7]. Указанные методы позволяют значительно снизить уровень боли в послеоперационном периоде, сократить послеоперационный койко-день и период нетрудоспособности, но наряду с этим характеризуются довольно высоким процентом рецидивов [8–11].

В современных условиях ни один из хирургических методов лечения геморроя не может считаться «золотым стандартом» [12, 13], так как каждый из них обладает своими преимуществами и недостатками. У больных с 3-й и особенно 4-й стадией заболевания остается открытым вопрос о целесообразности применения малоинвазивных

sonography by transrectal ultrasound probe after dearterialization with mucopexy neither cavernous tissue nor blood vessels feeding hemorrhoids were visualized, that was comparable to post-hemorrhoidectomy data.

**Conclusion.** The Doppler-controlled hemorrhoid artery ligation with mucopexy is pathogenetically justified surgical procedure with comparable efficacy to hemorrhoidectomy, that is confirmed by instrumental diagnostic tests.

**Keywords:** hemorrhoids, Doppler-controlled dearterialization with mucopexy, hemorrhoidectomy, ultrasonography by transrectal ultrasound probe, anorectal manometry.

операций, которые наряду с преимуществами отличались бы необходимой радикальностью.

С тех пор как К. Morinaga и К. Hasuda в 1995 г. впервые предложили метод доплероконтролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов [14], опубликовано достаточное количество статей по использованию этого метода. Эффективность дезартеризации внутренних узлов, согласно данным литературы, достигает 90–97% у пациентов с 1–2-й стадиями заболевания [15–17], в то время как при 3–4-й стадиях геморроя 40,7–66,0%, а рецидив пролапса внутренних узлов составляет 60% [7, 9, 18, 19].

Начиная с 2001 г. стали появляться публикации о лечении геморроя 2–4-й стадий методом доплероконтролируемой дезартеризации внутренних узлов, дополненной мукопексией. Первые сообщения об эффективности этого метода были представлены А. Hussein [20]. Современная усовершенствованная техника мукопексии предложена М. Scheyer в 2006 г. [17], что позволило увеличить эффективность дезартеризации внутренних узлов при 3–4-й стадиях геморроя до 94,5% [13, 21, 22].

Но, несмотря на хорошие результаты, нет однозначного отношения к доплероконтролируемой дезартеризации геморроидальных узлов с мукопексией как эффективному методу хирургического лечения поздних стадий геморроя [23, 24]. Кроме того, в большинстве публикаций эффективность этого метода определяется с применением разнообразных опросников и шкал, направленных на оценку уровня боли (BPI, VAS) и качества жизни (QoL SF-12, QoL SF-36, FIQOL) в послеоперационном периоде, в то время как данные инструментальных методов обследования в пред- и послеоперационном периоде, с помощью которых можно было бы объективно оценить

Таблица 1

Характеристика групп рандомизации

Показатель	Первая группа (ДДМ) n=120	Вторая группа (ГЭ) n=120	p
Пол, мужчины/женщины	79/41	77/43	0,66
Возраст, лет	44,2±13,2	46,5±12,1	0,15
Стадия геморроя:			
3	79	77	0,59
4А	41	43	0,50

эффективность дезартеризации с мукопексией, фактически отсутствуют.

В 2008 г. Р. Walega опубликовал результаты аноректальной манометрии у пациентов, которым была выполнена дезартеризация внутренних геморроидальных узлов [24]. Автором отмечено, что показатели давления в анальном канале в покое и при волевом сокращении после дезартеризации не отличались от таковых в предоперационном периоде в отличие от показателей после геморроидэктомии, которые характеризовались функциональными нарушениями запирающего аппарата прямой кишки. Такие публикации единичны и не отображают всех объективных изменений, происходящих в нижеампулярном отделе прямой кишки и анальном канале после малоинвазивных методов хирургического лечения геморроя.

Материал и методы исследования

В проспективное, рандомизированное, сравнительное, одноцентровое исследование включено 240 пациентов: на основании модифицированной классификации внутреннего геморроя [25].

У 156 (65%) больных диагностирован геморрой 3-й стадии, у 84 (35%) – геморрой 4А стадии. Все пациенты, включенные в исследование, методом рандомизации разделены на две группы. В первой группе (n=120) выполнена доплероконтролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией (ДДМ), во второй (n=120) – геморроидэктомия (ГЭ) гармоническим скальпелем. Группы не различались между собой по полу и возрасту (табл. 1).

Допплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией выполнялась с использованием комплекса «Ангиодин-Прокто», который состоит из проктоскопа и портативного электронного блока (рис. 1). Проктоскоп является совместной отечественной разработкой ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и ЗАО «БИОСС». В проктоскоп вмонтировано окно, с помощью которого можно выполнять мукопексию без извлечения последнего из анального канала. УЗ-датчик, расположенный под углом 45° на поверхности проктоскопа, позволяет определять локализацию дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии и глубину их залегания

ниже места шовного легирования. Эта конструктивная особенность дает возможность при извлечении выдвижного окна полностью визуализировать геморроидальный узел и контролировать УЗ-датчиком качество прошивания геморроидальной артерии. Встроенный в проктоскоп осветитель позволяет выполнять операцию без использования дополнительного освещения.

Всем пациентам, включенным в исследование, в пред- и послеоперационном периоде в сроки 45 дней после вмешательства выполнялись колоноскопия, аноректальная манометрия, УЗИ ректальным датчиком для объективной оценки результатов хирургического лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Длительность операции в группах ДДМ и ГЭ составила соответственно 17,9±6,1 и 34,5±10,1 мин. Уровень боли (VAS) в послеоперационном периоде равнялся в среднем 2,5 и 4,8 балла. Наркотические анальгетики реже исполь-



Рис. 1. Современный проктоскоп, разработанный ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» совместно с ЗАО «БИОСС»

Таблица 2

Результаты сравнительного рандомизированного исследования в послеоперационном периоде

Показатель	Первая группа (ДДМ) n=120	Вторая группа (ГЭ) n=120	p
Длительность операции, мин	17,9±6,1	34,5±10,1	<0,01
Оценка боли (VAS), баллы	2,5±1,6	4,8±2,0	<0,01
Наркотические анальгетики, доза	1,3±1,4	6,1±2,7	<0,01
Послеоперационный койко-день, дни	4,6±1,3	7,3±1,2	<0,01
Период нетрудоспособности, дни	14,4±5,2	30,3±5,4	<0,01

Таблица 3

Интраоперационные осложнения и осложнения в послеоперационном периоде

Показатель	Первая группа (ДДМ) n=120	Вторая группа (ГЭ) n=120	p
Интраоперационные осложнения	4	1	0,32
Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде:	9 (7,5%)	19 (15,8%)	
острая задержка мочеиспускания	4 (3,3%)	11 (9,1%)	
кровотечение	2 (1,7%)	2 (1,7%)	
тромбоз наружных узлов	3 (2,5%)	3 (2,5%)	
фиброзное сужение анального канала	–	3 (2,5%)	0,03

Таблица 4

Данные аноректальной манометрии в предоперационном периоде

Показатель, мм рт. ст.	Первая группа (ДДМ) n=120	Вторая группа (ГЭ) n=120	p
Среднее давление в покое	63,0±17,5	64,5±23,9	0,77
Среднее давление при сокращении	121,1±38,3	110,1±42,1	0,89

зовались в первой группе – в среднем 1,3 дозы, чем во второй – в среднем 6,1 дозы (p<0,01). Послеоперационный койко-день составил соответственно 4,6±1,3 и 7,3±1,4, период нетрудоспособности – 14,4±5,2 и 30,3±5,4 сут (табл. 2).

У 4 (3,3%) пациентов первой группы интраоперационно сформировалась гематома при легировании геморроидальной артерии, у 1 (0,8%) больного второй группы возникло кровотечение из ножки удаленного геморроидального узла.

Осложнения в сроки до 45 дней возникли у 9 (7,5%) пациентов в группе ДДМ и у 19 (15,8%) в группе ГЭ. У больных обеих групп отмечались острая задержка мочеиспускания, тромбоз наружных геморроидальных узлов и кровотечение.

В первой группе у 2 пациентов на 8-й и 12-й день после операции ректальное кровотечение возникло в результате прорезывания обвивного шва мукопексии при дефекации. Во второй группе у 2 больных на 2-й и 4-й день послеоперационного периода зафиксировано кровотечение из ложа удаленного геморроидального узла, что потребовало дополнительного хирургического вмешательства. Фиброзное сужение анально-

го канала выявлено у 3 (2,5%) пациентов после геморроидэктомии, им выполнено бужирование анального канала без формирования рубцовой стриктуры (табл. 3).

Всем больным, включенным в исследование, в предоперационном периоде проводилась аноректальная манометрия. Достоверно значимых различий между группами получено не было (табл. 4). При оценке результатов через 45 дней после операции достоверной разницы между группами также не наблюдалось. После ДДМ зарегистрировано снижение среднего давления в анальном канале в покое, что сопоставимо с результатами после ГЭ (табл. 5). Это свидетельствует об эффективности мукопексии в ликвидации достаточного объема кавернозной ткани у пациентов с 3-й и 4А стадиями геморроя при сохранении целостности наружного и внутреннего анального сфинктера после хирургического лечения.

Для оценки изменений, происходящих в анальном канале после рассматриваемых вмешательств, через 45 дней после операции проводилась контрольная колоноскопия. После ДДМ в результате сохранения целостности слизистой оболочки ниж-

Таблица 5

Данные аноректальной манометрии через 45 дней после операции

Показатель, мм рт. ст.	Первая группа (ДДМ) n=120		
	Предоперационный период	Послеоперационный период	p
Среднее давление в покое	63,0±17,5	51,4±11,8	<0,01
Среднее давление при сокращении	121,1±38,3	109,0±31,9	0,06
Вторая группа (ГЭ) n=120			
Среднее давление в покое	64,5±23,9	53,5±12,7	0,04
Среднее давление при сокращении	110,1±42,1	106,3±43,5	0,71

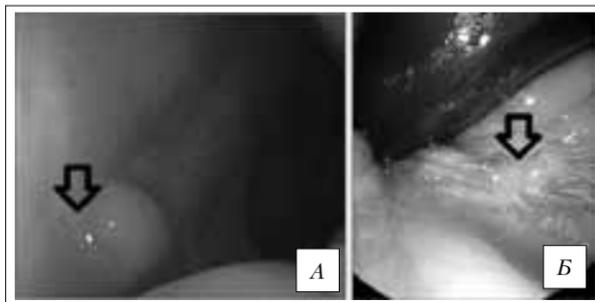


Рис. 2. Данные колоноскопии в ретрофлексии на 45-й день после операции: А — после ДДМ, Б — после ГЭ

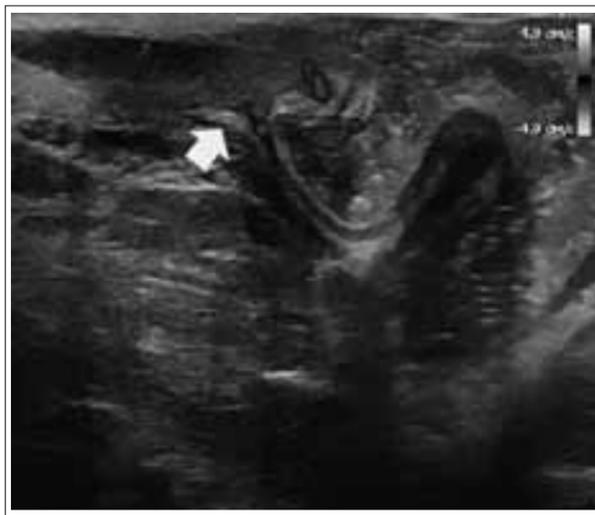


Рис. 3. Данные УЗИ ректальным датчиком у обследуемых пациентов в предоперационном периоде

неампулярного отдела прямой кишки и анодермы рубцовых деформаций анального канала не отмечено, остаточной кавернозной ткани не выявлено (рис. 2А). После ГЭ в нижнеампулярном отделе прямой кишки формируется протяженный рубец с переходом на промежность, что может являться причиной рубцовой деформации анального канала и развития стриктуры заднего прохода (рис. 2Б)

При УЗИ ректальным датчиком в предоперационном периоде у обследуемых пациентов четко определяется кавернозная ткань с сосудами артериального спектра в ножке (рис. 3). После ДДМ, как и после ГЭ, слизисто-подслизистая выстилка ниж-

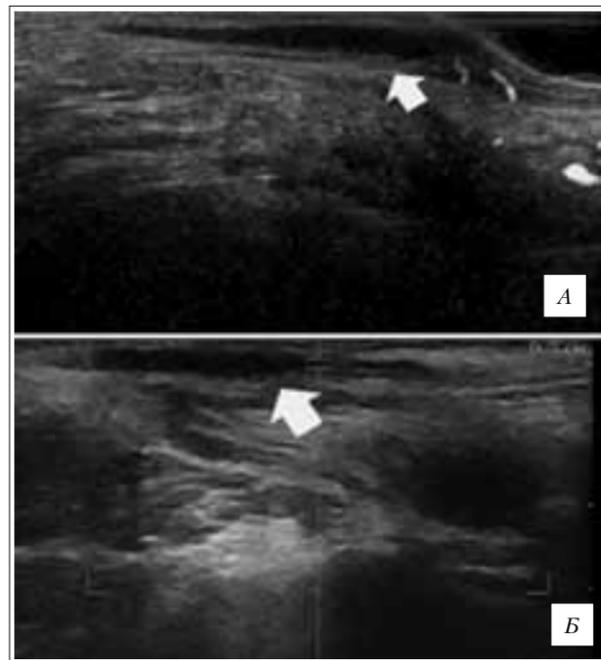


Рис. 4. Данные УЗИ ректальным датчиком на 45-й день после операции: А — после ДДМ, Б — после ГЭ

неампулярного отдела прямой кишки не утолщена, внутренний сфинктер прослеживается на всем протяжении, кавернозная ткань не визуализируется, сосудистых структур, питающих геморроидальный узел, не обнаруживается (рис. 4). На основании полученных результатов можно объективно судить об эффективности дезартеризации с мукопексией в ликвидации геморроидальной болезни.

Рецидив выпадения внутренних геморроидальных узлов в послеоперационном периоде возник в первой группе у 2 (1,7%) пациентов в сроки до 45 дней. Данная ситуация сложилась на начальном этапе освоения нами методики доплерографируемой дезартеризации узлов с мукопексией вследствие некорректного ведения пациентов в послеоперационном периоде. В этой связи, по нашему мнению, необходимо после операции придерживаться рекомендаций по регуляции консистенции стула с помощью объемобразующих или слабительных препаратов, исключению длительных натуживаний во время дефекации. При

соблюдении указанных рекомендаций рецидивов заболевания в дальнейшем нами не отмечено.

### Заключение

Допплерографируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией является патогенетически обоснованной операцией, воздействующей как на сосудистый, так и на механический факторы развития геморроя, что объективно подтверждено результатами инструментальных обследований. Данный метод сопо-

ставим по эффективности с геморроидэктомией. Благодаря его применению удалось статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем сократить длительность операции — соответственно 17,9±6,1 и 34,5±10,1 мин, уменьшить уровень боли в послеоперационном периоде — 2,5 и 4,8 балла, снизить частоту приема наркотических анальгетиков до 1,3 дозы по сравнению с 6,1 дозы после ГЭ и сократить период нетрудоспособности пациентов с 3-й и 4А стадиями заболевания до 14,4±5,2 дня по сравнению с 30,3±5,4 дня в контрольной группе.

### Список литературы

1. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 526.
1. Shelygin Yu.A. Clinical guidelines: Coloproctology. M.: GEOTAR-Media 2015; 526.
2. Altomare D.F., Roveran A., Pecorella G., Gaj F., Stortini E. The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colorectal Surgery. Tech Coloproctol 2006; 10:181-6.
3. Rivadeneira D.E., Steele S.R., Ternent C., Chalasani S. Practice parameters for the management of hemorrhoids (Revised 2010). The standards practice task force of the American society of colon and rectal surgeons. Dis Colon Rectum 2011; 54(9):1059-64.
4. Chen J.S., You J.F. Current status of surgical treatment for hemorrhoids — systematic review and meta-analysis. Chang Gung Med J 2010; 33:488-500.
5. Ommert A., Hinrichs J., Mollenberg H., Marla B., Walz M.K. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a prospective study with a 6-year follow-up. Dis Colon Rectum 2011; 54:601-18.
6. Shao W.J., Li G.C., Zhang Z.H. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing stapled haemorrhoidopexy with conventional haemorrhoidectomy. Br J Surg 2008; 95:147-60.
7. Ratto C. THD Doppler procedure for hemorrhoids: the surgical technique. Tech Coloproctol 2014; 18:291-8.
8. Jacobs D. Hemorrhoids. N Engl J Med 2014; 371:944-51.
9. Lohsirivat V. Approach to hemorrhoids. Curr Gastroenterol Rep 2013; 15:332.
10. Sanchez C., Chinn B.T. Hemorrhoids. Clin Colon Recta Surg 2011; 24:5-13.
11. Wroblewski D.E., Corman M.L., Veidenheimer M.C., Coller J.A. Long-term evaluation of rubber ring ligation in hemorrhoidal disease. Dis Colon Rectum 1980; 23:478-82.
12. Kaidar-Person O., Person B., Wexner S.D. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. J Am Coll Surg 2007; 204:102-17.
13. Ratto C., Parades V. Doppler-guided ligation of hemorrhoidal arteries with mucopexy: A technique for the future. J Visceral Surgery 2014; 152(2):15-21.
14. Morinaga K., Hasuda K., Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. Am J Gastroenterol 1995; 90(4):610-3.
15. Felice G., Privitera A., Ellul E., Klaumann M. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: an alternative to hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum 2005; 48:2090-3.
16. Greenberg R., Karin E., Avital S., Skornick Y., Werbin N. First 100 cases with Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. Dis Colon Rectum 2006; 49:485-9.
17. Scheyer M., Antonietti E., Rollinger G., Mall H., Arnold S. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. Am J Surg 2006; 191:89-93.
18. Altomare D.F., Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. Natl Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10:513-21.
19. Pucher P.H., Sodergren M.H., Lord A.C., Darzi A., Ziprin P. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: a systematic review. Colorectal Disease 2013; 15:284-94.
20. Hussein A.M. Ligation-anopexy for treatment of advanced hemorrhoidal disease. Dis Colon Rectum 2001; 44:1887-90.
21. Scheyer M., Antonietti E., Rollinger G. Hemorrhoidal artery ligation (HAL) and rectoanal repair (RAR): retrospective analysis of 408 patients in a single center. Tech Coloproctol 2014; DOI 10.1007/s10151-014-1246-5.
22. Титов А.Ю., Абрицова М.В. Допплерографируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией и геморроидэктомия (сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование). Колопроктология 2015; 1(51):47-8.
22. Titov A.Yu., Abritsova M.V. Doppler-controlled dearterialization of internal hemorrhoids with mucopexy and hemorrhoidectomy (controlled randomized prospective study). Koloproktologiya 2015; 1(51): 47-8.
23. Cho S.W., Lee R.A., Chung S.S., Kim K.H. Early experience of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (DG-HAL & RAR) for the treatment of symptomatic hemorrhoids. J Korean Surg Soc 2010; 78:23-8.
24. Walega P., Scheyer M., Kenig J., Herman R.M., Arnold S., Nowak M., et al. Two-center experience in the treatment of hemorrhoidal disease using Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: functional results after 1-year follow-up. Surg Endosc 2008; 22:2379-83.
25. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Абрицова М.В. Модифицированная классификация геморроя. Колопроктология 2015; 2(52):4-10.
25. Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Abritsova M.V. Modified Classification of hemorrhoids. Koloproktologiya 2015; 2(52):4-10.

# Непосредственные и отдаленные результаты трехэтапного хирургического лечения язвенного колита с формированием J-образного илеорезервуара

П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, Ю.Е. Киценко

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## The short-term and long-term results of three-stage surgical treatment of ulcerative colitis with formation of ileal J-pouch

P.V. Tsarkov, A.Yu. Kravchenko, I.A. Tulina, Yu.Ye. Kitsenko

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

**Цель исследования.** Оценить результаты трехэтапной схемы лечения больных с тяжелыми формами язвенного колита, направленной на удаление пораженной толстой кишки и восстановление непрерывности кишечника.

**Материал и методы.** Всего по данной схеме пролечено 22 пациента, из них 20 оперированы экстренно в связи с осложнениями заболевания. Средняя продолжительность консервативного лечения 32,8±42,5 мес. Всем больным первым этапом выполнены операции по поводу экстренного состояния, вторым этапом проводилась реконструктивно-восстановительная операция с формированием J-образного илеорезервуара с последующим закрытием илеостомы.

**Результаты.** У лиц, оперированных первым этапом на базе нашего учреждения, время хирургического лечения было значительно меньше, чем при выполнении колэктомии в других клиниках, — соответственно 4,7±1,6 и 46,1±39,8 мес (p=0,02). Средний срок восстановления трудоспособности после завершения хирургического лечения равнялся 4±2 мес. Частота стула составила 6,1±2,45 раза в сутки, ночной стул отмечает каждый пятый обследуемый; 19 из 21 пациента могут распознавать характер содержимого, находящегося в резервуаре.

**Aim of investigation.** To estimate results of three-stage treatment approach in severe ulcerative colitis aimed for resection of affected colon and restoration of intestinal continuity.

**Material and methods.** Overall 22 patients were treated according to the three-stage mode, of them 20 were operated urgently due to development of acute complications. The average duration of conservative treatment was 32,8±42,5 months. All patients at the first stage underwent operations related to the emergency state, at the second stage – reconstructive surgery with formation of the ileal J-pouch followed by closure of ileostoma.

**Results.** Patients, who underwent the first stage of treatment on the basis of our institution, had shorter time of surgical treatment, as compared to the cases when colectomy was performed in the other clinics: 4,7±1,6 and 46,1±39,8 months respectively (p=0,02). The average work capacity recovery after surgical treatment was 4±2 months. Stool frequency was 6,1±2,45 times per day, every fifth patient had nighttime defecation; 19 of 21 patients could distinguish type of their reservoir contents and were able to provide its retention. Pouchitis was observed in 21% of cases. The pouch malfunction requiring its resection occurred in 4%.

Киценко Юрий Евгеньевич — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: yury@kitsenko.ru; 119991, 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.

ре, и обеспечивать удержание этого содержимого. Воспаление резервуара наблюдалось в 21% случаев. Несостоятельность резервуара, потребовавшая его удаления, составила 4%.

**Выводы.** Трехэтапная схема лечения язвенного колита является оптимальной лечебной программой при наличии осложненного язвенного колита. Она позволяет удалить толстую кишку с минимальным риском осложнений, сформировать кишечный резервуар и обеспечить социально-трудовую реабилитацию больных, избежать значительного числа послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** язвенный колит, илеорезервуар, колэктомия, проктэктомия, лапароскопия.

Острый язвенный колит считается угрожающим жизни состоянием и требует совместного лечения в отделении интенсивной терапии с привлечением гастроэнтеролога и хирурга. Несмотря на то, что применение мультидисциплинарного подхода позволило добиться хороших результатов терапии, примерно треть пациентов с тяжелой формой язвенного колита будут оперированы в течение первых десяти лет от установления диагноза.

Общепринятыми показаниями к хирургическому лечению являются комбинация диареи с примесью крови при частоте стула более 6 раз в сутки с наличием проявлений системного воспалительного ответа (тахикардия, температура тела более 37,8 °С, снижение содержания гемоглобина ниже 105 г/л), что соответствует 3-му уровню тяжести состояния по шкале Truelove–Witts [1–3]. В подобной ситуации Европейским обществом изучения язвенного колита и болезни Крона рекомендовано выполнение неотложной колэктомии с формированием илеостомы на передней брюшной стенке. Было продемонстрировано, что такой объем операции позволяет уменьшить число хирургических осложнений и послеоперационную летальность [4, 5]. Кроме того, хирургических вмешательств различного объема (в том числе колэктомии с илеостомой) в неотложном порядке требует и развитие таких осложнений, как перфорация кишечной стенки, токсическая дилатация и профузное кровотечение [6, 7].

Хотя колэктомия, выполненная в неотложном порядке по жизненным показаниям, заканчивается формированием концевой илеостомы, это не лишает пациента шанса на последующую хирургическую реабилитацию с восстановлением естественного хода кишечника [8–10]. Некоторые авторы при осложненном течении язвенного колита указывают на возможность одновременно с колэктомией хирургической реабилитации, заключающейся в формировании резервуара из тонкой кишки и восстановлении непрерывности кишечника [11]. Однако такая тактика не находит

**Conclusions.** The three-stage surgery for ulcerative colitis is an optimum management approach in the presence of complicated ulcerative colitis. It allows to carry out colonic resection with the lowest risk of morbidity, to create the intestinal reservoir, to provide social professional rehabilitation of patients and to reduce postoperative complications rate significantly.

**Key words:** ulcerative colitis, ileal pouch, colectomy, proctectomy, laparoscopy.

достаточного числа сторонников, особенно при сложно протекающей, тяжелой форме заболевания, поскольку при этом значимо увеличиваются риск развития осложнений и летальность.

Для нашей страны не меньшее значение имеет техническая невозможность выполнения операций, заканчивающихся формированием илеорезервуара по причине частого отсутствия необходимого обеспечения, а порой и подготовленной для такого рода пособий бригады хирургов и анестезиологов. В данной ситуации восстановление непрерывности кишечной трубки, вслед за колэктомией с формированием илеостомы, может быть выполнено в качестве трехэтапной схемы хирургической реабилитации в условиях специализированного учреждения.

Реже к трехэтапному лечению прибегают при плановой колпроктэктомии, когда из-за недостаточной длины брыжейки тонкой кишки не удается сформировать тонкокишечный резервуар.

**Целью** исследования стала оценка результатов трехэтапной схемы хирургического лечения больных с тяжелыми формами язвенного колита, направленной на удаление пораженной толстой кишки и восстановление непрерывности кишечника.

## Материал и методы исследования

В настоящем исследовании с использованием материалов ретро- и проспективно заполняемой базы данных проведен анализ результатов терапии больных язвенным колитом, находившихся на лечении в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы (УКБ) № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова и отделении колопроктологии Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им. Б.В. Петровского РАМН за период с 2006 по 2015 г.

Оценке были подвергнуты демографические сведения, данные периоперационного периода, информация о консервативной терапии, прово-

димой в специализированных гастроэнтерологических отделениях.

Критериями включения в исследование были:

- тяжелая форма язвенного колита, тотальное поражение;
- осложненное течение язвенного колита — токсическая дилатация, кровотечение, перфорация толстой кишки;
- развитие злокачественного процесса на фоне язвенного колита;
- «короткая» брыжейка тонкой кишки, недостаточная для формирования тонкокишечного резервуара при плановой колпроктэктомии;
- трехэтапное хирургическое лечение с отсроченным формированием J-образного илеорезервуара.

За указанный период было пролечено 43 больных, из них по трехэтапной схеме (с отсроченным формированием илеорезервуара) — 22. Причинами выбора такой тактики было наличие осложнений язвенного колита: перфорация толстой кишки ( $n=5$ ), кровотечение ( $n=6$ ), токсический мегаколон ( $n=5$ ), а также не купирующееся консервативной терапией обострение заболевания ( $n=4$ ); в одном наблюдении ранее была выполнена радикальная операция по поводу злокачественной опухоли нисходящего отдела ободочной кишки на фоне язвенного колита, один пациент имел недостаточную длину брыжейки тонкой кишки, что не позволило низвести резервуар в полость малого таза при плановом вмешательстве по поводу язвенного колита.

Лишь 6 из 22 больных были изначально оперированы в УКБ и РНЦХ, тогда как остальные 16 пациентов пролечены в различных учреждениях России и СНГ, а в последующем обратились к нам с целью восстановления естественного хода кишечника.

Среди поступивших на лечение мужчин было 10, женщин — 12. Средние сроки проявления заболевания составили  $26,9 \pm 9$  лет, средний возраст больных на момент начала хирургического лечения —  $29,7 \pm 8,7$  года. Средняя продолжительность консервативного лечения в стационарах гастроэнтерологического профиля и амбулаторно-поликлиническом звене равнялась  $32,8 \pm 42,5$  мес.

Консервативная терапия у данных пациентов включала назначение гормональных препаратов (преднизолон), месалазина (салофальк). Резистентность к гормонотерапии непосредственно перед началом хирургического лечения отмечена во всех случаях за исключением одного, когда оперативное вмешательство было выполнено по поводу злокачественного новообразования ободочной кишки. Азатиоприн применялся у 6 пациентов, в одном случае отмечен ассоциированный сепсис. Инфликсимаб получали двое больных: в одном наблюдении без клинически значимого эффекта, в другом зарегистрировано резкое ухуд-

шение течения заболевания в виде учащения стула и нарастания проявлений системного воспалительного ответа. Морфологически подтвержденный первичный склерозирующий холангит выявлен в одном наблюдении, а его косвенные проявления (по данным биохимических показателей крови) еще у 3 пациентов, однако он не был подтвержден гистологическим исследованием.

Трехэтапная схема лечения заключалась в следующем. Первое оперативное вмешательство направлено на снижение интенсивности заболевания и купирование угрожающих жизни осложнений — удаление большей части толстой кишки. Вторым этапом удаляется прямая кишка и формируется илеорезервуар с наложением петлевой двустольной илеостомы с целью исключения пассажа химуса через резервуар и резервуарно-анальный анастомоз. Завершающий, третий, этап лечения — закрытие илеостомы [12].

Колэктомия, как правило, заканчивают наложением концевых илео- и сигмостомы [13]. Иногда проксимальный конец остающегося сегмента толстой кишки ушивают наглухо и оставляют в брюшной полости. Это зависит от показаний к срочному оперативному вмешательству. В случае развития токсической дилатации более предпочтительно формирование концевой сигмостомы для сохранения возможности санации отключенной от пассажа кишки. В то же время при преобладании диарейного и интоксикационного синдромов формирование сигмостомы не является обязательным. Через 3–4 недели, после стабилизации состояния больного и коррекции нарушений гомеостаза, выполняется проктэктомия с формированием илеорезервуара. С целью профилактики осложнений со стороны J-образного резервуара и резервуарно-анального анастомоза выводится двустольная петлевая илеостома.

Необходимо заметить, что трехэтапная схема лечения может быть выбрана в качестве оптимальной стратегии при отсутствии возможности формирования резервуара и невозможности четкой дифференциальной диагностики между болезнью Крона и язвенным колитом [14].

### Непосредственные результаты лечения

Для оценки непосредственных результатов мы провели отдельный анализ на всех этапах — колэктомия, проктэктомия с формированием илеорезервуара, закрытие илеостомы.

#### Первый этап (колэктомия)

На базе нашего учреждения выполнено 6 колэктомий. Еще 16 пациентов были оперированы в других учреждениях также преимущественно по экстренным показаниям: перфорация толстой кишки ( $n=5$ ), кровотечение ( $n=4$ ), токсический

Таблица 1  
Экстренные оперативные вмешательства первого этапа хирургического лечения

Оперативное вмешательство	Абс. число	%
Субтотальная колэктомия с формированием одноствольных илео- и сигмостомы	4	25,0
Субтотальная колэктомия с формированием одноствольной илеостомы	4	25,0
Левосторонняя гемиколэктомия	3	18,8
Двустольная илеостома	2	12,5
Двустольная колостома	1	6,3
Субтотальная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза	1	6,3
Резекция левых отделов с формированием одноствольной колостомы	1	6,3

Таблица 2  
Оперативные вмешательства с формированием J-образного илеорезервуара

Тип операции	Абс. число	%
Формирование илеорезервуара	1	4,5
Тотальная колпроктэктомия после формирования илео- и колостомы	3	13,6
Сигмопроктэктомия	10	45,5
Резекция оставшихся отделов толстой кишки	8	36,4

мегаколон ( $n=4$ ), обострение заболевания ( $n=2$ ), радикальная операция по поводу злокачественной опухоли в плановом порядке ( $n=1$ ). Всем пациентам до хирургического лечения проводилась консервативная терапия без явного эффекта в условиях гастроэнтерологических отделений, после чего они были переведены в хирургические отделения. Выполненные им различные вмешательства осуществлялись через лапаротомный доступ и были направлены на купирование острого состояния (табл. 1).

Стоит отметить, что попытка выполнения в один этап субтотальной колэктомии и формирования илеоректального анастомоза в одном наблюдении привела к несостоятельности последнего на 4-е сутки после операции. Провести более подробный анализ не представляется возможным вследствие недоступности документации.

Из 6 пациентов, оперированных на базе РНЦХ и УКБ, в половине случаев оперативное вмешательство выполнено лапароскопически, из них в одном наблюдении осуществлена конверсия доступа по причине выраженного паракишечного воспаления и перфорации толстой кишки. Длительность операции составила в среднем  $242 \pm 90$  мин. Лапароскопическая колэктомия требовала несколько большего времени, чем открытая —  $283 \pm 15$  и  $200 \pm 121$  мин соответственно. Продолжительность послеоперационного койко-дня также значимо не отличалась —  $16,3 \pm 3,5$  и  $13 \pm 3,5$  сут соответственно. Объем кровопотери составил  $267 \pm 58$  мл при лапароскопических операциях и  $200 \pm 100$  мл при открытом доступе. Из 6 колэктомий, выполненных на базе нашего отделе-

ния, других осложнений, кроме интраоперационной конверсии доступа, в интра- и послеоперационном периоде не отмечено.

### Второй этап (операция с формированием илеорезервуара)

Формирование тонкокишечного резервуара вслед за колэктомией было выполнено 22 больным. Типы оперативных вмешательств представлены в табл. 2.

В 4 из 22 наблюдений была предпринята попытка выполнить второй этап лапароскопически, однако в половине случаев потребовалась конверсия доступа. В одном наблюдении отмечены трудности, связанные с недостаточной длиной брыжейки тонкой кишки, в другом — конверсия доступа выполнена в связи с кровотечением из атипично расположенной левой внутренней подвздошной вены. Продолжительность лапароскопических операций, в том числе конверсированных, в среднем составила  $322 \pm 28$  мин, кровопотеря  $350 \pm 238$  мл. Средний послеоперационный койко-день для этих 4 больных равнялся  $20,8 \pm 10,8$  сут.

В целом длительность хирургической операции на втором этапе лечения составила  $299 \pm 52$  мин, кровопотеря  $357 \pm 227$  мл, послеоперационный койко-день  $15,6 \pm 8,2$  сут.

При анализе объема кровопотери и продолжительности койко-дня данного вида оперативных вмешательств статистически значимых различий между лапароскопическими и открытыми доступами не обнаружено. Длительность вмешательства составила  $330 \pm 30$  и  $306 \pm 68$  мин ( $p=0,58$ ), кровопотеря —  $400,0 \pm 265$  и  $357 \pm 181$  мл ( $p=0,77$ ), после-

операционный койко-день 21,7±13 и 12±5,8 сут (p=0,13).

### **Интра- и послеоперационные осложнения второго этапа**

Среди *интраоперационных осложнений* отмечены следующие:

- кровотечение (n=1) из атипично расположенной внутренней подвздошной вены, для ликвидации которого потребовалась конверсия доступа;
- повреждение правого мочеточника (n=1) в нижней трети на уровне входа в малый таз на фоне выраженного рубцово-спаечного процесса после первого этапа лечения, потребовавшее его резекции и формирования неоуретероцистоанастомоза.

*Послеоперационные осложнения* зарегистрированы у 36,2% больных (n=8). Основными осложнениями являлись нарушение моторики тонкой кишки (n=3) и воспаление илеорезервуара (n=3). Все они были разрешены консервативно (коррекция водно-электролитных расстройств, прокинетическая терапия). В одном наблюдении диагностирован выраженный парастомальный дерматит, потребовавший длительного местного лечения. У одного больного развилась несостоятельность швов резервуарно-анального анастомоза. На 3-и сутки у пациента отмечена клиническая картина перитонита. При повторном вмешательстве выявлена практически циркулярная несостоятельность резервуарно-анального степлерного шва, в связи с чем выполнена резекция резервуара с формированием концевой илеостомы.

Поздние осложнения, в промежутке времени до закрытия илеостомы, имели место у четверти больных (n=6). В 2 случаях наблюдались парез тонкой кишки и дисфункция илеостомы на фоне нарушения водно-электролитного баланса. Данные осложнения потребовали массивной инфузионно-корректирующей терапии. У одного больного отмечено воспаление илеорезервуара, купированное консервативными мероприятиями и промыванием илеорезервуара раствором метронидазола. В период подготовки одного пациента к третьему этапу лечения при резервуарографии выявлена частичная несостоятельность швов илеорезервуара, для ее устранения осуществлялось регулярное промывание резервуара растворами антисептиков в течение 3 мес. Спаечная непроходимость через 2 месяца после операции, потребовавшая хирургического вмешательства в экстренном порядке на базе лечебного учреждения по месту жительства, была диагностирована в одном наблюдении. Еще у одного больного отмечено обострение первичного склерозирующего холангита, развившееся вскоре после первого этапа оперативного вмешательства.

Инфекционных осложнений (нагноение послеоперационной раны, абсцедирование) не выявлено.

Период времени между первым и вторым этапами хирургического лечения при использовании трехэтапной схемы терапии составил в среднем 30,9±37,2 мес. Следует отметить, что данный период был значимо меньше в случае субтотальной колэктомии на базе РНЦХ и УКБ и составлял 2,0±1,1 против 41,8±38,4 мес при выполнении первичной операции на базе других лечебных учреждений (p<0,01). Это связано с тем, что пациенты после экстренного вмешательства часто не получали полной информации о возможности проведения дальнейших этапов лечения.

### **Третий этап (закрытие илеостомы)**

Закрытие илеостомы является заключительным, третьим, этапом хирургической реабилитации больных с тяжелым течением неспецифического язвенного колита. Этот этап выполнен 21 из 22 больных. Ранее в одном наблюдении в результате несостоятельности резервуарно-анального анастомоза была осуществлена резекция илеорезервуара с формированием концевой илеостомы.

Время от момента формирования резервуара до закрытия илеостомы и восстановления непрерывности кишечной трубки равнялось в среднем 3,3±4,2 мес. Средняя продолжительность третьего этапа (закрытия илеостомы) составила 87,4±46 мин, кровопотеря 27±22,4 мл, а послеоперационный койко-день 9,7±4,4 сут.

### **Отдаленные результаты лечения**

Всего удалось сформировать и сохранить J-образный илеорезервуар у 21 пациента из 22. Одному больному резервуар был удален через несколько суток после операции в связи с несостоятельностью резервуарно-анального анастомоза; вероятной причиной была недостаточная длина брыжейки тонкой кишки. В последующем пациенту было предложено повторное формирование резервуара, от которого он отказался.

Летальных исходов в первые 30 дней после операции не было.

Прослежены все оперированные больные. Средний период наблюдения составил 46,8±24,1 мес. За это время умерла одна пациентка из-за развития хронической почечной недостаточности. У нее спустя полгода после завершения хирургического лечения после перенесенной кишечной инфекции заподозрен амилоидоз внутренних органов с преимущественным поражением почек с исходом в хроническую почечную недостаточность, в итоге потребовавшую гемодиализа. В связи с недоступностью документации подтвердить диагноз не представляется возможным. Следует отметить, что на двух последних этапах хирургического лечения этой пациентки приведенных нами признаков амилоидоза и почечной

недостаточности не отмечалось (ретроспективный анализ медицинской документации).

Время от начала хирургического лечения до закрытия илеостомы составило 34,8±38,6 мес, всего такая операция выполнена у 21 пациента из 22.

Следует отметить, что у больных, оперированных первым этапом на базе нашего учреждения, период хирургического лечения был значительно меньше, чем при выполнении колэктомии в других клиниках, — соответственно 4,7±1,6 и 46,1±39,8 мес (p=0,02).

Все пациенты вернулись к труду, средний срок восстановления трудоспособности 4±2 мес после выполнения третьего этапа лечения. Частота стула составила 5,1±2,45 раза в сутки, каждый пятый оперированный отмечает одно-, двукратный ночной стул, в связи с чем приходилось дополнительно принимать закрепляющие препараты для коррекции частоты дефекации.

Важным обстоятельством является тот факт, что 19 из 21 пациента могут распознавать характер содержимого, находящегося в резервуаре, и обеспечивать удержание этого содержимого в течение времени, достаточного для поиска социально приемлемых условий для опорожнения кишечника.

Воспаление резервуара (резервуарит) отмечалось в 21% наблюдений и разрешилось на фоне консервативной терапии (метронидазол перорально в течение 3–4 нед) [15].

При оценке самочувствия по шкале от 1 до 10 средний показатель составил 8,2±1,5 балла.

### **Обсуждение результатов исследования**

Тяжелая форма язвенного колита вкупе с неэффективностью консервативной терапии служат показаниями к хирургическому вмешательству. Вопрос о продолжительности лечения с применением всего спектра медикаментозного воздействия является дискуссионным. Гастроэнтерологи принимают попытки максимально отдалить появление хирурга в судьбе пациента, хирурги же, напротив, пытаются получить больного от гастроэнтеролога не на стадии хирургических осложнений, а в состоянии, когда возможно выполнение плановой операции с одномоментным формированием J-образного илеорезервуара, являющегося стандартом лечения язвенного колита [6, 16].

Нередко перевод пациента в поле зрения хирургов диктуется самим течением заболевания. К таким ситуациям принято относить хирургические осложнения: токсическая дилатация толстой кишки, перфорация, кровотечение и системные воспалительные реакции, требующие немедленного удаления субстрата заболевания. Необходимость срочного оперативного лечения в случае развития одного из перечисленных состо-

яний не вызывает сомнений [17, 18], обсуждается лишь срок от момента их возникновения до момента операции. Перенос срочной операции на более позднее время приводит к ухудшению результатов лечения в виде увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов [19].

Среди оперативных пособий в распоряжении «экстренного» хирурга предоставлены формирование илеостомы, колэктомия, колпроктэктомия. Каждая из этих операций имеет свои преимущества и недостатки: при илеостомии не удаляется кишка, являющаяся источником интоксикации и/или кровотечения; колэктомия позволяет убрать большую часть пораженного кишечного сегмента, что дает возможность уменьшить проявления интоксикационного синдрома и подготовить пациента к плановой операции; колпроктэктомия является единственным возможным выходом при кровотечении, источником которого служит слизистая прямой кишки.

Взвешивая указанные преимущества и недостатки, многие хирурги рекомендуют выполнять колэктомию с отсроченным удалением прямой кишки и созданием илеорезервуара [5, 17]. В ряде публикаций отстаивается целесообразность наложения илеоректального анастомоза [20], что, вероятно, связано с более простым техническим исполнением в сравнении с проктэктомией и формированием илеорезервуара.

На наш взгляд, сохранение прямой кишки менее предпочтительно, так как предполагает частичное оставление субстрата заболевания и, как следствие, возможность рецидива болезни, а также злокачественного перерождения [21, 22].

Обсуждение безопасности и эффективности лапароскопического доступа, которое развернулось в последнее время вокруг основных хирургических заболеваний, не оставило в стороне и проблему язвенного колита. Если с плановой ситуацией все более или менее понятно, то использование малодоступных технологий при операциях, выполняемых по срочным показаниям, является весьма дискуссионным. Одни авторы утверждают, что нет принципиальных различий при применении открытого и лапароскопического доступа [23, 24], другие отдают предпочтение малоинвазивным технологиям [25]. В 2015 г. опубликованы результаты исследования из клиники Мейо, в котором основное внимание уделено изучению места лапароскопии при лечении осложненного язвенного колита. К преимуществам лапароскопического доступа по данным этого исследования можно отнести меньшую потребность в использовании наркотических обезболивающих препаратов, более раннее восстановление моторики *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и более короткий послеоперационный койко-день [26]. Кроме того, применение лапароскопического доступа для выполнения колэктомии позволяет статистически

значимо уменьшить число инфекционных осложнений, в том числе интраабдоминальных [23, 25, 27]. В то же время в ряде исследований не получено никаких преимуществ лапароскопии перед открытым доступом в экстренных ситуациях [28, 29]. Вероятно, можно рекомендовать выполнение лапароскопической операции по срочным показаниям при соответствующей подготовке операционной и анестезиологической бригад.

Сложность терапии больных язвенным колитом, зачастую обусловленная тяжелым состоянием пациента и необходимостью проведения травматичного, длительного по времени оперативного лечения, является основанием для организации лечебного процесса в специализированных учреждениях, а высокая частота осложнений еще раз свидетельствует о важности взвешенного подхода к выбору объема операции. Ранняя послеоперационная летальность в хирургических клиниках общего профиля достигает 5–8%, тогда как в подготовленных стационарах редко превышает 1% [30, 31].

Применение трехэтапной схемы лечения наряду с мультидисциплинарным подходом позволило уменьшить число осложнений и избежать 30-дневной летальности. Массивная иммуносупрессивная терапия также подталкивает нас к отказу от формирования анастомозов в ходе выполняемой экстренной операции, что также позволяет снизить частоту осложнений [12, 32].

Уровень послеоперационных осложнений в нашем исследовании не превысил демонстрируемых в публикациях цифр, а частота несостоятельности швов резервуара и резервуарно-анального анастомоза составила 4%, что согласуется с лучшими показателями, приводимыми в литературных источниках [33].

Трудность лечения больных язвенным колитом обусловлена также электролитными и метаболическими нарушениями, развивающимися на фоне значительного количества отделяемого по илеостоме. Потеря больших объемов жидкости и электролитов запускает каскад изменений, приводящих к нарушению моторики ЖКТ с развитием паралитического илеуса. Парез кишечника стоит на первом месте в списке осложнений при лечении язвенного колита и является самой частой причиной повторных госпитализаций в США [34, 35]. Паралитический илеус нередко расценивается хирургами как спаечная кишечная непроходимость, по поводу чего данных пациентов оперируют в срочном порядке.

Залог успешного лечения осложненного язвенного колита кроется как в своевременной и правильной хирургии, так и в грамотной интенсивной терапии. Формирование J-образного резервуара должно выполняться в учреждении, имеющем необходимое оснащение и расходные материалы, а также соответствующую квалификацию хирур-

га, поскольку именно от правильно сформированного кишечного резервуара будет зависеть качество жизни оперированного пациента. Среди наблюдавшихся нами больных не удалось сохранить резервуар только в одном случае.

Применение J-образного резервуара позволило реабилитировать пациентов после утраты всей толстой кишки, обеспечить приемлемую функцию опорожнения и анального держания. В нашем исследовании 9 из 10 больных могли распознавать характер кишечного содержимого и удерживать его для поиска приемлемых для дефекации условий при средней частоте стула 6 раз в сутки. Аналогичные результаты демонстрирует коллектив авторов во главе с R. Farouk [36].

Очень важным для пациента моментом является время, прошедшее от направления для хирургического лечения до восстановления естественного хода кишечника. Подавляющее большинство оперированных больных имеют длительный период ожидания между первым и вторым этапами лечения, особенно при выполнении первичной операции в учреждениях общепольничной медицинской сети. Это может быть связано с отсутствием преемственности между гастроэнтерологами и колоректальными специалистами, что, в свою очередь, приводит к более поздней передаче пациента хирургам на фоне развития осложнений и необходимости экстренного оперативного вмешательства [37, 38]. Между тем показано, что своевременная передача больного на хирургическое лечение позволяет снизить число послеоперационных осложнений и добиться уменьшения летальности [13].

Несмотря на то, что трехэтапная схема кажется довольно продолжительной программой лечения, период от выполнения ее первого этапа (по срочным показаниям) до восстановления естественного хода кишечника составляет в среднем 4 мес. В то же время установлено, что некоторые пациенты случайно узнали о возможности формирования илеорезервуара лишь через 10 лет после первоначальной операции. Это может быть связано с тем, что колэктомия с формированием илеостомы в понимании определенной части хирургов является законченным вмешательством. Ряду пациентов после выполнения колэктомии внушается информация о высоких рисках последующих этапов лечения, в связи с чем они сами отказываются от восстановительных этапов. Еще одной причиной, которая может лечь в основу отказа от формирования тонкокишечного резервуара, может являться недостаточная оснащенность расходными материалами для создания резервуара и резервуарно-анального анастомоза.

Из-за относительно малой распространенности данного заболевания, сложности хирургического и терапевтического лечения можно говорить

о необходимости выполнения операций с формированием илеорезервуара только в специализированных медицинских учреждениях.

## Выводы

Трехэтапная схема лечения язвенного колита является оптимальной лечебной программой

при осложненном варианте заболевания, которая позволяет:

- удалить толстую кишку с минимальным риском осложнений;
- сформировать кишечный резервуар и обеспечить социально-трудовую реабилитацию пациентов;
- избежать значительного числа послеоперационных осложнений.

## Список литературы

1. Bohl J.L., Sobba K. Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. Surg Clin North Am 2015; 95(6):1211-32.
2. Ulcerative colitis: Management in adults, children and young people [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK), 2013 (NICE Clinical Guidelines, No. 166). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247597>
3. Stenke E., Hussey S. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166). Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014; 99(5):194-7.
4. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012; 6(10):991-1030.
5. Oresland T., Bemelman W.A., Sampietro G.M., Spinelli A., Windsor A., Ferrante M., et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2015; 9(1):4-25.
6. Ross H., Steele S.R., Varma M., Dykes S., Cima R., Buie W.D., et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2014; 57(1):5-22.
7. Ananthakrishnan A.N., McGinley E.L. Weekend hospitalisations and post-operative complications following urgent surgery for ulcerative colitis and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(9):895-904.
8. De Buck van Overstraeten A., Wolthuis A.M., Vermeire S., van Assche G., Laenen A., Ferrante M., et al. Long-term functional outcome after ileal pouch anal anastomosis in 191 patients with ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2014; 8(10):1261-6.
9. Raviram S., Rajan R., Sindhu R.S., Bonny N., Kuruvilla A.P., Subhalal N. Quality of life, social impact and functional outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. Indian J Gastroenterol 2015; 34(3):252-5.
10. Parks A.G., Nicholls R.J. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. Br Med J 1978; 2(6130):85-8.
11. Hicks C.W., Hodin R.A., Bordeianou L. Semi-urgent surgery in hospitalized patients with severe ulcerative colitis does not increase overall J-pouch complications. Am J Surg 2014; 207(2):281-7.
12. Bikhchandani J., Polites S.F., Wagie A.E., Habermann E.B., Cima R.R. National trends of 3- versus 2-stage restorative proctocolectomy for chronic ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2015; 58(2):199-204.
13. Костенко Н.В. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита. Автореф, 2009.
14. Kostenko N.V. Surgical treatment of the resistant and complicated forms of ulcerative colitis. Autoref, 2009.
15. Hare N.C., Arnott I.D., Satsangi J. Therapeutic options in acute severe ulcerative colitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2(3):357-70.
16. Pardi D.S., D'Haens G., Shen B., Campbell S., Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2009; 15(9):1424-31.
17. Bressler B., Marshall J.K., Bernstein C.N., Bitton A., Jones J., Leontiadis G.I., et al. Clinical practice

guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology 2015; 148(5):1035-58.

17. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):48-65.
17. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., et al. Diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis: guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1):48-65.
18. Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит. Практическая медицина 2003; (4):4.
18. Abdulkhakov R.A. Ulcerative colitis. Prakticheskaya meditsina. 2003; (4): 4.
19. Randall J., Singh B., Warren B.F., Travis S.P., Mortensen N.J., George B.D. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. Br J Surg 2010; 97(3):404-9.
20. Da Luz Moreira A., Kiran R.P., Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Surg 2010; 97(1):65-9.
21. Scoglio D., Ahmed Ali U., Fichera A. Surgical treatment of ulcerative colitis: ileorectal vs ileal pouch-anal anastomosis. World J Gastroenterol 2014; 20(37):13211-8.
22. Feuerstein J.D., Jiang Z.G., Belkin E., Lewandowski J.J., Martinez-Vazquez M., Singla A., et al. Surgery for ulcerative colitis is associated with a high rate of readmissions at 30 days. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(9):2130-6.
23. Holder-Murray J., Marsicovetere P., Holubar S.D. Minimally invasive surgery for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(6):1443-58.
24. Marceau C., Alves A., Ouaisi M., Bouhnik Y., Valleur P., Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. Surgery 2007; 141(5):640-4.
25. Pandey S., Luther G., Umanskiy K., Malhotra G., Rubin M.A., Hurst R.D., et al. Minimally invasive pouch surgery for ulcerative colitis: is there a benefit in staging? Dis Colon Rectum 2011; 54(3):306-10.
26. Polites S.F., Zarroug A.E., Moir C.R., Potter D.D. Single-incision laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis in children – how does it compare to a laparoscopic-assisted approach? J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2015; 25(2):167-71.
27. Masoomi H., Moghadamyeghaneh Z., Mills S., Carmichael J.C., Pigazzi A., Stamos M.J. Risk factors for conversion of laparoscopic colorectal surgery to open surgery: does conversion worsen outcome? World J Surg 2015; 39(5):1240-7.
28. Gu J., Stocchi L., Remzi F.H., Kiran R.P. Total abdominal colectomy for severe ulcerative colitis: does the laparoscopic approach really have benefit? Surg Endosc 2014; 28(2):617-25.

29. Han Y., Lin M.B., He Y.G., Zhang H.B., Zhang Y.J., Yin L. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease – the experience in China. *J Invest Surg* 2013; 26(4):180-5.
30. Roberts S.E., Williams J.G., Yeates D., Goldacre M.J. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335(7628):1033.
31. Larson D.W., Cima R.R., Dozois E.J., Davies M., Piotrowicz K., Barnes S.A., et al. Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case-matched experience. *Ann Surg* 2006; 243(5):667-70; discussion 70-2.
32. Lim M., Sagar P., Abdulgader A., Thekkinkattil D., Burke D. The impact of preoperative immunomodulation on pouch-related septic complications after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(7):943-51.
33. Gorfine S.R., Fichera A., Harris M.T., Bauer J.J. Long-term results of salvage surgery for septic complications after restorative proctocolectomy: does fecal diversion improve outcome? *Dis Colon Rectum* 2003; 46(10):1339-44.
34. Le Q., Liou D.Z., Murrell Z., Fleshner P. Does a history of postoperative ileus predispose to recurrent ileus after multistage ileal pouch-anal anastomosis? *Tech Coloproctol* 2013; 17(4):383-8.
35. Fesharakizadeh M., Taheri D., Dolatkhah S., Wexner S.D. Postoperative ileus in colorectal surgery: is there any difference between laparoscopic and open surgery? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013; 1(2):138-43.
36. Farouk R., Pemberton J.H., Wolff B.G., Dozois R.R., Browning S., Larson D. Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000; 231(6):919-26.
37. Климентов М.Н. Оперативное лечение неспецифического язвенного колита. *Современные проблемы науки и образования* 2013; 3:7.
38. Климентов М.Н. Surgical treatment of ulcerative colitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2013; 3: 7.
39. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестн современ клин мед* 2009; 2(1):10.
40. Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Ulcerative colitis: modern approaches for diagnosis and treatment. *Vestn sovremen klin med* 2009; 2(1):10.

## Синдром короткой кишки: особенности патогенеза, клиники, лечения

А.Ф. Шептулина, О.З. Охлобыстина, О.С. Шифрин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация*

### Short bowel syndrome: pathogenesis, clinical presentation and treatment

A.F. Sheptulina, O.Z. Okhlobystina, O.S. Shifrin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

**Цель обзора.** Представить основные данные о синдроме короткой кишки (СКК)

**Основные положения.** Пациенты с СКК редко встречаются в практике клинициста и, как правило, нуждаются в мультидисциплинарном подходе.

Наиболее частые проявления заболевания включают симптомы мальабсорбции: диарею, снижение массы тела, дефицит макро- и микронутриентов, метеоризм, боли в животе. Тем не менее количество и интенсивность симптомов значительно различаются среди пациентов. Целью обзора было осветить особенности патогенеза, клиники и лечения СКК после резекции тонкой кишки по поводу различных заболеваний.

К факторам, определяющим тяжесть СКК и прогноз пациентов, относят локализацию и объем резекции, состояние тонкой кишки и других органов брюшной полости, участвующих в процессе пищеварения, а также способность к адаптации оставшегося фрагмента тонкой кишки.

**Заключение.** Профилактика СКК возможна и, принимая во внимание высокие показатели инвалидизации и смертности таких пациентов, является необходимой мерой как на предоперационном этапе, так и во время проведения хирургического вмешательства.

У части пациентов с СКК, даже в случае выполнения всех современных рекомендаций, удастся

**Aim of review.** To present basic information on the short bowel syndrome (SBS)

**Summary.** Patients with the SBS are quite rare in practice of a clinician and, as a rule, require multidisciplinary approach.

Most frequently disease manifests by malabsorption signs: diarrhea, weight loss, macro — and micro-nutrients deficiency, meteorism and abdominal pain. Nevertheless the spectrum and severity of signs considerably vary among patients. The aim of review was to highlight features of pathogenesis, clinical manifestations and treatment of SBS after small intestinal resection for various reasons.

Localization and volume of resection, presence of the background affection of the small intestine and other abdominal organs involved in digestion process and also adaptation capacity of the remaining part of the gut fragment are the basic factors that determine severity of SBS and prognosis of patients.

**Conclusion.** SBS prophylaxis is feasible and, taking into account of high disability and mortality rates of such patients, is essential both at preoperative stage, and during surgical intervention.

Even at following of all modern guidelines only stabilization of the state is available in part of the SBS patients, while improvement of remaining small intestinal segment function will be impossible. Small intestinal

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова  
Sheptulina Anna F. — postgraduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. Sechenov First Moscow state medical university

достичь лишь стабилизации состояния без возможности улучшения функции оставшегося фрагмента тонкой кишки. В качестве альтернативного подхода к лечению у данной категории больных следует рассматривать трансплантацию тонкой кишки.

**Ключевые слова:** синдром короткой кишки, синдром мальабсорбции, диарея, реабилитация, парентеральное питание.

Несмотря на то, что пациенты с синдромом короткой кишки (СКК) редко встречаются в практике клинициста, они представляют собой особую категорию больных, нуждающихся не только в коррекции водно-электролитного баланса и назначении энтерального или парентерального питания, но и в учете сложной и длительной цепи событий, развивающихся после резекции тонкой кишки [1, 23]. Эти патофизиологические последствия, возникающие после хирургического вмешательства, определяются двумя основными факторами: *во-первых*, локализацией и объемом резекции, а *во-вторых*, способностью к адаптации оставшегося фрагмента кишки. Так, сохранение примерно 70 см тонкой кишки (из расчета 1 см на килограмм массы тела) в совокупности с фрагментом толстой кишки достаточно для предотвращения развития СКК. Эти данные указывают на высокую способность тонкой кишки к адаптации и возможность обеспечения потребностей организма в воде, электролитах и питательных веществах даже при сохранении лишь 40% ее длины. Степень развития адаптации зависит как от состояния слизистой оболочки самой кишки, так и от состояния других органов, участвующих в процессе пищеварения [7].

### Определение

СКК представляет собой комплекс симптомов, обусловленных мальабсорбцией вследствие укорочения кишечника и/или уменьшения скорости и величины абсорбции [4, 9].

Об СКК у взрослых пациентов следует говорить при сохранении менее 200 см тонкой кишки [6, 14, 17, 24]. Необходимо отметить, что наиболее высокий риск развития осложнений, в частности синдрома кишечной недостаточности, наблюдается у больных с длиной тонкой кишки менее 115 см при отсутствии толстой кишки и у пациентов с длиной тонкой кишки менее 60 см при сохраненной толстой кишке. Такая категория больных, как правило, нуждается в специализированной нутритивной поддержке [17].

### Эпидемиология и этиология

Точную частоту и распространенность СКК, ввиду отсутствия регистра больных и эпидемиоло-

gical transplantation may be considered as alternative treatment approach in these patients.

**Key words:** short bowel syndrome, malabsorption syndrome, diarrhea, rehabilitation, parenteral nutrition.

гических исследований с участием таких пациентов, оценить невозможно. По данным различных авторов, распространенность СКК среди больных, получающих парентеральное питание, не превышает 3–4 случаев на 1 миллион, а частота — 2–3 случаев на 1 миллион [4, 22]. Тем не менее, приведенные цифры, по-видимому, не отражают истинную картину по рассматриваемым показателям, поскольку не всем больным с СКК требуется назначение парентерального питания [4].

СКК развивается приблизительно у 15% взрослых пациентов, которым была выполнена операция резекции тонкой кишки; при этом в ¼ таких случаев имела место массивная резекция тонкой кишки, а в ¼ наблюдений — множественные резекции.

Примерно 70% больных с СКК выписываются из больниц, аналогичный показатель отмечается и по годичной выживаемости [22].

В качестве основной причины развития СКК следует назвать операции резекции тонкой кишки по поводу различных заболеваний. В настоящее время к наиболее частым причинам возникновения СКК у взрослых пациентов относят резекции по поводу осложнений предшествующих оперативных вмешательств на органах брюшной полости [19]. Среди таких осложнений необходимо указать прежде всего кишечную непроходимость, а также инфаркты тонкой кишки вследствие повреждения сосудов или артериальной гипотензии. Другими возможными причинами возникновения СКК являются мезентериальная ишемия, болезнь Крона, десмоидные и злокачественные новообразования, лучевой энтерит, травматические повреждения [16].

### Механизмы и сроки адаптации

Процесс адаптации тонкой кишки подразумевает изменение ее структуры, функции и двигательной активности, который реализуется в течение первых 6 месяцев — 3 лет после оперативного вмешательства. Р.В. Jeppesen и Р.В. Mortensen описали процесс адаптации тонкой кишки после резекции и влияние на него медикаментозной терапии [14]. Медленное восстановление кишечной функции, именуемое спонтанной адаптацией, начинается в течение первых 24 часов после хирургического вмешательства и достигает

плато через определенный промежуток времени. Лекарственная терапия, влияющая на адаптацию тонкой кишки, позволяет: 1) достичь более высокого плато функциональной активности последней («гиперадаптация»); 2) уменьшить период времени, необходимый для достижения плато («ускоренная адаптация») или 3) повлиять на оба этих процесса («ускоренная гиперадаптация»).

Условно адаптацию тонкой кишки после резекции можно разделить на два вида — структурную и функциональную. *Структурная адаптация* затрагивает все слои стенки кишки и подразумевает пролиферацию клеток в составе крипт, увеличение высоты ворсинок, соотношения длины крипт к длине ворсинок, площади всасывающей поверхности и массы слизистой оболочки, а также увеличение диаметра просвета и утолщение стенок кишки. В течение нескольких часов после резекции увеличивается синтез ДНК, белков, а также пролиферация клеток в составе крипт. Происходит возрастание общего количества клеток, доли пролиферирующих клеток и количества стволовых клеток в составе крипт [12]. Кроме того, результаты экспериментальных исследований показывают, что во время адаптации тонкой кишки наблюдается угнетение процессов гибели клеток [4]. Так, у животных моделей отмечено снижение экспрессии антиапоптозных генов, что предполагает уменьшение потери клеток слизистой тонкой кишки вследствие апоптоза, а следовательно, удлинение времени жизни клеток и усиление процессов адаптации.

Толщина и длина мышечного слоя тонкой кишки также увеличиваются после резекции. Это происходит главным образом вследствие гиперплазии, а не гипертрофии мышечных клеток [22]. Однако адаптация, затрагивающая мышечный слой, развивается в более поздние сроки и только после массивных резекций.

Основная цель *функциональной адаптации* заключается в увеличении скорости и объема абсорбции и может быть достигнута посредством структурных изменений со стороны слизистой тонкой кишки, замедления опорожнения желудка и увеличения времени транзита кишечного содержимого, повышения скорости транспорта питательных веществ через клетки слизистой оболочки, а также изменения состава секрета поджелудочной железы, желчи и уменьшения количества желудочного сока [4].

В целом результатами перечисленных выше изменений являются прекращение диареи, усиление процессов всасывания питательных веществ и улучшение трофологического статуса.

Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов кишечной адаптации, изменения в структуре и функции тонкой кишки, происходящие после резекции, полностью не ясны. Известно, что степень структурной адапта-

ции зависит, в частности, от объема и локализации резекции [22]. Так, адаптация в большей степени выражена при массивных резекциях и способность к адаптации подвздошной кишки выше, чем тощей.

Степень адаптации определяется также длиной удаленного фрагмента тонкой кишки и рационом питания пациента. Помимо этого оказывают влияние регуляторные белки, цитокины, факторы роста, гормоны, процессы кровообращения и иннервации.

### Клинические проявления

Среди проявлений СКК выделяют диарею, нарушение водно-электролитного баланса, мальабсорбцию жиров и витаминов, а также прогрессирующую трофологическую недостаточность, которая характеризуется дефицитом макро- и микронутриентов [23]. Диарея и стеаторея представляют собой основные симптомы СКК и возникают в том случае, если объем жидкости и пищи превышает способности тонкой кишки к всасыванию питательных веществ и воды. В основе развития этих клинических проявлений при СКК могут лежать следующие факторы: изменения моторики, увеличение секреции желудочного сока, осмотическое действие жирных кислот, солей желчных кислот и углеводов, синдром избыточного бактериального роста и/или непереносимость лактозы. Количество и интенсивность симптомов значительно различаются среди пациентов.

### Факторы, влияющие на адаптацию тонкой кишки и прогноз пациентов с СКК

К факторам, определяющим тяжесть СКК и прогноз пациентов, относят локализацию и объем резекции (т. е., длину оставшегося фрагмента тонкой кишки), состояние последней и других органов брюшной полости, участвующих в процессе пищеварения, а также способность к адаптации оставшегося фрагмента кишки. Кроме того, на характер течения СКК влияют возраст и индекс массы тела больного, основное заболевание, по поводу которого проводилось оперативное вмешательство.

Одним из главных факторов, определяющих прогноз пациентов, в частности потребность в дополнительной нутритивной поддержке, являются локализация и объем резекции. Существуют три категории больных с СКК: 1) перенесшие резекцию тощей и подвздошной кишки, а также колэктомии с наложением еюностомы (1-й тип); 2) перенесшие резекцию тощей и подвздошной кишки с наложением тощеконечно-толстокишечного анастомоза (2-й тип) и 3) перенесшие резекцию тощей кишки с наложением еюоилеоанастомоза (3-й тип) [13]. Установлено, что фор-

мирование еюноилеоанастомоза (3-й тип) и тощекишечно-толстокишечного анастомоза (2-й тип) равносильно увеличению длины тонкой кишки на 60 см и 30 см, соответственно по сравнению с наложением еюностомы [8]. Следует отметить, что пациенты с еюноилеоанастомозом имеют более благоприятный прогноз.

Другим прогностически значимым фактором является основное заболевание, по поводу которого выполнена резекция тонкой кишки. Например, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, такими как болезнь Крона или лучевой энтерит, имеют место воспалительные изменения слизистой с нарушением ее функции, а после выполнения резекции возможны рецидивы заболевания. У лиц со злокачественными новообразованиями или травмой, как правило, в патологический процесс вовлекаются другие органы брюшной полости, что также влияет на прогноз и адаптивные возможности тонкой кишки [11].

Кроме того, на показатели длительной выживаемости и потребность в дополнительной нутритивной поддержке влияют возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, индекс массы тела. Так, хорошо известно, что у младенцев и детей способность тонкой кишки к росту и восстановлению превосходит аналогичные показатели у взрослых, особенно у пожилых больных. Поэтому пациенты старших возрастных групп при прочих равных условиях имеют наименее благоприятный прогноз [22]. Интересным представляется тот факт, что по данным проведенных в последнее время исследований к факторам благоприятного прогноза относят избыточную массу тела [21].

### Профилактика СКК

Профилактика СКК возможна и, принимая во внимание высокие показатели инвалидизации и смертности таких пациентов, является необходимой мерой во время проведения операции по резекции тонкой кишки. Мероприятия, направленные на профилактику возникновения СКК, могут быть выполнены на двух различных этапах: предоперационный период и собственно хирургическое вмешательство.

Возможность профилактических мер на предоперационном этапе определяется главным образом основным заболеванием пациента. Например, ошибки в диагностике, вовремя не установленные повреждения сосудов могут увеличивать риск развития СКК у пациентов с болезнью Крона и травмой живота [5, 20]. Напротив, применение тактики плановой повторной ревизии органов брюшной полости в ходе оперативного вмешательства позволяет уменьшить риск послеоперационных осложнений и повторных вмешательств на органах брюшной полости, а следовательно, и опасность формирования СКК.

К другим мерам профилактики СКК в ходе операции следует отнести уменьшение при возможности объема резекции, удлинение или вытягивание сегментов расширенной тонкой кишки, а также применение техники стриктуропластики при таких заболеваниях, как болезнь Крона [22].

### Лечение

Главные цели лечения СКК можно сформулировать следующим образом: 1) обеспечение потребностей организма в питательных веществах, воде и электролитах, необходимых для поддержания нормальной массы тела; 2) уменьшение риска осложнений, связанных с основным заболеванием, синдромом кишечной недостаточности и/или нутритивной поддержкой; 3) обеспечение высокого уровня качества жизни.

Указанные цели могут быть достигнуты посредством назначения пациенту диеты с определенным соотношением основных групп питательных веществ и при необходимости дополнительной нутритивной поддержки, а также лекарственных препаратов, действие которых направлено на уменьшение потерь питательных веществ, поступающих в организм больного, и оптимизацию процессов переваривания и всасывания.

Объем лекарственной терапии, диетические рекомендации и потребность в дополнительной нутритивной поддержке определяются анатомическим вариантом СКК и стадией процесса реабилитации после резекции.

Условно период реабилитации после резекции тонкой кишки можно разделить на несколько этапов. В раннюю или острую фазу (1–3 месяца после операции) происходит стабилизация потерь жидкости и электролитов, а также восстанавливается баланс кислот и оснований. Как правило, у больных наблюдается выраженная диарея, процессы всасывания ограничены, поэтому в указанную фазу пациенты нуждаются в назначении парентерального питания.

Во время промежуточной фазы (до 24 месяцев) возможно постепенное уменьшение объема парентерального питания и прием лекарственных препаратов.

Поздняя фаза реабилитации наступает спустя 24 месяца после хирургического вмешательства. В этот период следует прилагать все возможные усилия для отмены парентерального питания.

Среди медикаментов, назначаемых пациентам с СКК, выделяют две основные группы: антисекреторные препараты и препараты, влияющие на моторику кишечника. Эти средства затрагивают прежде всего функциональную адаптацию. Большинство лекарственных препаратов, принимаемых *per os*, всасываются в проксимальном отделе тощей кишки, поэтому могут быть назначе-

ны всем пациентам с СКК, но в некоторых случаях могут потребоваться более высокие дозы.

Массивные резекции тонкой кишки сопровождаются транзиторной гиперсекрецией желудочного сока вследствие гипергастринемии. В связи с этим пациентам с СКК показано назначение  $H_2$ -блокаторов или ингибиторов протонной помпы в течение первых 3–12 месяцев после хирургического вмешательства [10].

Следующей группой медикаментов являются антидиарейные препараты, которые увеличивают время транзита пищевых масс по кишечнику. Среди препаратов, которые могут быть назначены пациентам с СКК, следует указать агонисты  $\mu$ -опиоидных рецепторов (лоперамид), аналоги соматостатина (октреотид) и обволакивающие, вяжущие и адсорбирующие средства.

Основной механизм действия лоперамида связан с замедлением моторики кишечника вследствие ингибирования пресинаптического освобождения ацетилхолина и угнетения 2-й фазы мигрирующего моторного комплекса. Кроме того, этот препарат повышает тонус анального сфинктера, уменьшает секрецию слизи в толстой кишке, повышает абсорбцию воды и электролитов в кишечнике, снижает секрецию воды и электролитов в тонкой кишке за счет взаимодействия как с опиатными, так и с неопиатными рецепторами.

Октреотид показан только пациентам с большим объемом стула или еюностомой, поскольку угнетает процесс адаптации тонкой кишки вследствие подавления синтеза ряда гормонов и медиаторов.

Обволакивающие, вяжущие и адсорбирующие средства могут быть назначены пациентам с СКК с целью устранения раздражающего действия на слизистую оболочку тонкой кишки различных веществ, прежде всего желчных кислот [3].

К другим препаратам, действие которых направлено на профилактику осложнений и повышение эффективности адаптации кишки, следует отнести ферменты, антибиотики, а также интестинальные гормоны и факторы роста, например глюкагоноподобный пептид-2. Так, применение ферментных препаратов позволяет уменьшить частоту дефекаций и объем стула в результате улучшения процесса переваривания и повышения эффективности всасывания. Назначение антибиотиков (например, метронидазола или цефалоспоринов) показано при развитии синдрома избыточного бактериального роста, который довольно часто наблюдается у пациентов с СКК и может способствовать увеличению выраженности диареи [15].

#### Список литературы

1. Баранская Е.К., Шулпекова Ю.О. Принципы ведения пациентов с синдромом короткой кишки. Рус мед журн 2010; 13.

Ведение пациентов с СКК подразумевает участие в данном процессе различных специалистов — гастроэнтеролога, хирурга, психолога, рентгенолога, эндокринолога и социальных работников [18]. Таким больным необходимо регулярно выполнять соответствующие лабораторные тесты и инструментальные обследования.

Тем не менее, у ряда пациентов, несмотря на стабилизацию состояния, достичь улучшения функции оставшегося фрагмента тонкой кишки и главным образом повышения эффективности процессов всасывания не удается [22]. Альтернативным подходом к ведению указанных больных является трансплантация тонкой кишки. При имеющихся сложностях, связанных с такой операцией, достижения последних лет в области иммуносупрессивной терапии и техники выполнения хирургического вмешательства позволяют повысить показатели выживаемости пациентов.

### Заключение

Пациенты с СКК редко встречаются в практике клинициста и, как правило, нуждаются в мультидисциплинарном подходе. Проявления СКК значительно различаются и определяются преимущественно основным заболеванием, по поводу которого проведена резекция тонкой кишки, анатомическим вариантом СКК, состоянием других органов, участвующих в процессе пищеварения, и индивидуальными особенностями больного.

С течением времени после оперативного вмешательства реализуется процесс адаптации, который подразумевает изменение структуры, функции и двигательной активности кишки. Кроме того, на характер течения СКК влияют регуляторные белки, цитокины, факторы роста, гормоны, а также процессы кровообращения и иннервации. Успехи в области изучения механизмов адаптации позволяют повлиять на этот процесс с помощью группы лекарственных препаратов и хирургических вмешательств.

Ведение пациентов с СКК предполагает участие различных специалистов. Тем не менее, несмотря на выполнение всех современных рекомендаций, у части пациентов удается достичь лишь стабилизации состояния без возможности улучшения функции оставшегося фрагмента тонкой кишки. В качестве альтернативного подхода к лечению у данной категории больных следует рассматривать трансплантацию тонкой кишки.

1. Baranskaya Ye.K., Shulpekova Yu.O. Principles of patient management with short bowel syndrome. Rus med zhurn 2010; 13.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М., 2002. 164 с.

2. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A.* Syndrome of diarrhea. M., 2002. 164 pages.
3. *Шептулин А.А.* Новые возможности лечения хронической диареи. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(3):62-5.
3. *Sheptulin A.A.* New options of chronic diarrhea treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(3):62-5.
4. *Alan Buchman, Donald Kotler, Kareen Abu-Elmagd.* Practical approach to the management of short-bowel syndrome. Special Report. Gastroenterology Endoscopy News. 2005.
5. *Boland E., Thompson J., Rochling F., et al.* A 25-year experience with postresection short-bowel syndrome secondary to radiation therapy. Am J Surg 2010; 200:690-3.
6. *Buchman A.L., Scolapio J., Fryer S.* AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003; 124:1111-34.
7. *Cameron F.E. Platell, Jane Coster, Rosalie D. McCauley.* The management of patients with the short bowel syndrome. World J Gastroenterol 2002; 8(1):13-20.
8. *Carbonnel F., Cosnes J., Chevret S., et al.* The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1996; 20:275-80.
9. *Carol Rees Parrish.* Series Editor. The clinician's guide to short bowel syndrome. Practical Gastroenterology, 2005. Series #31.
10. *Cindy R. Brown, John K. DiBaise.* Intestinal rehabilitation: a management program for short-bowel syndrome. Prog Transpl 2004; 14(4):290-8.
11. *Dabney A., Thompson J., DiBaise J., et al.* Short bowel syndrome after trauma. Am J Surg 2004; 188:792-5.
12. *Helmrath M.A., Fong J.J., Dekaney C.M., et al.* Rapid expansion of intestinal secretory lineages following a massive small bowel resection in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292:215-22.
13. *Nightingale J.M.* Woodward on behalf of the Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. 2006.
14. *Jeppesen P.B., Mortensen P.B.* Experimental approaches: dietary and hormone therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17:1041-54.
15. *Neha Parekh, Douglas Seidner, Ezra Steiger.* Managing short bowel syndrome: Making the most of what the patient still has. Cleveland Clin J Med 2005; 72(9):833-8.
16. *Nightingale J.M.* Management of patients with a short bowel. World J Gastroenterol 2001; 7:741-51.
17. *Scolapio J.S.* Short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26:11-6.
18. *Sudan D., DiBaise J., Torres C., et al.* A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. J Gastrointest Surg 2010; 9:165-76.
19. *Thompson J.S., DiBaise J.K., Iyer K.R., et al.* Postoperative short bowel syndrome. J Am Coll Surg 2005; 201:85-9.
20. *Thompson J.S., Iyer K.R., DiBaise J.K., et al.* Short bowel syndrome and Crohn's disease. J Gastrointest Surg 2010; 7:1069-72.
21. *Thompson J.S., Weseman R., Rochling F.A., et al.* Pre-resection BMI influences post resection BMI in short bowel syndrome. Medimind Int Proc 2009; 103-9.
22. *Thompson J.S., Weseman R., Rochling F.A., Mercer D.F.* Current management of short bowel syndrome. Curr Probl Surg 2012; 49:52-115.
23. *Wilmore D.W.* Indications for specific therapy in the rehabilitation of patients with the short-bowel syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17:895-906.
24. *Wilmore D.W., Robinson M.K.* Short bowel syndrome. World J Surg 2000; 24:1486-92.

## Пациентка 29 лет с интерстициальными изменениями в легких и диареей

Н.Д. Поцхверашвили<sup>1</sup>, Н.И. Кокина<sup>1</sup>, А.В. Степанов<sup>1</sup>, Т.В. Антонова<sup>1</sup>, А.С. Тертычный<sup>2</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

<sup>2</sup>Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

### 29-year-old patient with interstitial pulmonary disease and diarrhea

N.D. Potkhverashvili<sup>1</sup>, N.I. Kokina<sup>1</sup>, A.V. Stepanov<sup>1</sup>, T.V. Antonova<sup>1</sup>, A.S. Tertychny<sup>2</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup>Chair of pathological anatomy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

#### Клиническое наблюдение

Пациентка П. 29 лет госпитализирована в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на сухой кашель, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке (быстрая ходьба или подъем на 4-й этаж), боли и скованность в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника в утренние часы длительностью до 20–30 минут, проходящие при физической нагрузке, а также на

боли в тазобедренных суставах, жидкий стул до 5 раз в сутки с примесью неизменной крови, общую слабость.

*Анализ жалоб больной позволяет сделать заключение о многокомпонентности поражения: в патологический процесс вовлечены органы дыхания, опорно-двигательный аппарат и желудочно-кишечный тракт.*

*Сухой кашель в большинстве случаев выступает в качестве симптома заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Тот факт, что он не сопровождается другими проявлениями*

**Поцхверашвили Нино Дмитриевна** — врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: nino.med@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Potkhverashvili Nino D.** — doctor, pulmonology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university.

Contact information: nino.med@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

**Кокина Наталья Ивановна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, заведующая отделением пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

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

**Антонова Тамара Владимировна** — заведующая отделением диагностической и лечебной эндоскопии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Тертычный Александр Семёнович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Ивашкин Владимир Трофимович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

ями, характерными для инфекционной этиологии поражения, в частности болью в горле или боку, повышением температуры тела, позволяет исключить эту группу причин. Кроме того, сухой кашель может служить симптомом злокачественных новообразований легких, интерстициальных заболеваний легких, системных васкулитов, например гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, узелкового периартериита, синдрома Churg–Strauss, и бронхиальной астмы.

Характер одышки, ее сочетание с кашлем указывают на вероятную обусловленность этого симптома заболеваниями дыхательных путей, протекающих с поражением как мелких бронхов и бронхиол, так и паренхимы легких. В редких случаях одышка наблюдается при анемии, заболеваниях эндокринной системы, таких как сахарный диабет и тиреотоксикоз.

К возможным причинам болей в тазобедренных суставах относят травму, воспалительные заболевания сустава и сухожилий, инфекционные процессы, поражающие сам сустав или околоуставные анатомические образования, а также проявления системных заболеваний. Наиболее распространенными причинами болей в позвоночнике служат дистрофические поражения позвонков и соединительнотканых элементов (остеохондроз, спондилез, спондилит).

В зависимости от продолжительности диареи ее классифицируют на острую — длительностью до 2–3 недель и хроническую — длительностью свыше 3 недель. Для определения варианта диареи, имеющегося у наблюдаемой больной, следует обратиться к данным анамнеза. Частота дефекаций и наличие примеси неизменной крови в кале предполагают органическое поражение толстой кишки, следовательно, в круг причин диареи в данном случае необходимо включить воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит и болезнь Крона, злокачественные новообразования толстой кишки, а также кишечные инфекции, в частности шигеллез, иерсиниоз и сальмонеллез. В то же время отсутствие жалоб на боли в животе, молодой возраст пациентки делают возможным исключить из числа причин диареи такие заболевания, как дивертикулит и ишемический колит.

Общая слабость является неспецифичным клиническим признаком, способным сопровождать течение любого из названных выше заболеваний. Несмотря на то, что описанные симптомы могут служить проявлениями широкого круга болезней, их сочетание у одной больной вызывает необходимость обратить внимание в первую очередь на группу аутоиммунных заболеваний. Для установления возможных причин перечисленных жалоб требуются данные анамнеза и обследования.

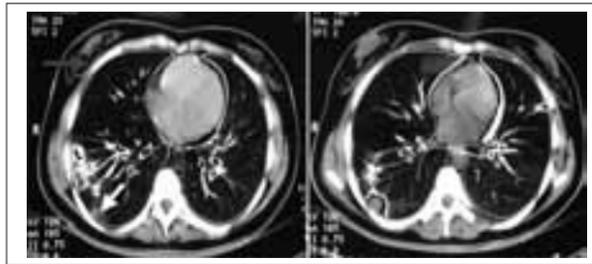


Рис. 1. КТ органов грудной клетки на момент появления симптомов поражения органов дыхания (2004 г.). Зоны консолидации легочной ткани с «воздушной бронхограммой» (серая стрелка), окруженные зоной матового стекла (белая стрелка)

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 18 лет (2004 г.) пациентка впервые отметила эпизод повышения температуры тела до 38 °С, сопровождавшийся ознобом, общей слабостью. Позднее присоединился сухой кашель. В амбулаторных условиях была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой выявлены двухсторонние интерстициальные изменения в легких (рис. 1). Состояние было расценено как туберкулез легких и больная была направлена в специализированный стационар, где на протяжении 6 месяцев ей проводилась терапия противотуберкулезными препаратами. На фоне лечения по данным КТ была зафиксирована отрицательная динамика в виде нарастания выраженности интерстициальных изменений (рис. 2). Таким образом, специфическая природа заболевания была отвергнута.

Впоследствии пациентка неоднократно находилась на стационарном лечении с диагнозом полисегментарной пневмонии; проводилась антибактериальная терапия, которая не сопровождалась существенными положительными изменениями.

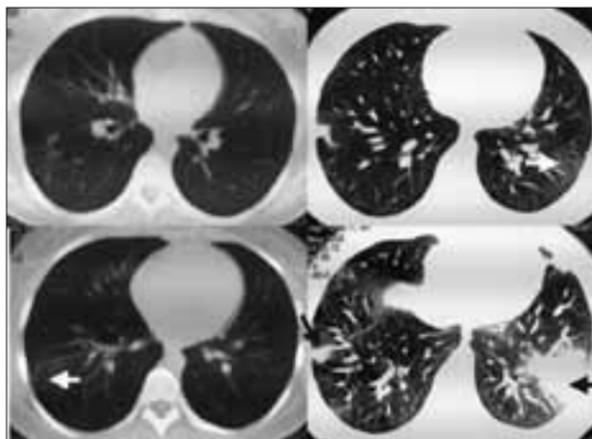


Рис. 2. КТ органов грудной клетки после окончания курса противотуберкулезной терапии (2005 г.). Отрицательная динамика в виде нарастания выраженности интерстициальных изменений. В обоих легких определяются зоны консолидации легочной ткани (черные стрелки), окруженные зоной матового стекла (белые стрелки), больше выраженные слева

В возрасте 19 лет (2005 г.) на основании жалоб, данных анамнеза и КТ органов грудной клетки в одной из городских больниц г. Москвы пациентке был установлен диагноз интерстициального заболевания легких — криптогенной организуемой пневмонии. Назначена терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон 32 мг/сутки), которая проводилась на протяжении месяца. При контрольной КТ была зарегистрирована положительная динамика в виде регресса видимых ранее интерстициальных изменений, выявлены участки фиброза легких. В связи с этим доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сутки (по схеме: 4 мг 1 раз в 14 дней), на этом фоне самочувствие больной оставалось удовлетворительным. По прошествии 6 месяцев (2006 г.) терапия метилпреднизолоном была отменена.

Через некоторое время после прекращения приема препарата пациентка вновь отметила повышение температуры тела до 37,5 °С, появились сухой кашель, общая слабость. С этими жалобами впервые обратилась в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В анализах крови была выявлена гипохромная микроцитарная анемия: уровень гемоглобина 100 г/л, средний объем эритроцита (MCV) 81 фл (86–98 фл), цветовой показатель (ЦП) 0,78; уровень железа снижен до 6,8 мкмоль/л (норма 9–30). При КТ органов грудной клетки, выполненной на момент госпитализации, зафиксирована отрицательная динамика в виде появления инфильтративных изменений, участков консолидации легочной ткани, окруженных зоной «матового стекла», больше справа. С целью верификации диагноза рекомендована биопсия легкого, от которой пациентка отказалась.

Была назначена терапия метилпреднизолоном 20 мг/сутки на 2 месяца, впоследствии доза была снижена до поддерживающей — 4 мг/сутки. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в клинических и рентгенологических данных. Пациентка получала также препараты железа из расчета 200 мг/сутки в течение 3 месяцев. Контроль уровня гемоглобина на момент окончания терапии не проводился.

В возрасте 22 лет (2008 г.) стали беспокоить умеренной интенсивности боли в поясничной области, которые носили непостоянный характер и уменьшались при физической нагрузке. По этому поводу к врачу не обращалась, дополнительную терапию не получала, продолжала прием метилпреднизолона в дозе 4 мг/сутки.

В возрасте 25 лет (2011 г.) вновь отметила эпизод повышения температуры тела до 37,5 °С, появились сухой кашель, одышка при физической нагрузке, общая слабость. Выполнена КТ органов грудной клетки, при которой установ-

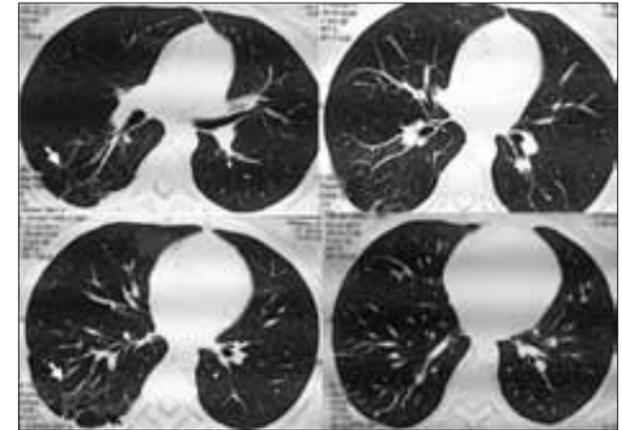


Рис. 3. КТ органов грудной клетки (2011 г.), демонстрирующая картину паренхиматозно-интерстициального фиброза (белые стрелки) сегментарной протяженности в нижних долях легких. В базальных отделах сохраняются зоны инфильтрации легочной ткани по типу матового стекла (черная стрелка)

лена картина паренхиматозно-интерстициального фиброза сегментарной протяженности в нижних долях легких (рис. 3). Данные, которые свидетельствовали бы об активности патологического процесса в легких, в ходе исследования не выявлены.

С целью исключения поражения легких в рамках системных васкулитов, протекающих с поражением сосудов среднего или мелкого калибра, в частности гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, узелкового периартериита и синдрома Churg–Strauss, был исследован спектр аутоантител. Согласно результатам тестов, титр антител к базальной мембране клубочков почек, антинейтрофильных антител с цитоплазматическим типом свечения (cANCA) не превышал 1:40 (норма). В то же время показатель антинейтрофильных антител с перинуклеарным типом свечения (pANCA) был повышен в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы. Исследованы уровни иммуноглобулинов классов А, М и G (IgA, IgM и IgG), циркулирующих иммунных комплексов — отклонений от нормы не найдено. В общем анализе крови вновь зафиксирована гипохромная анемия (гемоглобин 102 г/л, ЦП 0,74), в биохимическом анализе крови — снижение уровня железа до 6,2 мкмоль/л (норма 9–30). Данные общего анализа мочи — в пределах нормы.

Учитывая клиническую картину заболевания, отсутствие поражения других органов, в первую очередь почек, результаты тестов с определением аутоантител, был установлен прежний диагноз: интерстициальное заболевание легких — криптогенная организуемая пневмония. Предложено продолжить прием метилпреднизолона 16 мг/сутки; в последующем доза была снижена до

5 мг/сутки. На этом фоне зарегистрирована положительная динамика: температура тела нормализовалась, повысилась толерантность к физическим нагрузкам. В схему лечения добавлены препараты железа из расчета 300 мг/сутки, которые больная получала в течение 2 месяцев; уровень гемоглобина на момент окончания терапии не исследован.

С 27 лет (июнь 2013 г.) стали беспокоить боли в тазобедренных суставах, боли в шейном и грудном отделах позвоночника, увеличились частота возникновения эпизодов болей в поясничном отделе позвоночника и продолжительность утренней скованности в позвоночнике. Изменения цвета кожных покровов над суставами пациентка не отмечала. При обследовании в ревматологическом стационаре в анализах крови наблюдались следующие изменения: уровень гемоглобина снижен до 95 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличена до 23 мм/ч, содержание сывороточного железа снижено до 6,3 мкмоль/л (норма 9–30), С-реактивный белок (СРБ) — положительный. Исследованы криоглобулины, антитела к циклическому цитруллинсвязанному пептиду — результат отрицательный; уровни ревматоидного фактора, рANCA и сANCA были в пределах нормальных значений — соответственно 9,5 МЕ/мл (норма до 15), 1,1 Ед/мл (норма 0–5,0) и 1,2 Ед/мл (норма 0–5,0). Проведено исследование с целью выявления аллеля 27 локуса В главного комплекса гистосовместимости (HLA-B27) — результат отрицательный.

В ходе рентгенологического исследования тазобедренных суставов костно-деструктивные изменения или изменения околоуставных тканей не выявлены. При исследовании поясничного отдела позвоночника констатирован очаговый субхондральный склероз тел позвонков. На основании данных проведенного обследования установлен диагноз микроскопического полиангиита, аксиального спондилита в фазе обострения. Рекомендовано к терапии метилпреднизолоном (5 мг/сутки) добавить микрофенолата мофетил (2 г/сутки), препараты железа из расчета 300 мг/сутки. На этом фоне пациентка субъективно отмечала улучшение состояния: боли в суставах и утренняя скованность регрессировали. Но в то же время увеличилась частота простудных заболеваний, которые протекали с малопродуктивным кашлем, заложенностью носа и повышением температуры тела до 37,5 °С. В августе 2013 г., после очередного перенесенного острого респираторного заболевания, микрофенолата мофетил был отменен; продолжала прием метилпреднизолона 5 мг/сутки.

В возрасте 29 лет (январь 2015 г.) впервые отметила появление диареи с примесью неизмененной крови в кале, число дефекаций достигло 5 раз в сутки. Как и прежде стал беспокоить сухой кашель, возросла общая слабость.

Самостоятельно принимала полиферментные препараты, спазмолитики. В течение 7 дней стул нормализовался, выраженность остальных симптомов уменьшилась.

В марте 2015 г. вновь появились диарея с примесью неизмененной крови, боли и скованность в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника в утренние часы длительностью до 20–30 минут, а также боли в тазобедренных суставах, увеличились интенсивность сухого кашля, общая слабость. В амбулаторных условиях была выполнена КТ органов брюшной полости и грудной клетки. Согласно результатам исследования, признаки органической патологии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлены. При КТ органов грудной клетки визуализированы субплеврально расположенные участки уплотнения паренхимы легких, преимущественно в базальных отделах, больше выраженные справа; отрицательная динамика по сравнению с предшествующим исследованием от 2011 г. не зарегистрирована.

Пациентка обратилась в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко и в мае 2015 г. была госпитализирована с целью дополнительного обследования, верификации диагноза и коррекции терапии.

Семейный анамнез больной отягощен по онкологической патологии (у отца 55 лет в анамнезе рак почки) и аутоиммунным заболеваниями (мать 57 лет страдает очаговой склеродермией). Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные по 7 дней через 25–27 дней, обильные; беременности — 0. Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Со слов больной, контакта с инфекционными больными не было, за пределы места проживания в течение последних 6 месяцев не выезжала, пищу и воду сомнительного качества не употребляла.

На основании данных анамнеза можно выделить следующие основные этапы в течении заболевания: первый, представленный поражением легких, второй, обусловленный присоединением к уже имевшимся жалобам со стороны органов дыхания симптомов поражения опорно-двигательного аппарата, и, наконец, третий, связанный с поражением легких, опорно-двигательного аппарата, а также желудочно-кишечного тракта. Можно сформулировать два предположения о таком постепенном присоединении симптомов. Первое состоит в том, что у пациентки имеет место одно, наиболее вероятное, аутоиммунное заболевание, характеризующееся системным характером проявлений. Второе предположение подразумевает существование у больной двух сочетанных заболеваний, для одного из которых типично поражение легких,

а для другого — желудочно-кишечного тракта. Признаки поражения опорно-двигательного аппарата при этом следует рассматривать в рамках внекишечных или внелегочных проявлений одного из них.

Острое начало заболевания с подъема температуры до 38 °С, сопровождающегося ознобом, появлением сухого кашля, нарастающей общей слабости, позволяет в первую очередь заподозрить инфекционное заболевание органов дыхания. Тем не менее, ввиду отсутствия эффекта от приема противотуберкулезных препаратов, а впоследствии антибактериальных средств эта группа причин поражения легких была отвергнута.

Положительный ответ на терапию метилпреднизолоном, а также рецидив изменений в легких и клинических симптомов при попытке отмены препарата или снижения его дозы указывают на аутоиммунную природу заболевания органов дыхания и одновременно исключают злокачественный его характер. Клинические признаки, такие как сухой кашель, одышка смешанного характера, наряду с рентгенологическими данными, а именно наличием зон консолидации легочной ткани, расположенных субплеврально и окруженных зонами снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», которые визуализировались не при каждом КТ-исследовании, как и двусторонний характер поражения, свидетельствуют в пользу диагноза криптогенной организующейся пневмонии, установленного в 2005 г.

Второй этап в течении заболевания был обусловлен присоединением к имевшимся уже симптомам поражения органов дыхания признаков поражения суставов. Описание времени начала и течения заболевания суставов, а также характера их поражения позволяет исключить из круга дифференциального диагноза инфекционные заболевания и травмы. Учитывая отсутствие каких-либо изменений со стороны тазобедренных суставов по данным объективного осмотра и рентгенологического исследования, можно с высокой долей вероятности говорить о наличии у пациентки артралгии, выступающей, скорее всего, в качестве одного из проявлений аутоиммунного заболевания, в данном случае, возможно, внелегочного проявления интерстициального заболевания легких.

Также на основании клинических симптомов (боль в спине воспалительного генеза) и рентгенологической картины (субхондральный склероз тел позвонков) у больной был установлен диагноз аксиального спондилита. Исследование HLA-B27 было выполнено с целью ранней диагностики анкилозирующего спондилита. Отрицательные результаты этого теста, несмотря на то что могут наблюдать-

ся у 10% больных с анкилозирующим спондилитом, позволяют считать, что предрасположенность к развитию упомянутого заболевания у пациентки является низкой. По-видимому, в рассматриваемом наблюдении имеет место спондилит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями.

Появление у больной симптомов поражения тазобедренных суставов, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника повлекло за собой пересмотр диагноза интерстициального заболевания легких и включение в круг возможных причин изменений в легких и суставах системных васкулитов, протекающих с поражением сосудов среднего или мелкого калибра, а именно гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, узелкового периартериита и синдрома Churg–Strauss. Синдром Гудпасчера не рассматривали в качестве возможного объяснения описанных выше симптомов в связи с отсутствием у пациентки кровохарканья.

В пользу диагноза системного васкулита свидетельствуют два фактора: 1) вовлечение в патологический процесс легких, тазобедренных суставов и суставов позвоночника, 2) однократное выявление повышения уровня рANCA в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы. Из-за отсутствия признаков поражения почек, которое, как правило, выступает на первое место в клинической картине узелкового периартериита и микроскопического полиангиита, эозинофилии, по данным общего анализа крови, характерной для синдрома Churg–Strauss, а также специфичных для гранулематоза Вегенера симптомов поражения ЛОР-органов и глаз диагноз любого из перечисленных васкулитов следует считать маловероятным.

В соответствии с диагностическими критериями микроскопического полиангиита у пациентки можно выделить один клинический критерий — наличие интерстициальных изменений в легких и три лабораторно-инструментальных критерия — положительный СРБ, увеличение уровня рANCA и наличие инфилтративных изменений в легких, что свидетельствует о вероятном диагнозе микроскопического полиангиита [1]. Положительный ответ на иммуносупрессивную терапию не помогает провести в данном примере дифференциальный диагноз между интерстициальным заболеванием легких и микроскопическим полиангиитом, поскольку такой подход будет эффективен в обоих случаях.

Возникновение воспалительной диареи на третьем этапе течения заболевания — дополнительный фактор, свидетельствующий против микроскопического полиангиита, при котором единственным признаками поражения желудочно-кишечного тракта могут высту-

пять боли в животе и мелена [1]. Сочетание диареи с нарастанием выраженности симптомов поражения легких указывает на возможную взаимосвязь между этими проявлениями. Отрицательный эпидемиологический анамнез подтверждает маловероятность инфекционной природы диареи. На это указывает и тот факт, что диарея у больной продолжается более трех недель, т.е. носит хронический характер. Сочетание хронической воспалительной диареи и поражения суставов является дополнительным фактором в пользу воспалительных заболеваний кишечника. Тем не менее, для исключения инфекционной этиологии диареи показано проведение серологических тестов.

Нельзя не обратить внимание на наличие у пациентки на всех этапах течения заболевания микроцитарной гипохромной анемии в сочетании со сниженным содержанием сывороточного железа — признаков железодефицитной анемии. Безусловно, одной из причин развития железодефицитной анемии в этом случае можно считать гиперполименоррею. Вклад других факторов, например повышенной потребности в железе, недостаточного поступления железа с пищей и нарушения всасывания железа, представляется маловероятным. В то же время дополнительным источником хронической кровопотери у больной может выступать гематохезия. Трудность определения этиологии железодефицитной анемии у пациентки обусловлена тем, что дополнительное обследование, в частности исследование кала (бензидиновая проба), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия, УЗИ органов малого таза, не проводили.

Итак, при анализе данных анамнеза можно сделать следующие выводы: 1) диагноз микроскопического полиангиита, установленный в июне 2013 г., ввиду отсутствия характерного для этого васкулита поражения почек является маловероятным; 2) сочетание изменений в легких, артралгий, спондилита и воспалительной диареи, по-видимому, обусловлено существованием одного или двух аутоиммунных заболеваний.

Объективные данные при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Телосложение нормостеническое, рост 163 см, масса тела 72 кг, индекс массы тела (ИМТ) 27 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски. Деформация суставов, изменение цвета кожных покровов над суставами не выявлены. Объем пассивных и активных движений в суставах сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Частота дыхания (ЧД) 19 в минуту, сатурация кислородом при дыхании воздухом по пульсоксиметру 98%.

Грудная клетка правильной формы, пальпация безболезненна. При перкуссии над всей поверхностью легких определяется ясный легочный звук, при аускультации выслушивается жесткое дыхание, которое проводится во все отделы. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 в минуту. АД 110 и 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Выявление жесткого дыхания при аускультации легких свидетельствует о сужении просвета мелких бронхов и бронхиол вследствие воспалительного отека их слизистой оболочки, что составляет этиопатогенетическую основу криптогенной организующейся пневмонии, но не системных васкулитов.

Отсутствие каких-либо изменений со стороны тазобедренных суставов свидетельствует, как и было предположено ранее, в пользу артралгии.

При обследовании по данным клинического анализа крови выявлены следующие изменения: повышение СОЭ до 33 мм/ч (норма до 20) и микроцитарная гипохромная норморегенераторная анемия (гемоглобин 107 г/л, эритроциты  $4,11 \times 10^{12}/л$ , MCV 79 фл (86–98 фл), ЦП 0,78, количество ретикулоцитов 1,08%). В общем анализе мочи — без отклонений от нормы. По данным общего анализа кала реакция на скрытую кровь (бензидиновая проба) положительная, остальные показатели в пределах нормальных значений. Яйца глистов, простейшие не найдены.

В биохимическом анализе крови отклонения со стороны печеночных проб, показателей функции почек, содержания электролитов не выявлены. Уровень железа снижен до 4,1 мкмоль/л (норма 9–30), процент насыщения железом — до 5,69% (норма 20–55), трансферрин — 2,85 г/л (норма 2,0–3,6). По данным электрофореза белков сыворотки крови зарегистрировано незначительное повышение  $\alpha$ -1 фракции глобулинов (5,4%; норма 1,9–4,6) и  $\alpha$ -2 фракции глобулинов (12,8%; норма 4,8–10,5), содержание  $\beta$ - и  $\gamma$ -фракций в пределах нормальных значений.

При исследовании сывороточных уровней IgA, IgM, IgG и IgE отклонений от нормы не было. Результаты тестов с определением ревматоидного фактора, рANCA, сANCA — отрицательные. Уровень СРБ был повышен до 1,16 мг/дл (норма 0–0,5). По данным коагулограммы отмечено повышение уровня фибриногена до 4,3 г/л (норма 2,0–4,0).

Выполнены тесты для исключения инфекционной природы диареи: исследованы антитела к антигенам сальмонелл и иерсиний, шигелл,

антигены шигелл в кале — результаты отрицательные.

Исследованы также токсины А и В *Cl. difficile* в кале, результат отрицательный.

Данные лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки железодефицитной анемии, вклад в возникновение которой, как обсуждалось выше, могут вносить гиперполименоррея и гематохезия. Отсутствие изменений в общем анализе мочи, нормальный уровень креатинина и азота мочевины указывают на отсутствие нарушения функции почек. Поэтому наличие у больной системных васкулитов, включенных в круг дифференциально-диагностического поиска еще на этапе анализа жалоб, следует считать маловероятным. Нормальное содержание эозинофилов также ставит под сомнение диагноз ANCA-ассоциированного васкулита — синдрома Churg–Strauss.

Увеличение содержания  $\alpha$ -1 и  $\alpha$ -2 фракций глобулинов, уровней фибриногена, СРБ, как и повышение СОЭ являются признаком хронического воспалительного процесса.

Отрицательные маркеры кишечных инфекций позволяют исключить эти заболевания из группы причин возникновения диареи у описываемой больной, а отрицательные результаты исследования кала, следующие токсины *Cl. difficile* говорят об отсутствии вклада этого заболевания в развитие диареи. Следовательно, хроническая воспалительная диарея у представленной пациентки, по-видимому, обусловлена воспалительным заболеванием кишечника, болезнью Крона или язвенным колитом.

На электрокардиограмме: ритм синусовый с ЧСС 70 в минуту, полувертикальная позиция электрической оси сердца по Вильсону.

При спирометрии установлено, что легочные объемы снижены: функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составила 71% (норма более 80). Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при этом был равен 71% (норма более 70), а отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 86% (норма 75–85). Сделано заключение о нарушении вентиляционной функции легких по рестриктивному типу.

Пациентке была выполнена КТ органов грудной клетки, по данным которой в нижних долях правого и левого легкого, между междолевой и костальной плеврой определяются тяжистые структуры, более выраженные в правом легком. На этом фоне в периферическом отделе 8-го сегмента правого легкого сохраняется ранее определяемая зона консолидации легочной ткани, которая прилежит к костальной плевре. В динамике ее форма изменилась: при настоящем исследовании наружный контур более четкий, размеры уменьшились (26×8 мм по сравнению с 27×12 мм).

Аналогичные участки определяются на границе 8–9-го и в 9-м сегменте. Участки прилежат к костальной плевре, размер участка, расположенного на границе 8–9-го сегментов, — 5×4 мм (ранее 6×8 мм), в 9-м сегменте — 7×5 мм (ранее 9×8 мм), в структуре очага имеются участки с содержанием воздуха. В 10-м сегменте слева субплеврально в прикорневом отделе определяется участок размером 7×9 мм (ранее 9×11 мм). Пневматизация и васкуляризация долей и сегментов равномерная. Бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, стенки не изменены, просветы свободны. Трахея воздушна. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Интраоракальные лимфатические узлы не увеличены. Плевральные листки несколько утолщены, местами неровные. Выпота в серозных полостях нет.

По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства печень нормальных размеров, воротная вена 10 мм. Поджелудочная железа размерами 23×12×19 мм, контуры ровные, очаговые образования в паренхиме не определяются. Селезенка не увеличена (размеры 84×41 мм), диаметр селезеночной вены в воротах органа 5 мм. Почки нормальных размеров, расположены обычно. Чашечно-лоханочная система не расширена.

При ЭГДС выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Таким образом, данные спирометрии указывают на наличие у больной нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному типу. Вероятнее всего, изменения показателей спирометрии обусловлены так называемыми внутрилегочными причинами рестриктивного типа альвеолярной гиповентиляции, а именно уменьшением дыхательной поверхности легких или способности легочной ткани к растяжению.

По данным КТ органов грудной клетки основу рентгенологической картины составляют консолидации и фиброз. Характер изменений в легких, а также спектр клинических симптомов соответствуют клинко-рентгенологическим критериям криптогенной организующейся пневмонии — одной из форм идиопатических интерстициальных пневмоний. У больной определяются наиболее частые симптомы этого заболевания: непродуктивный кашель, одышка, эпизоды повышения температуры тела. Среди рентгенологических признаков имеют место: пятнистые, двухсторонние плотные очаги консолидации, расположенные субплеврально, на фоне которых визуализируются сохранившиеся воздушность бронхи («воздушная бронхограмма») [2].

В пользу диагноза криптогенной организующейся пневмонии свидетельствуют и эффек-

тивность терапии с применением системных глюкокортикоидов, и возникновение рецидивов заболевания при снижении дозы или попытке отмены препарата, которые наблюдаются по данным литературы в 58% случаев [3].

В соответствии с рекомендациями Британского торакального общества, разработанными совместно с Австралийским и Новозеландским торакальными обществами, для подтверждения диагноза криптогенной организуемой пневмонии наряду с типичными клиническими и рентгенологическими исследованиями необходимо проведение трансbronхиальной биопсии легкого с последующим гистологическим анализом полученного материала [2]. Однако от биопсии легкого, предложенной еще в 2006 г., пациентка отказалась. Впоследствии, учитывая положительную динамику клинкорентгенологической картины на фоне терапии метилпреднизолоном, от этой процедуры было решено воздержаться.

Таким образом, диагноз криптогенной организуемой пневмонии в представленном случае был установлен на основании сочетания характерных клинических, лабораторных и рентгенологических данных. Вместе с этим были исключены другие предполагаемые причины имеющихся у больной жалоб, в частности системные васкулиты, такие как гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый периартериит и синдром Churg–Strauss, инфекционные и злокачественные заболевания нижних дыхательных путей.

Факт существования криптогенной организуемой пневмонии в рамках системных заболеваний соединительной ткани, будь то ревматоидный артрит или системная красная волчанка, ввиду отсутствия характерных для этих заболеваний проявлений и изменений лабораторных тестов следует считать маловероятным.

В рамках дифференциального диагноза диареи пациентке была выполнена колоноскопия. Аппарат проведен в подвздошную кишку на 20 см, просвет не изменен, слизистая розовая, бархатистая, контурируют лимфоидные фолликулы. Купол слепой кишки не деформирован. Баугиниева заслонка губовидной формы, эластичная, ориентирована в просвет; функция илеоцекального клапана сохранена. Устье червеобразного отростка конусовидной формы, слизистая его идентична окружающей. Тонус стенок сохранен. Кишка удлинена, петлиста в сигме и изгибах ободочной кишки. Архитектоника просвета сохранена в правых отделах, в нисходящей ободочной и сигмовидной кишке просвет представлен в виде трубки, складки редкие, сглажены, стенка уплотнена, перистальтика прослеживается слабо. Слизистая оболочка правых отделов

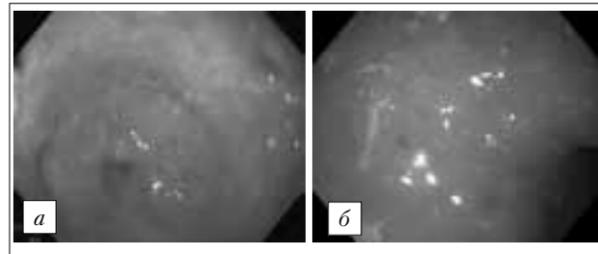


Рис. 4. Эндоскопическая картина: а — до начала терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты; б — спустя 8 месяцев. Положительная динамика на фоне терапии

бледно-розовая, тусклая, сосудистый рисунок не изменен. В нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишке слизистая шероховатая, тусклая, видны множественные мелкие эрозии, неправильной формы поверхностные изъязвления с налетом фибрина, наложениями густого слизистого секрета, сосудистый рисунок смазан (рис. 4а). Выполнена биопсия слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. По заключению эндоскописта эндоскопическая картина наиболее соответствует язвенному колиту.

Биоптат слизистой кишки отправлен на гистологическое исследование.

Итак, результаты колоноскопии свидетельствуют о наличии у пациентки характерных для язвенного колита изменений, в частности непрерывного воспаления слизистой, начинающегося в прямой кишке и распространяющегося в проксимальном направлении до левостороннего изгиба с четкой границей, множественных мелких эрозий, неправильной формы поверхностных изъязвлений с налетом фибрина и наложениями густого слизистого секрета, смазанности сосудистого рисунка в нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишке. Учитывая эндоскопическую картину, выявленную в нисходящей ободочной и сигмовидной кишке (просвет представлен в виде трубки — симптом «водопроводной трубы», складки редкие, сглажены, стенка уплотнена, перистальтика прослеживается слабо), можно говорить о длительном существовании воспалительного процесса в толстой кишке и его высокой активности. В соответствии со шкалой оценки состояния слизистой оболочки при язвенном колите (табл. 1) следует констатировать умеренную активность процесса. Согласно Монреальской классификации язвенного колита, по протяженности поражения у больной имеет место левосторонний колит [4].

Для обоснования диагноза язвенного колита необходимо гистологическое исследование биоптата слизистой толстой кишки.

По данным гистологического исследования установлено, что в биоптатах слизистой оболоч-

Таблица 1

Шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder [4]

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Контактная ранимость отсутствует	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии	Спонтанная ранимость, изъязвления

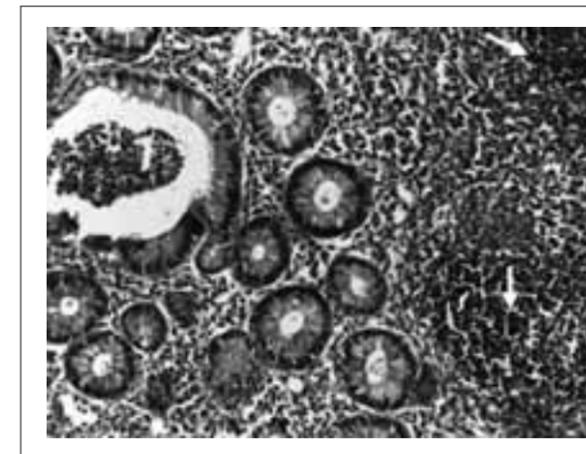


Рис. 5. Биоптаты слизистой оболочки подвздошной кишки с фолликулярной гиперплазией лимфоидной ткани (белые стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, ×400

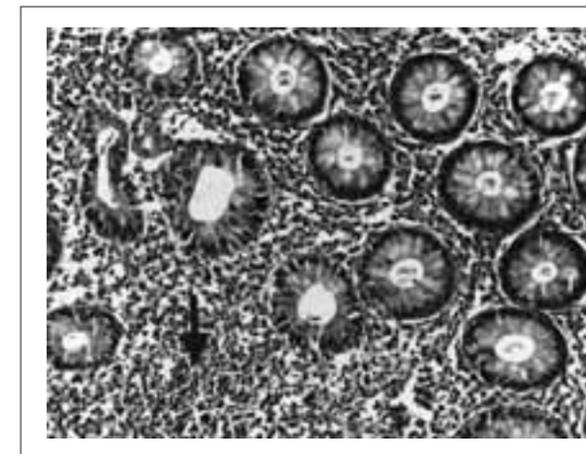


Рис. 6. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с очаговой фолликулярной гиперплазией лимфоидной ткани (черная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ×400

ки подвздошной и толстой кишки отмечается очаговая фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани (рис. 5 и 6). Определяется хронический диффузный активный эрозивный проктосигмоидит с выраженной гиперплазией лимфоидной ткани (рис. 7). Морфологом сделано заключение, что выявленные изменения могут соответствовать язвенному колиту с умеренной гистологической активностью.

Таким образом, результаты гистологического исследования подтверждают высказан-

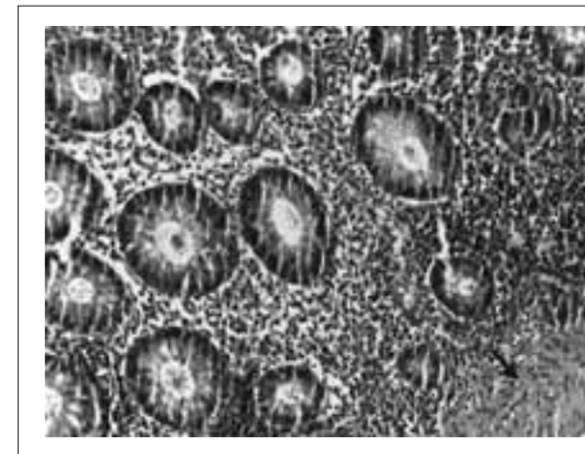


Рис. 7. Хронический диффузный активный эрозивный проктосигмоидит с выраженной гиперплазией лимфоидной ткани. Стрелкой указана некроза. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

ное ранее предположение о наличии у больной язвенного колита.

На этом этапе целесообразно вернуться к обсуждению взаимосвязи между поражением органов дыхания, артралгиями, спондилитом и язвенным колитом.

Известно, что криптогенная организуемая пневмония может быть самостоятельным заболеванием (приблизительно в 70%) и в этом случае ее этиология остается неизвестной. В то же время указанное заболевание может носить вторичный характер и выступать в качестве одного из проявлений системных заболеваний соединительной ткани и других аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитов, осложнений лучевой и лекарственной терапии (например, при приеме амидарона, препаратов золота и др.). В данной ситуации в названии болезни исключают слово «криптогенная» и диагноз звучит как организуемая пневмония. Дифференциальная диагностика первичных и вторичных форм организуемой пневмонии сложна в связи с общностью клинических, лабораторных и рентгенологических признаков [2]. Помочь здесь может наличие признаков поражения других органов — у наблюдаемой пациентки желудочно-кишечного тракта в виде язвенного колита.

В литературе описаны 4 случая развития организуемой пневмонии как одного из вари-

антов поражения нижних дыхательных путей при болезни Крона и 17 случаев возникновения этого заболевания в рамках язвенного колита [5].

Принимая во внимание взаимосвязь между выраженностью симптомов поражения органов дыхания и толстой кишки, представленную в анамнезе больной, наиболее вероятно, что и у нее организуемая пневмония существовала в рамках язвенного колита, а не выступала в качестве самостоятельного заболевания. К другим системным синдромам при язвенном колите в рассматриваемом клиническом наблюдении следует отнести артралгии и спондилит.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен **клинический диагноз**.

Основное заболевание: язвенный колит, хроническое течение, левосторонняя форма, средне-тяжелая атака (активность по Truelove–Witts II), системные синдромы — организуемая пневмония, аксиальный спондилит, артралгии.

Осложнения: железодефицитная анемия легкой степени.

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — катаральный рефлюкс эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

**Морфологический диагноз:** язвенный колит с умеренной гистологической активностью.

Пациентке рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона в дозе 5 мг/сутки, к терапии были добавлены также препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин 500 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки — суммарная доза 4 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах 4 г/сутки), препараты железа из расчета 200 мг/сутки.

На фоне лечения отмечена положительная динамика: сухой кашель, боли в тазобедренных суставах регрессировали, боли и утренняя скованность в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника уменьшились. Частота дефекаций снизилась до 1 раза в сутки, патологических примесей крови и слизи в кале нет. Согласно результатам лабораторных тестов, уровень гемоглобина 107 г/л, СРБ — отрицательный, уровень фибриногена 3,5 г/л (норма 2,0–4,0).

При контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной в январе 2016 г., ранее определяемые инфильтрации, консолидации легочной ткани в 8, 9 и 10-м сегментах значительно уменьшились в размерах — положительная динамика по сравнению с исследованием от мая 2015 г. В нижних долях легких, больше справа, сохраняется сетчатый, тяжистый и междольковый пневмофиброз (рис. 8). По данным повторной колоноскопии,

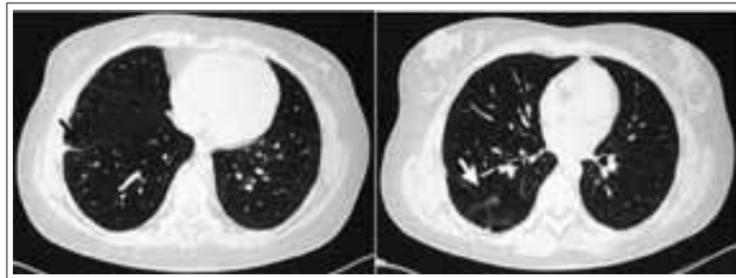


Рис. 8. Положительная динамика КТ-картины органов грудной клетки (2016 г.) по сравнению с исследованием от мая 2015 г. Ранее определяемые зоны консолидации легочной ткани в 8-м и 9-м сегментах значительно уменьшились в размерах (черная стрелка). В нижних долях легких, больше справа остается сетчатый, тяжистый и междольковый пневмофиброз (белая стрелка)

сохраняются сегментарно воспалительные изменения слизистой оболочки в дистальном отделе нисходящей ободочной кишки, где видны единичные поверхностные эрозии красного цвета размерами до 0,1 см, сосудистый рисунок смазан. В остальных отделах слизистая гладкая, блестящая, сосудистый рисунок четкий (рис. 4б). Исследован уровень кальпротектина — 14,8 мкг/г (норма 0–50).

## Обсуждение

Язвенный колит — хроническое заболевание, которое характеризуется развитием иммуноопосредованного воспалительного процесса, затрагивающего, как правило, только слизистую оболочку толстой кишки [4].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота язвенного колита в странах Азии варьирует от 0,4 до 2,1 случая на 100 000 населения в год, а в Северной Америке и странах Северной Европы составляет 6–15,6 и 10–20,3 случая на 100 000 населения в год соответственно. Аналогично распространенность заболевания в странах Азии находится в пределах от 6 до 30 случаев на 100 000 жителей и значительно превышает эти цифры в Северной Америке и странах Северной Европы — соответственно 37,5–229 и 21,4–243 случая на 100 000 населения. Авторы исследований сходятся во мнении, что распространенность язвенного колита в перечисленных странах превышает распространенность болезни Крона. Заболеваемость язвенным колитом несколько выше среди мужчин (соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,5–1,8:1), пик заболеваемости приходится на возраст 30–40 лет [6].

Точные диагностические критерии язвенного колита не разработаны. Диагноз, как правило, устанавливают на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. Так, у представленной пациентки в пользу диагноза язвенного колита свидетельствовали:

Таблица 2

## Внекишечные поражения при язвенном колите [5]

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Первичный склерозирующий холангит, перихолангит Анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит (редко) Серонегативный ревматоидный артрит (редко) Псориаз	Холелитиаз Стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии Амилоидоз

• клинические признаки (диарея, примесь крови в кале, внекишечные проявления);

• лабораторные данные (признаки хронического воспалительного процесса, железодефицитная анемия);

• эндоскопические показатели (непрерывное воспаление слизистой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся в проксимальном направлении до левостороннего изгиба с четкой границей, сглаженность сосудистого рисунка, множественные мелкие эрозии);

• результаты гистологических исследований, указывающие на диффузный активный эрозивный проктосигмоидит с выраженной гиперплазией лимфоидной ткани.

Вместе с этим в рамках дифференциально-диагностического поиска были исключены другие возможные причины хронической воспалительной диареи, в первую очередь инфекционные и злокачественные заболевания.

Наряду с типичными клиническими признаками язвенного колита, к которым относят эпизоды диареи, примесь крови в кале, тенезмы, картину заболевания определяют и внекишечные поражения. В числе последних — различные аутоиммунные симптомы, связанные или не связанные с активностью заболевания, а также симптоматика, обусловленная длительным воспалением и метаболическими нарушениями (табл. 2).

Согласно результатам многоцентрового наблюдательного исследования, выполненного в Греции и включавшего 1860 человек с воспалительными заболеваниями кишечника — 1001 пациент с болезнью Крона и 859 с язвенным колитом, у 615 (33,1%) был зарегистрирован, по крайней мере, один из вариантов внекишечных симптомов. Важно отметить, что у 238 (38,6%) больных внекишечная симптоматика предшествовала появлению симптомов поражения толстой и/или тонкой кишки. К категории наиболее часто наблюдаемых поражений, на основании данных статистического анализа, авторы отнесли поражения суставов — 434 пациента из 615 (76%) и кожи — 260 пациентов из 615 (42,3%). При этом артралгии отмечались у 311

(50,6%), а спондилит — у 39 больных (6,3%). Приведенные результаты соотносятся с данными других европейских работ, в которых частота внекишечных симптомов варьировала от 40,6 до 21,3% [7].

У пациентки в клиническом наблюдении возникновение системных синдромов организуемой пневмонии, одной из форм интерстициальных пневмоний, артралгий и аксиального спондилита, предшествовало развитию кишечных симптомов язвенного колита. По-видимому, именно эта особенность и послужила причиной для неправильной интерпретации клинических признаков, имевшихся у больной на каждом из этапов течения заболевания.

Приведенная история болезни может вызвать вопросы о взаимосвязи между поражением органов дыхания, артралгиями, спондилитом и язвенным колитом, а также о времени возникновения язвенного колита — совместно с организуемой пневмонией или через 10 лет после установления диагноза, при появлении диареи и примеси неизменной крови в кале.

Нам представляется наиболее верным предположение о том, что язвенный колит у наблюдаемой пациентки долгое время протекал в латентной форме и мог существовать уже на момент постановки диагноза организуемой пневмонии. На это указывают следующие данные. Во-первых, выявление у больной при обследовании по поводу организуемой пневмонии железодефицитной анемии, вклад в возникновение которой могли вносить как гиперполименоррея, так и скрытая кровопотеря через желудочно-кишечный тракт, для определения которой дополнительные исследования не проводили. Во-вторых, при колоноскопии было установлено, что в нисходящей ободочной и сигмовидной кишке просвет представлен в виде трубки («симптом водопроводной трубы»). Как известно, для формирования такой эндоскопической картины активный воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки должен существовать в течение  $\geq 3$ –5 лет. Важно отметить, что прием системных глюкокортикоидов мог маскировать клинические симптомы язвенно-

Таблица 3

Варианты поражения органов дыхания при язвенном колите, не связанные с лекарственной терапией [9]

Вентиляционные нарушения	Рестрикция, обструкция, смешанная форма, диффузионные нарушения, гиперреактивность бронхов
Верхние дыхательные пути	Трахеобронхит, эпиглоттит
Нижние дыхательные пути	Острые и хронические бронхиты
Бронхиолы	Бронхиолит, облитерирующий бронхиолит, организирующаяся пневмония
Легочный интерстиций	Неспецифическая интерстициальная пневмония, фиброзирующий альвеолит, эозинофильная пневмония
Аутоиммунные заболевания	Гранулематоз Вегенера, синдром Churg–Strauss, микроскопический полиангиит

го колита, не влияя при этом на активность процесса в слизистой толстой кишки.

Подтверждают высказанное предположение и данные литературы — как описанное ранее исследование К. Karmiris и соавт. [7], так и исследование S.R. Vavricka и соавт. [8]. В последней работе, включавшей 1249 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе 735 (58,8%) с болезнью Крона, 483 (38,7%) с язвенным колитом и 31 (2,5%) с недифференцированным язвенным колитом было показано, что у 366 больных (29,3%) воспалительные заболевания кишечника в дебюте манифестировали внекишечной симптоматикой. При этом у 63,4% обследуемых заболевания началось с одного внекишечного симптома, у 26,5% — с двух различных вариантов поражения, а у 4,9% — с трех. Авторами было установлено, что промежуток времени между появлением первого внекишечного симптома и постановкой диагноза воспалительного заболевания кишечника варьировал от 0 до 25 месяцев, составляя в среднем 5 месяцев.

Впервые поражение органов дыхания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника было описано Kraft и соавт. более 40 лет назад. Результаты проведенных в последние годы исследований указывают на то, что поражение легких наблюдается у 44–50% больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Кроме того, изменения в функциональных легочных тестах могут быть выявлены у более 50% пациентов с болезнью Крона и у более 60% пациентов с язвенным колитом. В зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи между легочными проявлениями и лекарственной терапией с применением сульфасалазина, месалазина, азатиоприна или биологических агентов поражения органов дыхания при воспалительных заболеваниях кишечника подразделяют на две группы: лекарственно-индуцированные и поражения, не связанные с лекарственной терапией (табл. 3) [9].

В связи с тем что поражение нижних дыхательных путей у пациентки предшествовало началу лечения по поводу язвенного колита с приме-

нением месалазина, выявленные у нее изменения следует рассматривать как не связанные с лекарственной терапией.

Облитерирующий бронхиолит и организирующаяся пневмония считаются наиболее частыми вариантами поражения мелких бронхов. Вместе с тем они развиваются в большинстве случаев еще до появления симптомов поражения толстой кишки и наблюдаются, как правило, у пациентов молодого возраста [9]. Эти особенности нашли отражение в течении заболевания у представленной больной.

Следует отметить, что выраженность симптомов поражения органов дыхания зависит от активности процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Так, появление у наблюдавшейся пациентки диареи с примесью неизменной крови в кале в марте 2015 г. повлекло за собой нарастание признаков поражения нижних дыхательных путей — сухого кашля и одышки. С другой стороны, назначение больной противовоспалительной терапии в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [4] способствовало не только улучшению клинической и эндоскопической картины язвенного колита, но и регрессу симптомов поражения нижних дыхательных путей и положительной динамике со стороны рентгенологической картины.

Согласно представленным выше данным, поражения суставов диагностируются у 16–33% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, при этом возможно поражение как периферических, так и осевых суставов. Артралгии, боль в суставах невоспалительного генеза обнаруживаются, по наблюдениям различных авторов, у 8–16% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [10]. Несмотря на то, что такая внекишечная симптоматика не сопровождается костно-деструктивными изменениями и изменениями связочного аппарата, при ее наличии, по результатам исследования О. Palm и соавт. [11], существенно нарушается качество жизни больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника.

В рассматриваемом клиническом наблюдении у больной наряду с артралгиями с локализацией в области газобедренных суставов, в соответствии с данными клинической картины, лабораторных тестов и рентгенологического исследования, был констатирован аксиальный спондилит. Частота такого варианта поражения суставов при воспалительных заболеваниях кишечника составляет, по сообщениям разных авторов, от 5 до 30% случаев. Предполагают, что в основе поражения суставов при воспалительных заболеваниях кишечника лежит миграция и воспалительная активность аутореактивных Т-лимфоцитов [10].

### Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что первыми симптомами язвенного колита у пациентки были внекишечные проявления — организирующаяся пневмония, артралгии и спондилит. Возникновение перечисленных вариантов поражения органов дыхания и суставов в отсутствие типичных клинических признаков язвенного колита, по-видимому, послужило причиной для неправильной интерпретации симптомов, имевшихся у больной на каждом из этапов течения заболевания.

### Список литературы

- Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS2008). Japanese Circulation Society. JCS Joint Working Group. Circ J 2011; 75(2):474-503.
- Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K., et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008; 63 (Suppl. 5):1-58.
- Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. Чучалина А.Г. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 660 с.
- Pulmonology. National manuals. ed.: Chuchalin A.G., M: GEOTAR-Media, 2009. 660 pages.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тиммербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25 (1):48-65.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Maev I.V., Moskalev A.I., Nizov A.I., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tertychny A.S., Tkachev A.V.,

В процессе проводившегося обследования в круг дифференциального диагноза были включены инфекционные заболевания, интерстициальные заболевания легких и системные васкулиты. Клинический диагноз язвенного колита, протекающего с внекишечными проявлениями, организирующейся пневмонией, артралгиями и спондилитом, был установлен на основании анализа клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования, а также гистологического исследования слизистой оболочки толстой и подвздошной кишки.

**Клинический диагноз** сформулирован следующим образом.

Основное заболевание: язвенный колит, хроническое течение, левосторонняя форма, средне-тяжелая атака (активность по Truelove–Witts II), системные синдромы — организирующаяся пневмония, аксиальный спондилит, артралгии.

Осложнения: железодефицитная анемия легкой степени.

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

**Морфологический диагноз:** язвенный колит с умеренной гистологической активностью.

- Trukhmanov A.S., Khalif A.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Schukina O.B. Diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis: Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25 (1): 48-65.
- Dinneen H.S., Samiullah S., Lenza C. Cryptogenic organizing pneumonia: a rare extra-intestinal manifestation of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2014; 8(2):177-8.
  - Ooi C.J., Fock K.M., Makharia G.K., Goh K.L., Ling K.L., Hilmi I., et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(3):453-68.
  - Karmiris K., Avgerinos A., Tavernaraki A., Zeglinas C., Karatzas P., Koukouratos T., et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2015 Dec 30. pii: jvv232. [Epub ahead of print].
  - Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., Spoerri M., Prinz Vavricka M., Navarini A.A., et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(8):1794-800.
  - Schleiermacher D., Hoffmann J.C. Pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2007; 1(2):61-9.
  - Brakenhoff L.K., van der Heijde D.M., Hommes D.W., Huizinga T.W., Fidder H.H. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2010; 4(3):257-68.
  - Palm O., Bernklev T., Moum B., Gran J.T. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. J Rheumatol 2005; 32(9):1755-9.

## Трудности диагностики хронической тонкокишечной непроходимости у пациента с дивертикулом Меккеля и эктопированной в его стенку поджелудочной железой

З.А. Лемешко, О.С. Шифрин, А.В. Королев, Т.Л. Лемина, И.А. Соколина, А.Е. Леонович, К.А. Лесько, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин

Научно-образовательный клинический центр инновационной терапии, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

### Diagnostics of chronic small intestinal obstruction in patient with ectopic pancreas in the Meckel's diverticulum (case report)

Z.A. Lemeshko, O.S. Shifrin, A.V. Korolev, T.L. Lemina, I.A. Sokolina, A.Ye. Leonovich, K.A. Lesko, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin

Scientific and educational clinical center of innovative therapy. Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, Russian Federation

**Цель клинического наблюдения.** Обратит внимание практикующих врачей на редкую причину кишечной непроходимости — инвагинацию дивертикула Меккеля в просвет тонкой кишки.

**Основные положения.** Особенностью данного наблюдения является развитие хронической тонкокишечной непроходимости вследствие периодически повторяющейся инвагинации дивертикула Меккеля в просвет тонкой кишки. Клинически эпизоды инвагинации проявлялись приступом интенсивных болей в правой подвздошной области, заставляющих пациента принимать вынужденное положение в виде «позы эмбриона»; при пальпации в этой области определялся участок «спазмированной кишки» — инвагинат. Отмечен своеобразный вид инвагината при ультразвуковом исследовании: утолщение и «слоистость стенки» за счет «внедре-

**Aim of the case report presentation.** To draw attention of general practitioners to the rare case of intestinal obstruction — intussusception of Meckel's diverticulum in small intestinal lumen.

**Key points.** The present case is characterized by development of chronic small-intestinal obstruction due to repeating intussusception of Meckel's diverticulum in the small intestinal lumen. Episodes of intussusception manifested clinically by attacks of severe right iliac pain that made patient to take «embryonic posture». Deep palpation revealed «spastic bowel» sign in the area of intussusception. A specific type of intussusception was detected by transabdominal ultrasound: thickening and «lamination of intestinal wall» due to «diverticulum interposition» into the lumen of ileum and «overlying» of wall layers.

The evacuation delay at the small intestine was followed by dilation of overlying loops of the small intestine

**Лемешко Зинаида Ароновна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
**Lemeshko Zinaida A.** — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», chief research associate of the Scientific and educational clinical center of innovative therapy. Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld 1. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

ния» дивертикула в полость подвздошной кишки и «накладывания» слоев стенок.

Задержка эвакуации по тонкой кишке сопровождалась расширением диаметра вышележащих петель тонкой кишки и наличием в них большого количества жидкого содержимого; наблюдаемым при УЗИ маятникообразным движением жидкости и видимыми «уровнями жидкости» при рентгенологическом исследовании. У пациента при этом был частый жидкий стул, что свидетельствовало в пользу частичной кишечной непроходимости.

Оперативное вмешательство по устранению инвагинации и резекция части тонкой кишки с дивертикулумом способствовало улучшению самочувствия больного, исчезновению болевых приступов и признаков кишечной непроходимости. При морфологическом исследовании операционного материала были обнаружены участки эктопии ткани поджелудочной железы в стенку дивертикула Меккеля.

**Заключение.** Проводя дифференциальную диагностику приступообразных болей в животе необходимо иметь в виду возможность наличия дивертикула Меккеля с периодически повторяющейся его инвагинацией в просвет тонкой кишки, что может привести к развитию хронической кишечной непроходимости. В стенке дивертикула могут быть выявлены участки эктопии поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** кишечная непроходимость, дивертикул Меккеля, эктопия поджелудочной железы.

**Н**епроходимость кишечника (НК) — заболевание, характеризующееся частичным или полным нарушением продвижения содержимого по пищеварительному тракту. В зависимости от степени закрытия просвета кишки НК делится на высокую (тонкокишечную) и низкую (толстокишечную); функциональную и механическую. Под *функциональной* (динамической) НК подразумевают нарушение двигательной функции кишечной стенки без механического препятствия для продвижения кишечного содержимого. *Механическая* НК возникает вследствие окклюзии кишечной трубки на каком-либо уровне, что приводит к нарушению транзита кишечного содержимого.

Виды механической НК: *странгуляционная* — в результате заворота, узлообразования, ущемления, способствующих сдавлению брыжейки и нарушению питания стенки кишки; *обтурационная* — при препятствиях продвижению кишечного содержимого, исходящих из стенки кишки (рубцовые стенозы, сдавления извне, опухоли, кисты) и внутрикишечных преградах (каловые камни, крупные желчные камни, гельминты, инородные тела); *смешанная* — сочетание странгуляции и обтурации; *спаечная* — вследствие сдавления кишечника спайками брюшной полости и *инвагинационная* — из-за инвагинации тонкой кишки в тонкую, тонкой в толстую.

containing bulky liquid content; pendular movement of liquid observed at ultrasonography with visible «air-fluid levels» at plain radiograph. The patient at the same time had frequent liquid stool that indicated presence of incomplete obstruction.

Surgical intervention for intussusception and resection of diverticulum-containing portion of the small intestine resulted in improvement of the patient state, relief of pain attacks and signs of intestinal obstruction. Histological examination of resected specimen revealed the presence of ectopic pancreatic tissue in the Meckel's diverticulum wall.

**Conclusion.** Carrying out differential diagnosis in colicky abdominal pain should encompass existence of Meckel's diverticulum with recurrent small intestinal intussusception that can result in chronic intestinal obstruction. In diverticulum wall ectopic pancreas can be detected.

**Key words:** ileus, Meckel's diverticulum, ectopic pancreas.

По МКБ-10 внедрение петли кишечника или инвагинация кишечника (ободочной кишки, тонкой кишки, прямой кишки) относится к подразделу K56 «Паралитический илеус и непроходимость кишечника без грыжи» и идет под грифом K 56.1 — Инвагинация.

Острая непроходимость кишечника встречается в 3,5–9% случаев среди всех острых хирургических заболеваний брюшной полости [1]. Сведений о частоте хронической кишечной непроходимости в доступной нам литературе мы не встретили.

**Дивертикул Меккеля** (ДМ) представляет собой врожденное слепое выпячивание стенки *подвздошной кишки* (ПК), являющееся остатком незаращенного желточного протока, и располагается на расстоянии 20–25 см и более от места впадения подвздошной кишки в слепую. Строение стенки дивертикула идентично кишечной. ДМ встречается в 0,3–3% в популяции, в большинстве случаев течет бессимптомно, но может быть причиной непроходимости кишечника (заворота, узлообразования, инвагинации). Около 50% дивертикулов содержат эктопическую слизистую желудка, редко — ткань толстой кишки, *поджелудочной железы* (ПЖ) [2, 3].

**Эктопическая поджелудочная железа** (ЭПЖ) нередко располагается в органах грудной и брюшной полостей, чаще всего в желудке (25–60%) и *двенадцатиперстной кишке* (ДПК) —

в 25–35%. Гетеротопия ПЖ может происходить либо вследствие метаплазии полипотентных эндодермальных клеток *in situ*, либо посредством перемещения эмбриональных панкреатических клеток в соседние структуры. Ткань ЭПЖ можно обнаружить в слизистом или мышечном слое, в брюшине органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Она может быть обнаружена также в стенке желудка, ДПК и ПК, в дивертикуле Меккеля или пупке. Реже встречается в толстой кишке, червеобразном отростке, желчном пузыре, в сальнике и брыжейке, в аномальном бронхопищеводном свище, стенке пищевода и в кистах средостения. Более половины гетеротопии ПЖ приходится на ДПК или привратник [2, 3].

Приводим наше наблюдение.

Пациент К. 23 лет считает себя больным около полугода, когда у него впервые внезапно, без видимых причин возникли боли в животе и частый жидкий стул. Состояние было расценено как «пищевая токсикоинфекция». Проведена *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) — выявлены признаки эрозивного бульбита. При лечении париетом, мотилиумом выраженного клинического эффекта не наблюдалось.

С эпизодами приступообразных болей в животе был трижды госпитализирован: один раз в хирургический и дважды — в терапевтические стационары. Причина болей не установлена. После введения спазмолитиков выписывался с улучшением состояния. В связи с возобновлением болей в животе повторно проведена ЭГДС — выявлена рубцующаяся язва: дефект неправильной формы, деформирующий луковицу ДПК. Начато лечение нексиумом, альмагелем, мотилиумом и клацидом. Боли на короткое время исчезли, а затем появились вновь; стул оставался частым и жидким; возникли и стали нарастать вздутия живота. К лечению был добавлен креон, улучшения в состоянии не отмечено. За время болезни потерял в весе 15 кг.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Пациент нормостенического телосложения, индекс массы тела 22,2 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледной окраски. Умеренная трофологическая недостаточность (окружность плеча 25,5 см, кожно-жировая складка на трицепсе 9 мм, на бицепсе — 8 мм, окружность мышц плеча 22,7 см). Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, ритмичные. Пульс 70 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 120 и 80 мм рт. ст.

Живот незначительно вздут, участвует в акте дыхания, мягкий, умеренно болезненный в правой подвздошной и окологрудишной областях, левом подреберье. Печень и селезенка не пальпируются.

Поставлен предварительный диагноз: хронический билиарный панкреатит в стадии обострения, желчнокаменная болезнь — билиарный сладж, язвенная болезнь в стадии обострения.

Во время контрольной ЭГДС пищевод проходим, в желудке много желчи. Слизистая желудка гиперемирована в антральном отделе, угол не изменен, привратник проходим, луковица ДПК средних размеров, слизистая ее гиперемирована, без изъязвлений. Взят биопсийный материал из слизистой постбульбарного отдела на целиакию — последняя не подтвердилась.

Проведена рентгеноскопия грудной клетки 03.10.2012 — патологии не обнаружено.

При колоноскопии аппарат введен в подвздошную кишку на 50 см: просвет не изменен, слизистая имеет характерный бархатистый рельеф, розового цвета, эластичная. Купол слепой кишки не деформирован, Баугиниева заслонка губовидной формы, эластичная. Тонус сохранен, в правых отделах несколько повышен. Сигмовидная ободочная кишка удлинена, формирует большую петлю. Архитектоника просвета классическая, слизистая бледно-розовая, блестящая, сосудистый рисунок несколько усилен за счет венозной сети. В просвете следы кишечного содержимого с примесью желчи. Выполнена биопсия слизистой подвздошной и толстой кишки отсутствует.

Результаты морфологического исследования биопсийного материала: в слизистой оболочке тонкой кишки явления хронического воспаления, лимфоидные фолликулы с центрами размножения.

После проведения колоноскопии у пациента участились боли в правой подвздошной области, которые возникали в разное время суток; стул оставался жидким до 3–4 раз в сутки (без патологических примесей). Продолжали беспокоить вздутия, урчание и переливания в животе.

При УЗИ брюшной полости выявлены: диффузные изменения печени с умеренной жировой инфильтрацией; деформация желчного пузыря, уплотнение его стенок; диффузные изменения поджелудочной железы; умеренное увеличение (утолщение) селезенки, добавочная доля селезенки; избыточное количество жидкости в желудке натощак, дуоденогастральный рефлюкс (рис. 1–4).

Однако наибольшие изменения найдены при исследовании кишечника. Между петлями тонкой кишки и в полости малого таза обнаружено небольшое количество свободной жидкости. Петли тонкой кишки были расширены, в их просвете определялось избыточное количество жидкого содержимого, перистальтика выглядела малоактивной, но отчетливо визуализировались маятникообразные движения жидкости. Стенки видимых отделов тонкой кишки были утолщены до 6,2 мм, заметен двойной контур стенок за счет отека (рис. 5).



Рис. 1. Эхограмма. Жировая инфильтрация печени



Рис. 4. Эхограмма. Добавочная доля (стрелка) в воротах селезенки (С)



Рис. 2. Эхограмма. Деформация желчного пузыря (ЖП)



Рис. 5. Эхограмма. Расширенные петли *тощей* кишки (ТК). Жидкость между петлями кишечника (стрелка)



Рис. 3. Эхограмма. Диффузные изменения *поджелудочной* железы (ПЖ)



Рис. 6. Эхограмма. Проекция подвздошной кишки. Симптом пораженного полого органа: неравномерное утолщение и выраженная «слоистость» стенок (стрелки)

При проведении УЗИ брюшной полости внезапно возникли интенсивные приступообразные боли в животе, пациент принял вынужденное положение с приведением коленей к животу

(«позу эмбриона»), исследование пришлось приостановить. Интенсивность болей уменьшилась примерно через 1 минуту и удалось получить следующую информацию: в области наибольшей



Рис. 7. Компьютерная томограмма. Тонкокишечные уровни жидкости в проекции малого таза

болезненности (правая подвздошная область, проекция подвздошной кишки) определялся *симптом пораженного полого органа* (СППО), указывающий на неравномерное утолщение стенок кишки до 11–12 мм. Стенка была гипоехогенной, но в течение короткого времени стали регистрироваться добавочные гипоехогенные и эхогенные слои (стенка приобрела вид «слоеного пирога»). В цветовом режиме энергетического доплеровского картирования кровотока в утолщенной стенке нечеткий, видны мелкие сосуды на отдельных участках; центральная часть изображения не была сужена, оставалась эхогенной, неоднородной (рис. 6). При пальпации живота под контролем УЗИ-экрана в правой подвздошной области определялась плотная болезненная структура диаметром около 3,5–4 см и протяженностью до 6 см. Заключение: УЗИ-признаки тонкокишечной непроходимости (инвагинация?).

Рекомендовано дообследование: обзорный снимок брюшной полости, клинический анализ крови, консультация хирурга.

В анализе крови отклонений от нормы не найдено.

На обзорной рентгенограмме брюшной полости в прямой проекции, выполненной в вертикальном положении, свободного газа не выявлено. В мезогастррии визуализировались единичные уровни жидкости в петлях кишечника. Пневматизация толстой кишки была снижена. К приходу хирурга боли у пациента практически исчезли, при пальпации живот был мягкий, патологических структур не определялось. Заключение: данных за острую хирургическую патологию не получено. Рекомендован осмотр хирургом в динамике.

На следующий день в вечернее время болевой приступ повторился. В срочном порядке было проведено повторное УЗИ (в дежурной клинике). В малом тазу выявлено небольшое количество свободной жидкости, утолщение стенок кишечника до 9–11 мм (СППО?), стенки гипоехогенные.

С этого времени лечат и дежурные врачи (терапевты и хирурги), наблюдая больного, периодически отмечали «нарастающие — затухающие» или «спастические» боли в правой подвздошной

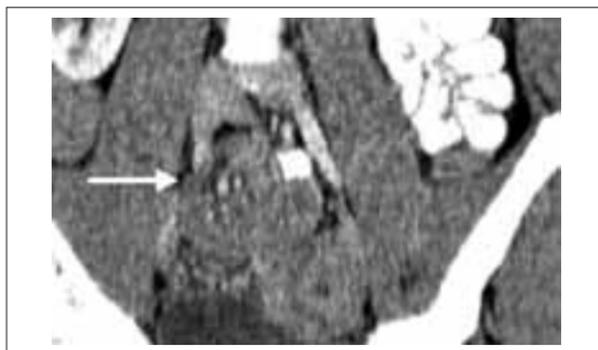


Рис. 8. Компьютерная томограмма брюшной полости. В мезогастррии и гипогастррии справа структура, подозрительная на кишечный заворот с формированием внутренней грыжи (стрелка)

области, описывали вынужденное положение пациента при болевом приступе. В момент болей при пальпации находили «спазмированную» кишку в правой подвздошной области, обнаруживалась вялая перистальтика кишечника. В клинических анализах крови динамики не отмечалось. В анализах мочи — однократно повышение уровня амилазы.

Продолжено лечение ферментными препаратами, ингибиторами протонной помпы, спазмолитиками (внутривенно и перорально).

При *компьютерной томографии* (КТ) по сравнению с данными обзорного снимка брюшной полости наблюдалось появление тонкокишечных уровней жидкости в проекции малого таза (рис. 7). Отдельные петли подвздошной кишки вздуты, расширены до 3–3,5 см. В других отделах петли кишечника апневматичные, газ в проекции толстой кишки практически не определялся. Кроме того, отмечалось уменьшение размеров и деформация газового пузыря желудка. Свободного газа в брюшной полости не выявлено. Рекомендована консультация хирурга и наблюдение в динамике.

В связи с неясностью диагноза через 4 дня проведена повторная КТ брюшной полости — илеоцекальный переход и слепая кишка отчетливо не дифференцируются. Расположение дистальных петель подвздошной кишки представляется нарушенным. В мезогастррии и гипогастррии справа визуализируется структура, подозрительная на кишечный заворот с формированием внутренней грыжи (рис. 8). Заключение: деформация желчного пузыря, билиарный сладж, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, микролиты правой почки, рекомендуются дообследования изменений кишечника, консультация хирурга.

Проконсультирован заведующим хирургическим отделением проф. А.В. Егоровым: диагноз не ясен, рекомендовано проведение исследования с пассажем бария по кишечнику и КТ брюшной полости с контрастированием. После приема 400 мл бариевой взвеси выполнена серия обзор-

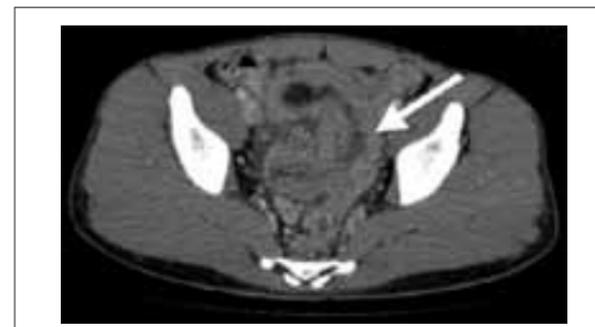


Рис. 9. Компьютерная томограмма. Полость малого таза. Структура с наличием центрально расположенной жировой ткани (стрелка), после внутривенного контрастирования в ней визуализируются артериальные и венозные сосуды — брыжейка

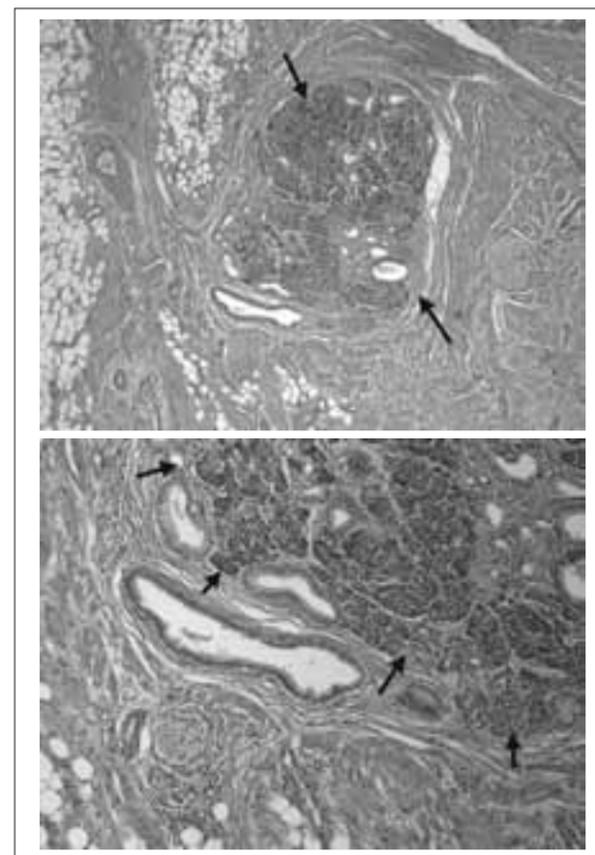


Рис. 10. Гистологическое исследование операционного материала. Стенка дивертикула Меккеля: с участками эктопии (стрелки) дифференцированной ткани ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином:  $\times 100$ ,  $\times 200$

ных рентгенограмм брюшной полости в положении стоя и лежа. Через 3 часа контрастный препарат определяется в просвете петель тонкой кишки до уровня дистальных отделов подвздошной кишки. Свободного газа в брюшной полости нет. Расположение петель кишечника обычное, диаметр их не изменен. Петли тощей кишки туго

заполнены контрастным препаратом, контур ровный. В гипогастррии справа наблюдается феномен «дистанции», где контрастированные петли подвздошной кишки раздвинуты. На этом участке на рентгенограммах, выполненных в вертикальном положении, за весь период наблюдения стойко определяется единичный тонкокишечный уровень жидкости. Илеоцекальный переход прикрыт контрастированными петлями подвздошной кишки. Рентгеноконтрастных конкрементов в проекции желчного пузыря и мочевыводящих путей не выявлено. Заключение: данных за кишечную непроходимость не получено, изменения, выявленные в гипогастррии справа, могут быть обусловлены формированием инвагината, причину которого необходимо уточнить результатами КТ с контрастированием.

При КТ брюшной полости с контрастированием установлено следующее. Взаиморасположение отделов ЖКТ типичное. В полости малого таза определяется мягкотканая структура с наличием центрально расположенной жировой ткани, в которой после внутривенного контрастирования визуализируются артериальные и венозные сосуды — брыжейка (рис. 9). Выявленные изменения вероятнее всего представляют собой илеоилеальный инвагинат. В просвете кишечной петли, входящей в инвагинат, определяются помарки контрастного вещества, принятого перорально. Признаков утолщения кишечной стенки не найдено. При полипозиционном исследовании отмечается свободное смещение инвагината. Просвет проксимальных петель значительно расширен, с наличием мелких горизонтальных уровней. Тощая кишка и проксимальные отделы подвздошной кишки не изменены, рельеф слизистой сохранен. Гаустрация толстой кишки симметричная. При дополнительной инсуффляции воздуха петли толстой кишки раздуваются на всем протяжении. Дивертикулы не определяются. Околокишечная клетчатка структурна. Регионарные лимфоузлы не увеличены. У верхнего полюса селезенки две дополнительные долики 1,5 $\times$ 2 и 1,0 см в диаметре. Почки без особенностей. Заключение: КТ-признаки илеоилеальной инвагинации, дополнительные долики селезенки, изменения в легких — сосудистая мальформация?

Повторно проконсультирован проф. А.В. Егоровым. Установлен диагноз: хроническая тонкокишечная непроходимость, илеоилеальная инвагинация. Рекомендовано хирургическое лечение.

Диагноз при выписке: хронический билиарный панкреатит в стадии обострения, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, илеоилеальная инвагинация, хроническая тонкокишечная непроходимость, добавочные долики селезенки, хронический гастрит, дуоденит.

Пациент переведен в хирургическую клинику, оперирован. Проведены: лапароскопия, ревизия

органов брюшной полости, минилапаротомия, устранение инвагинации, резекция тонкой кишки с наложением анастомоза конец—в конец.

Диагноз при выписке: карциноид дивертикула Меккеля, осложненный инвагинацией дивертикула в просвет кишки, хроническая илеоилеальная инвагинация, хроническая тонкокишечная непроходимость, хронический билиарный панкреатит в стадии ремиссии, добавочные дольки селезенки, хронический гастрит, дуоденит.

При гистологическом исследовании операционного материала в стенке дивертикула Меккеля были обнаружены участки эктопии дифференцированной ткани поджелудочной железы нормального дольчатого строения с наличием ацинарной паренхимы и эндокринных островков, а также расширенных протоков (рис. 10). Иммуногистохимическое исследование, проведенное с использованием маркеров ацинарной, протоковой (цитокератины 7 и 19) и нейроэндокринной дифференцировки (синаптофизин и хромографин А) подтвердило диагноз.

Через год после операции пациент жалоб на боли в правой подвздошной области не предъявляет, стул регулярный, оформленный; прибавил в весе 3 кг. Предложено контрольное обследование в клинике, от которого он воздержался.

## Заключение

Особенности данного клинического наблюдения:

1. Наличие у пациента врожденной аномалии — дивертикула Меккеля (остатка желточного мешка).

2. Развитие хронической тонкокишечной непроходимости вследствие периодически повторяющейся инвагинации дивертикула Меккеля в просвет тонкой кишки.

3. Своеобразие клинической картины низкой хронической тонкокишечной непроходимости, проявляющееся в периодическом возникновении интенсивных болей в правой подвздошной области, заставляющих пациента принимать вынужденное положение; выявление при пальпации в данной области инвагината («спазмированной» кишки) в виде плотной, болезненной, плохо смещающейся структуры.

4. Задержка эвакуации по тонкой кишке выше расположения инвагината с расширением диаметра петель и большим количеством жидкого содержимого, маятникообразным движением жидкости, видимым при УЗИ, и наличием «уровней жидкости» при рентгенологическом исследовании.

5. Наблюдаемая при УЗИ «слоистость» стенки и кажущееся «утолщение» последней за счет «внедрения» дивертикула в полость подвздошной кишки и «накладывания» слоев стенок.

6. Наличие жидкого стула до 3–4 раз в сутки (свидетельство частичной кишечной непроходимости).

7. Исчезновение вышеперечисленных признаков после оперативного вмешательства — устранения инвагинации и резекции части тонкой кишки с дивертикулумом.

8. Наличие эктопированной ткани поджелудочной железы в стенке дивертикула Меккеля. Эктопия ткани железы в стенку дивертикула Меккеля определена только после операции — при морфологическом исследовании операционного материала. Теоретически имелась возможность заподозрить наличие эктопированной ткани, поскольку при одном из болевых приступов с формированием инвагината наблюдалось повышение амилазы мочи. В то же время имевшиеся у пациента диффузные изменения поджелудочной железы также могли вызвать повышение уровня ферментов и их отклонения от нормы.

## Список литературы

1. Кузин М.И., Шкроб О.С. Хирургические болезни (3-е переиздание). М.: Медицина, 2015. 784 с. ISBN: 5-225-00920-4.
2. Kuzin M.I., Shkrob O.S. Surgical diseases (3rd edition). M.: Medicine, 2015. 784 pages, ISBN: 5-225-00920-4.
3. Бун Н.А., Колледж Н.Р., Уолкер Б.Р., Хантер Д.А.А. Пер. с англ. / Под ред. В.Т. Ивашкина. Внутренние болезни по Дэвидсону. Гастроэнтерология. Гепатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 192 с. (73 с.). ISBN: 978-5-91713-007-1.

2. Boone N.A., College H.P., Walker B.R., Hunter D.A.A. Engl. transl. / Ed.: V.T. Ivashkin. Davidson's internal diseases, gastroenterology, hepatology. M.: GEOTAR-media, 2009. 192 pages (73 pages). ISBN: 978-5-91713-007-1.
3. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с. (163 с.). Серия «Национальные руководства». ISBN: 978-5-9704-0675-5 163.
3. Gastroenterology: national manual/ ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-media, 2008. 704 pages (163 pages). National manual series. ISBN: 978-5-9704-0675-5 163.

# Клинические задачи

## Клиническая задача № 1

45-летний мужчина, болеющий бронхиальной астмой, поступил в приемное отделение с жалобами на общее недомогание, миалгии, насморк и кашель. В районе его проживания регистрируется заболеваемость гриппом А и гриппом В. Пациент не иммунизирован против гриппа, регулярно принимает ингибитор АПФ,  $\beta$ -адреномиметик в ингаляциях, аспирин. Никогда не выезжал за пределы Российской Федерации. При физикальном обследовании состояние средней тяжести. Температура тела 38,3 °С, частота пульса 95 в минуту, число дыханий 24 в минуту, АД 120 и 80 мм рт. ст. Рентгенография легких — без отклонений от нормы. Другие органы и системы — без особенностей.

**Вопрос.** Какой из противовирусных препаратов наиболее подходит этому пациенту?

- А. Занамавир
- В. Амантадин
- С. Осельтамавир
- Д. Римантадин

## Клиническая задача № 2

29-летняя женщина осмотрена в связи с появлением в последние 2 недели нарастающей слабости, диффузных болей в суставах, быстрого образования подкожных кровоизлияний. Указанные симптомы появились через 1 месяц после интенсивной инсоляции лица, груди и рук (работала в саду).

Температура тела 37,7 °С. Обращают внимание эритематозная сыпь, распространяющаяся от спинки носа на обе щеки и не затрагивающая нозолабиальных складок и область ниже носа, а также эритематозная чешуйчатая сливающаяся макулярная сыпь на предплечьях, несколько разбросанных экхиматозов на ногах. Обнаружены две безболезненные язвы на слизистой оболочке твердого нёба и мелкие шейные лимфоузлы. В обоих базальных отделах легких выслушивается крепитация. Пальпируется нижний полюс селезенки. Отсутствуют симптомы синюшности, мышечная слабость, подкожные узелки. Метакарпофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы болезненны при пальпации.

При лабораторном исследовании гемоглобин 93 г/л, лейкоциты  $3,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $62 \times 10^9$ /л, креатинин 106,1 ммоль/л. В мазке крови выявлены нормохромные нормоцитарные эритроциты и гигантские тромбоциты. Общий анализ мочи не изменен. При рентгенографии органов грудной клетки небольшое увеличение сердца, незначительный выпот в обоих реберно-диафрагмальных углах.

**Вопрос.** Каков наиболее вероятный диагноз?

- А. Синдром Бехчета
- В. Синдром Фелти
- С. Системная красная волчанка
- Д. Парвовирусная инфекция

## Обсуждение клинической задачи № 1

Предположительный диагноз гриппа у данного пациента основывается на клинической картине и анамнезе, а также активности вирусной инфекции среди населения.

Дифференциальный диагноз между гриппом А и гриппом В невозможен без проведения индивидуальной диагностической оценки. Однако среди населения циркулируют оба вируса и, следовательно, необходим противовирусный препарат, действенный против обоих патогенов.

Осельтамавир и занамавир являются ингибиторами нейраминидазы вирусной оболочки и лицензированы в США для лечения гриппа А и гриппа В. Вместе с тем в рассматриваемом случае подходит только осельтамавир, так как занамавир вызывает бронхоспазм у 5–10% больных бронхиальной астмой.

Амантадин и римантадин не должны применяться в данной ситуации, поскольку они активны лишь в отношении гриппа А.

**Правильный ответ: С.**

**Заключение.** Осельтамавир и занамавир активны против вирусов гриппа А и гриппа В. Занамавир может индуцировать бронхоспазм, и поэтому он противопоказан пациентам с бронхиальной астмой.

## Обсуждение клинической задачи № 2

У пациентки выявлены следующие симптомы: сыпь, развившаяся после гиперинсоляции, язвы ротовой полости, панцитопения и серозит. Такой симптомокомплекс укладывается в представление о системной красной волчанке и часто ассоциируется с лимфаденопатией и спленомегалией.

Синдром Бехчета может вызывать артралгию, слабость, оральные и генитальные язвы, которые при этом чрезвычайно болезненны.

Синдром Фелти характеризуется цитопенией, развивающейся на фоне серопозитивного ревматоидного артрита.

При парвовирусной инфекции наблюдаются артралгия или артрит, хроническая слабость и преходящая апластическая анемия.

Фотосенсибилизированная сыпь и сыпь скуловой области не типичны для парвовирусной инфекции, синдрома Бехчета и синдрома Фелти. Кожные манифестации при парвовирусной инфекции включают ретикулярную или «кружевную» сыпь на туловище и конечностях.

**Правильный ответ: С.**

**Заключение.** Клиника системной красной волчанки включает артралгию, фотосенсибилизированную сыпь, сыпь в виде бабочки, оральные язвы, панцитопению и серозит.

## Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника?»

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>, А.С.Трухманов<sup>1</sup>, О.П. Алексеева<sup>3</sup>, Е.К. Баранская<sup>1</sup>, К.В. Ивашкин<sup>1</sup>, А.В. Калинин<sup>4</sup>, Н.В. Корочанская<sup>5</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, Е.Ю. Плотникова<sup>6</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, В.И. Симаненков<sup>7</sup>, О.А. Сторонова<sup>1</sup>, А.В. Ткачев<sup>8</sup>, О.С. Шифрин<sup>1</sup>, Л.В. Тарасова<sup>9</sup>, И.Б. Хлынов<sup>10</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

<sup>3</sup>ВМИ ФСБ, кафедра внутренних болезней

<sup>4</sup>МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, кафедра гастроэнтерологии

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения

<sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, кафедра терапии и клинической фармакологии

<sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней

<sup>9</sup>Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, кафедра факультетской терапии

<sup>10</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра факультетской терапии

### The resolution of Advisory council «How to improve treatment results functional dyspepsia and irritable bowel syndrome?»

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, O.P. Alekseyeva<sup>3</sup>, Ye.K. Baranskaya<sup>1</sup>, K.V. Ivashkin<sup>1</sup>, A.V. Kalinin<sup>4</sup>, N.V. Korochanskaya<sup>5</sup>, Yu.A. Kucheryavy<sup>2</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, Ye.Yu. Plotnikova<sup>6</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, V.I. Simanenkova<sup>7</sup>, O.A. Storonova<sup>1</sup>, A.V. Tkachyov<sup>8</sup>, O.S. Shifrin<sup>1</sup>, L.V. Tarasova<sup>9</sup>, I.B. Khlynov<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

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

<sup>3</sup> VMI FSB, chair of internal diseases

<sup>4</sup> Chair of gastroenterology, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute

<sup>5</sup> Chair of surgery N 1, with course of abdominal surgery and gastroenterology, Faculty postgraduate education and professional retraining, State educational government-financed institution of higher professional education «Kuban State medical university»

<sup>6</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Kemerovo state medical academy», Ministry of healthcare of the Russian Federation, chair of postgraduate education and primary link of health care professional retraining.

<sup>7</sup> Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>8</sup> Chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation

<sup>9</sup> Chair of internal diseases, faculty course, Ulyanov Chuvash state university

<sup>10</sup> Chair of internal diseases, faculty course, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia

25 февраля 2016 г. в Москве под председательством академика РАН В.Т. Ивашкина и члена-корреспондента РАН И.В. Маева состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению возможностей улучшения результатов лечения больных с *функциональной диспепсией* (ФД) и *синдромом раздраженного кишечника* (СРК).

В своем вступительном слове **академик РАН В.Т. Ивашкин** подчеркнул важность обсуждаемой проблемы, что обусловлено широкой распространенностью рассматриваемых заболеваний среди населения, значительным числом ошибок, допускаемых при их диагностике, недостаточной эффективностью применяющихся методов лечения.

Доклад **профессора А.С. Трухманова** и **кандидата медицинских наук О.А. Стороной** был посвящен современным методам исследования двигательной функции желудка и роли ее нарушений в патогенезе ФД. Характеризуя возможности изучения отдельных параметров двигательной и чувствительной функций, авторы отметили, что для исследования аккомодации желудка могут применяться однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, баростат, *ультразвуковое исследование* (УЗИ); для оценки опорожнения — сцинтиграфия, манометрия высокого разрешения, дыхательный тест с  $C^{13}$  *Spirulina platensis*, беспрободная капсула, УЗИ; для исследования висцеральной чувствительности желудочной стенки — баростат, тензостат, тест насыщения водой; для изучения миоэлектрической активности желудка — электрогастрография.

Проведенные у пациентов с ФД исследования моторной функции и висцеральной чувствительности позволили установить, что у больных отмечаются расстройства аккомодации (адаптивной релаксации) фундального отдела желудка, обуславливающие появление такого симптома, как раннее насыщение, обнаруживаются нарушения ритма и перистальтики, а также замедление опорожнения, что вызывает чувство переполнения в подложечной области. Эти изменения делают обоснованным применение при ФД препаратов, нормализующих двигательную функцию желудка.

**Профессор А.А. Шептулин** посвятил свое выступление вопросам диагностики ФД. Как было показано, в настоящее время существуют два подхода к постановке диагноза данного заболевания. Первый из них (стратегия «test and treat») предполагает в случае отсутствия «симптомов тревоги» и при возрасте больных моложе 50 лет осуществлять постановку диагноза только на основании соответствия жалоб Римским критериям III с последующим тестированием на наличие инфекции *H. pylori*. Автор отметил, что такой подход чреват серьезными диагностическими ошибками, и подчеркнул, что диагноз ФД должен быть «диа-

гнозом исключения», который может быть поставлен лишь после тщательного обследования пациента.

Кроме того, в докладе было уделено внимание соотношению хронического гастрита и ФД. Согласно последним рекомендациям Киотского консенсуса (2015 г.), лечение больных ФД с положительным тестом на *H. pylori* необходимо начинать с проведения эрадикационной терапии: если через 6–12 месяцев будет наблюдаться стойкое исчезновение жалоб, то этих пациентов следует рассматривать как лиц, страдающих диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*. Лишь при отсутствии эффекта эрадикации или же рецидиве диспепсических симптомов можно говорить о наличии ФД.

В докладе **члена-корреспондента РАН И.В. Маева** и **кандидата медицинских наук Ю.А. Кучерявого** представлены основные принципы терапии ФД. Авторы подчеркнули, что лечение таких больных должно определяться клиническим вариантом заболевания. После тестирования на инфекцию *H. pylori* и проведения ее эрадикации при синдроме эпигастральной боли (язвенноподобном варианте) назначают *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), к которым затем при необходимости добавляют прокинетики. При постпрандиальном дистресс-синдроме (дискинетическом варианте) терапию начинают с применения прокинетики, к которым затем в случае недостаточной эффективности присоединяют ИПП. При смешанном варианте ФД комбинация ИПП и прокинетики назначается сразу. В качестве препаратов второй линии (при отсутствии желаемых результатов лечения) используют антидепрессанты или анксиолитики. С учетом широкого спектра действия Иберогаста® (нормализация аккомодации, улучшение эвакуации из желудка, снижение висцеральной гиперчувствительности, антисекреторный эффект) этот препарат может применяться при обоих вариантах ФД, в том числе (в случае отсутствия «симптомов тревоги» и при клинических признаках ФД) — на этапе диагностики.

**Академик РАН В.Т. Ивашкин** изложил современные взгляды на нейромоторное обеспечение пищеварительной функции кишечника. В докладе были последовательно рассмотрены моторная и сенсорная функции тонкой кишки в физиологических условиях и ее нарушения при различных заболеваниях, показаны современные возможности регистрации моторики тонкой кишки, раскрыты особенности иннервации толстой кишки, а также механизмы регуляции толстокишечной и аноректальной моторной активности, включая заполнение толстой кишки, транзит ее содержимого и акт дефекации.

Большое внимание было уделено значению интерстициальных клеток Кахаля, выполняющих роль пейсмекеров стенки кишечника, генериру-

ющих электрические медленные волны, интегративному контролю моторики тонкой кишки, патологии, ассоциированной с нарушениями моторной и сенсорной функций тонкой кишки (СРК, сахарный диабет, псевдообструктивный синдром), манометрической регистрации тонкокишечной и толстокишечной моторики, физиологическим и фармакологическим регуляторам моторной функции толстой кишки (включая пробиотики как естественные нефармакологические регуляторы).

Новые данные о патогенезе СРК представила **кандидат медицинских наук Е.А. Полуэктова**. Среди многочисленных факторов и механизмов, способствующих развитию заболевания, которым в настоящее время уделяется большое внимание, важное место было отведено снижению содержания белков плотных контактов (окклюдинов и клаудинов) в слизистой оболочке кишечника, приводящему к повышению ее проницаемости и развитию воспаления; нарушению баланса кишечной микрофлоры и синдрому избыточного бактериального роста; висцеральной гиперчувствительности (повышенной чувствительности стенки кишечника к растяжению), ответственной за возникновение боли при СРК; уменьшению всасывания желчных кислот в терминальном отделе тонкой кишки, вызывающему нарушение кишечной секреции и моторики; эмоциональным нарушениям (в частности, депрессии и тревоге, расстройствам интрацептивных ощущений).

**Профессор О.С. Шифрин** поднял в своем докладе очень актуальный вопрос: является ли СРК «диагнозом исключения» или он может быть «диагнозом первого визита к врачу»? На конкретных клинических примерах автор показал, что формальное соответствие жалоб больного и течения заболевания Римским критериям III способно вести к ошибочной диагностике и несвоевременному распознаванию такой патологии, как целиакия, микроскопический колит, хронические воспалительные заболевания кишечника и др. В связи с этим Римские критерии III, по его мнению, могут быть основанием лишь для предварительного диагноза СРК, тогда как заключительный диагноз может быть поставлен только после тщательного обследования, предусматривающего применение лабораторных (клинические и биохимические анализы крови, исследование серологических маркеров целиакии, токсинов А и В *Clostridium difficile*, уровня гормонов щитовидной железы и т.д.) и инструментальных методов диагностики (УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия с биопсией из разных отделов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, дыхательный тест для исключения синдрома избыточного бактериального роста и пр.)

Доклад **профессора В.И. Симаненкова** был посвящен лечению больных с СРК, традиционные подходы к которому включают в себя общие

мероприятия (обучение пациентов, диетические рекомендации, ведение пищевого дневника), симптоматическую терапию, назначаемую в зависимости от клинического варианта заболевания, и коррекцию психоэмоциональных нарушений с помощью психотропных препаратов (антидепрессанты первого и второго ряда) и психотерапевтических методов. Для купирования боли используются спазмолитики различных групп (гиосцина бутилбромид, дротаверин, мебеверин, тримебутин, пинаверия бромид), для борьбы с запорами — псиллиум, стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия), препараты осмотического действия (полиэтиленгликоль, лактулоза). Многообещающим является применение многоцелевой терапии, предполагающей применение вместо нескольких препаратов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза СРК, одного препарата, одновременно влияющего на разные патогенетические звенья. К таким средствам может быть отнесен Иберогаст®, оказывающий спазмолитическое действие в отношении толстой кишки и уменьшающий ее висцеральную гиперчувствительность. Назначение Иберогаста® следует считать предпочтительным еще и потому, что данный препарат нормализует моторику и висцеральную гиперчувствительность желудка при ФД, а сочетание СРК и ФД в клинической практике встречается очень часто. Кроме того, Иберогаст® характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

После обсуждения заслушанных докладов была принята резолюция, которая будет представлена ниже.

В своем заключительном слове председатель Экспертного совета **академик РАН В.Т. Ивашкин** подчеркнул актуальность рассматривавшихся проблем и плодотворный характер последующего обсуждения. Участие в патогенезе ФД и СРК различных механизмов (нарушение адаптивной релаксации фундального отдела желудка, замедление опорожнения последнего, спастические сокращения толстой кишки, висцеральная гиперчувствительность) делают обоснованной стратегию многоцелевой (мультиадресной) терапии. Этой цели соответствует препарат Иберогаст®, многообразные эффекты которого позволяют применять его как при ФД, так и при СРК и в случаях их сочетания.

#### Резолюция Экспертного совета

1. Функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника относятся к наиболее распространенным функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, что определяет необходимость углубленного изучения причин и механизмов их формирования, а также совершенствования методов диагностики и лечения.

2. Этиология и патогенез функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

включают различные факторы — наследственную предрасположенность, психоэмоциональные стрессы, перенесенные инфекции, нарушения баланса кишечной микрофлоры, местные иммуновоспалительные реакции, расстройства моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта, висцеральную гиперчувствительность и др. Их удельный вес в каждом конкретном случае заболевания может быть различным.

3. Диагноз функциональной диспепсии и диагноз синдрома раздраженного кишечника являются диагнозами исключения. Соответствие клинических симптомов Римским критериям этих заболеваний может служить основанием только для их предположительного диагноза, который подтверждается после тщательного обследования больного с обязательным эндоскопическим, а при необходимости (для исключения целиакии, микроскопического колита) и гистологическим исследованием.

Следует учитывать возможность частого сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника.

4. Лечение функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника строится по ступенчатому принципу и предусматривает изменение общих мероприятий (правильные взаимоотношения врача и больного, диетические рекомендации, борьба с вредными привычками и др.), использование препаратов гастроэнтерологического профиля, влияющих на различные звенья патогенеза этих заболеваний (антисекреторные средства и прокинетики, спазмолитики, слабительные, пробиотики и др.), назначение психофармакологических препаратов и психотерапевтических методов лечения.

5. При определении лечебной тактики предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим многоцелевым (мультицелевым) эффектом, т.е. влияющим на несколько звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие в случае сочетанной патологии. При предположительном диагнозе функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, а также их сочетании эти препараты могут назначаться с симптоматической целью сразу, до получения результатов полного обследования.