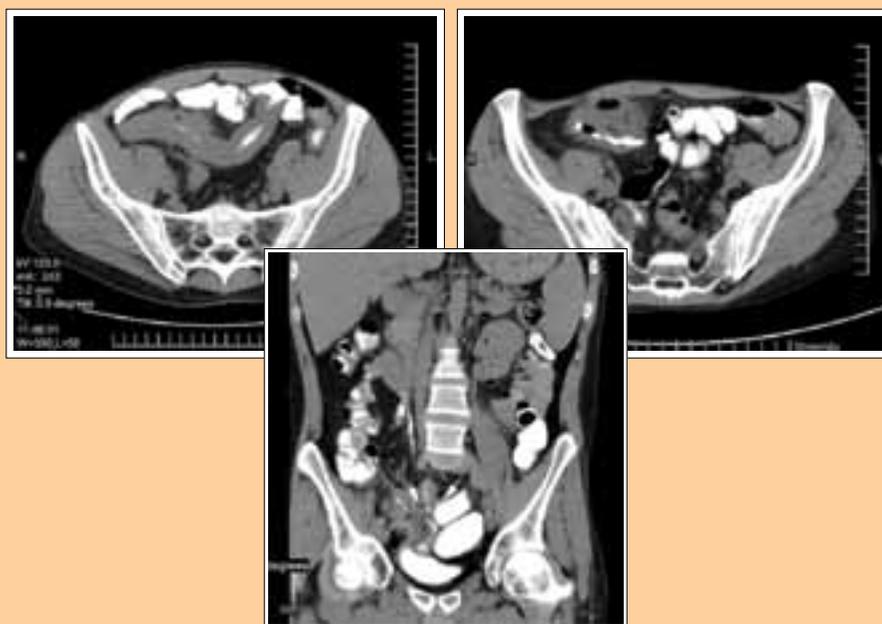




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Мультиспиральная компьютерная томография  
в диагностике болезни Крона. Пояснения на С. 79–83

№ 2

XXV  
Том

2015

Лекции и обзоры*Ю. В. Евсютина, А. С. Трухманов*

Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению ..... 4

Оригинальные исследования*В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, А. А. Шептулин, О. С. Шифрин,**Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова*Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника ..... 10*О. В. Крапивная, С. А. Алексеенко*

Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии ..... 22

Гепатология*А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин*

Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров ..... 28

Клинические рекомендации*В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов,**О. С. Шифрин, И. В. Маев, А. С. Трухманов*

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза ..... 41

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*Е. А. Полуэктова, Ю. О. Сидорина, С. Ю. Кучумова, А. В. Королев,**О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин*

Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ..... 58

Новости колопроктологии*А. Ю. Титов, И. В. Костарев, А. К. Батищев*

Этиопатогенез и хирургическое лечение эпителиального копчикового хода (Обзор литературы) ..... 69

*А. А. Тихонов, А. В. Горинов, И. В. Зароднюк, И. Л. Халиф, Е. С. Королевский*

Мультиспиральная компьютерная томография как эффективный метод диагностики болезни Крона ..... 79

Обмен опытом*З. А. Лемешко*

Возможности лучевых методов исследования в гастроэнтерологии (По материалам юбилейной Двадцатой Российской объединенной гастроэнтерологической недели) ..... 84

Информация*В. Т. Ивашкин, Е. К. Баранская, К. В. Ивашкин, Н. В. Корочанская,**О. В. Крапивная, Т. Л. Лапина, К. М. Николаева, Н. Н. Николаева,**В. И. Симаненков, А. С. Трухманов, И. Б. Хлынов, А. А. Шептулин*

Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний ..... 91

---

 The lectures and reviews
 

---

- Yu. V. Yevsyutina, A. S. Trukhmanov*  
 Increase in treatment compliance reveals new options of treatment  
 of gastroesophageal reflux disease ..... 4

 Original investigation
 

---

- V. T. Ivashkin, O. M. Drapkina, A. A. Sheptulin, O. S. Shifrin,  
 Ye. A. Poluektova, S. Yu. Kuchumova*  
 Comparative assessment of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium  
 longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*  
 and *Saccharomyces boulardii* efficacy at diarrheal variant of irritable  
 bowel syndrome.....10
- O. V. Krapivnaya, S. A. Alekseyenko*  
 Effect of combined therapy by pinaverium bromide and itopride  
 hydrochloride on clinical semiology and quality of life of patients  
 with combination of constipation variant of irritable bowel syndrome  
 and functional dyspepsia .....22

 Hepatology
 

---

- A. F. Sheptulina, Ye. N. Shirokova, V. T. Ivashkin*  
 Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers .....28

 Guidelines
 

---

- V. T. Ivashkin, Ye. N. Shirokova, M. V. Mayevskaya, Ch. S. Pavlov,  
 O. S. SHifrin, I. V. Mayev, A. S. Trukhmanov*  
 Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association  
 and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment  
 of cholestasis.....41

 National college of gastroenterologists, hepatologists
 

---

- Ye. A. Poluektova, Yu. O. Sidorina, S. Yu. Kuchumova, A. V. Korolev,  
 O. S. Shifrin, V. T. Ivashkin*  
 Substantiation of application and estimation of efficacy of probiotics  
 at inflammatory bowel diseases .....58

 News of coloproctology
 

---

- A. Yu. Titov, I. V. Kostarev, A. K. Batischev*  
 Etiopathogenesis and surgical treatment of epithelial pilonidal sinus  
 (Review of the literature) .....69
- A. A. Tikhonov, A. V. Gorinov, I. V. Zarodnyuk,  
 I. L. Khalif, Ye. S. Korolevsky*  
 Multi-detector computer tomography as effective method  
 for Crohn's disease diagnostics .....79

 Exchang of experience
 

---

- Z. A. Lemeshko*  
 Potential of radiological methods in gastroenterology  
 (Review of abstracts of the Twentieth Russian anniversary  
 united gastroenterological week) .....84

 Information
 

---

- V. T. Ivashkin, Ye. K. Baranskaya, K. V. Ivashkin, N. V. Korochanskaya,  
 O. V. Krapivnaya, T. L. Lapina, K. M. Nikolayeva, N. N. Nikolayeva,  
 V. I. Simanenko, A. S. Trukhmanov, I. B. Khlynov, A. A. Sheptulin*  
 Statement of The expert council on acid-related diseases  
 diagnostics and treatment .....91

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

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

Исполнительный директор проекта  
Г.Г. Пискунов

Ответственный секретарь  
Т.Л. Лапина  
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия  
Е.К. Баранская  
А.О. Буеверов  
С.А. Булгаков  
П.С. Ветшев  
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)  
И.Г. Никитин  
А.В. Охлобыстин  
Ч.С. Павлов  
(зам. главного редактора)  
Ю.М. Панцырев  
Е.А. Полуэктова  
С.И. Рапопорт  
А.П. Серяков  
Ю.В. Тельных  
А.С. Трухманов  
(зам. главного редактора)  
П.В. Царьков  
А.А. Шептулин  
(зам. главного редактора)  
О.С. Шифрин

### Редакционный совет

С.А. Алексеевко Хабаровск  
О.Я. Бабак Харьков  
Э.И. Белобородова Томск  
Э.Г. Григорян Ереван  
Г.Ф. Коротько Краснодар  
С.А. Курилович Новосибирск  
В.А. Максимов Москва  
С.Н. Маммаев Махачкала  
Ю.Х. Мараховский Минск  
Г.А. Минасян Ереван  
О.Н. Минушкин Москва  
И.А. Морозов Москва  
Ю.Г. Мухина Москва  
А.И. Пальцев Новосибирск  
Л.К. Пархоменко Харьков  
В.Д. Пасечников Ставрополь  
С.Д. Подымова Москва  
Г.В. Римарчук Москва  
В.И. Симоненков Санкт-Петербург  
А.В. Ткачев Ростов-на-Дону  
Е.Д. Федоров Москва  
И.Л. Халиф Москва  
Г.В. Цодиков Москва  
А.В. Шапошников Ростов-на-Дону

Editor-in-chief  
V.T. Ivashkin

Production Manager  
G.G. Piskunov

Editorial Manager  
T.L. Lapina  
(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board  
Ye.K. Baranskaya  
A.O. Buyeverov  
S.A. Bulgakov  
P.S. Vetshev  
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)  
I.G. Nikitin  
A.V. Okhlobystin  
Ch.S. Pavlov  
(deputy editor-in-chief)  
Yu.M. Pantsyrev  
E.A. Poluektova  
S.I. Rapoport  
A.P. Seryakov  
Yu.V. Tel'nykh  
A.S. Trukhmanov  
(deputy editor-in-chief)  
P.V. Tzar'kov  
A.A. Sheptulin  
(deputy editor-in-chief)  
O.S. Shifrin

### Editorial council

S.A. Alexeyenko Khabarovsk  
O.Ya. Babak Kharkov  
E.I. Byeloborodova Tomsk  
E.G. Grigoryan Yerevan  
G.F. Korot'ko Krasnodar  
S.A. Kurilovich Novosibirsk  
V.A. Maximov Moscow  
S.N. Mammayev Machachkala  
Yu.Kh. Marakhovsky Minsk  
G.A. Minasyan Yerevan  
O.N. Minushkin Moscow  
I.A. Morozov Moscow  
Yu.G. Mukhina Moscow  
A.I. Pal'tsev Novosibirsk  
L.K. Parkhomenko Kharkov  
V.D. Pasyechnikov Stavropol  
S.D. Podymova Moscow  
G.V. Rimarchuk Moscow  
V.I. Simonenkov Saint-Petersburg  
A.V. Tkachev Rostov-on-Don  
Ye.D. Fedorov Moscow  
I.L. Khalif Moscow  
G.V. Tsodikov Moscow  
A.V. Shaposhnikov Rostov-on-Don

# Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению

Ю. В. Евсютина, А. С. Трухманов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## Increase in treatment compliance reveals new options of treatment of gastroesophageal reflux disease

Yu.V. Yevsyutina, A.S. Trukhmanov

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation*

**Цель обзора.** Представить современные данные о причинах недостаточного ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и рассказать о возможностях повышения приверженности больных к лечению.

**Основные положения.** Снижение приверженности пациентов к лечению остается одной из основных причин рефрактерного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Существующие ИПП имеют некоторые ограничения — необходимость их приема строго до еды и короткий период действия. Новый ИПП декслансопразол, имеющий форму двойного отсроченного высвобождения, можно применять вне зависимости от времени приема пищи, что позволяет повысить комплаенс к терапии.

**The aim of review.** To present update on the causes of insufficient treatment response to *proton pump inhibitors* (PPI) at *gastroesophageal reflux disease* (GERD) and to inform on the options of increasing patients' compliance.

**Summary.** Decline of treatment compliance remains to be one of the principal causes of refractory course of gastroesophageal reflux disease. Existing PPIs have some limitations — necessity of intake strictly before meal and short action period. Dexlansoprazole in double delayed release form allows intake without relation to food intake that allows to increase compliance to treatment.

**Conclusion.** The wide prevalence of GERD dictates necessity of search of new effective agents. Thus one of the principal causes of refractory course of disease is

**Евсютина Юлия Викторовна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней 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 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Yevsyutina Yuliya V.** — post-graduate 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: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: 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»

**Trukhmanov Aleksandr S.** — MD, PhD, professor of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Заключение.** Широкая распространенность ГЭРБ диктует необходимость поиска новых эффективных препаратов. При этом одной из основных причин рефрактерного течения заболевания является снижение приверженности к лечению. Применение нового ИПП декслансопразола с однократным дозированием позволит повысить комплаенс к терапии и уменьшить частоту и интенсивность симптомов у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и с неэрозивной рефлюксной болезнью.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, декслансопризол, приверженность к лечению.

decreased adherence to treatment. Application of new PPI i.e. dexlansoprazole with once per day intake will allow to increase compliance to treatment and to reduce frequency and intensity of symptoms both at erosive esophagitis and non-erosive reflux disease.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, dexlansoprazole, treatment compliance.

**Г**астроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний и по результатам последних эпидемиологических исследований ее клинические и эндоскопические признаки можно выявить у 8–25% населения в зависимости от континента, расы и пола жителей [23]. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ достигает 12–18% [4, 6], за последние 15 лет заболеваемость значительно возросла и составляет на настоящий момент 5 на 1000 населения в год [23].

ГЭРБ наряду с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки относится к кислотозависимым заболеваниям, в терапии которых непременно должны использоваться антисекреторные препараты [1, 8].

После установления у больных зависимости заживления эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода от продолжительности повышения внутрипищеводного pH в течение суток (правило Белла) и обнаружения способности *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) поддерживать при ГЭРБ необходимую длительность повышения pH в пищеводе (>4) [10] создано впечатление, что все проблемы, связанные с рассматриваемым заболеванием, успешно решены. Были определены необходимая продолжительность лечения и дозы ИПП, обеспечивающие достижение клинического и эндоскопического эффектов при лечении данной категории больных [9]. Однако делать такие оптимистичные выводы оказалось преждевременным, ведь исходя из последних публикаций число пациентов, не ответивших на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 4–8 нед частично или полностью (пациенты с рефрактерной формой ГЭРБ), составляет 40–50% [17].

Разбор причин неэффективности препаратов целесообразно начинать с оценки приверженности больных к лечению. Так, по данным N. T. Gunaratnam и соавт., лишь 8 из 100 пациентов с ГЭРБ принимают ИПП правильно (за 30–60 мин до еды) [28]. Говоря о лицах с низкой приверженностью к терапии, необхо-

димо упомянуть, что 55% из всех больных первый месяц соблюдают рекомендации врача, но в последующие месяцы этот процент снижается до 30 [17]. Нельзя забывать и о таком аспекте, как рекомендации, которые дает пациентам врач, назначающий ИПП. Так, исследование, включавшее 1046 врачей общей практики в США, продемонстрировало, что только 36% из них дают своим больным указания по правильному приему препаратов [15].

Почему же так низка приверженность пациентов к лечению ИПП, если учесть, что на данный момент они являются одними из самых безопасных классов лекарственных средств? В первую очередь, это связано с зависимостью ИПП от приема пищи. Как уже было сказано, некоторые ИПП (омепразол, лансопризол) следует принимать строго за 30–60 мин до первого приема пищи (препарат связывается с активно секреторными протонными помпами, активирующимися постпрандиально) [41]. Этот факт может стать основополагающим в снижении комплаенса к терапии, так как 10–14% индивидуумов время от времени пропускают завтрак, а 19–26% взрослого населения завтракают не чаще одного раза в неделю [30]. Поэтому клиницисты нуждаются в новых ИПП, которые можно использовать в гибком режиме дозирования относительно приема пищи [29]. Таким препаратом является декслансопризол.

Декслансопризол представляет собой правоповерхающий энантиомер (оптический изомер) лансопризола. Отличительной особенностью препарата является форма выпуска — капсулы двойного отсроченного высвобождения (*dual delayed release* — DDR). Капсула декслансопризола (Дексилант®) содержит два типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество на разных уровнях pH: 25% всей дозы высвобождается в течение 2 ч в проксимальном отделе тонкой кишки при pH 5,5 и 75% спустя 4–5 ч в дистальном отделе при pH 6,75. Такое действие обуславливает два

пика  $T_{\max}$  — 1–2 ч и 4–5 ч и устойчивую концентрацию препарата в крови до 6,4 ч (к примеру, для традиционной лекарственной формы лансопризола с однократным высвобождением она составляет 2,8–3,2 ч) [35].

Уникальное свойство декслансопризола заключается в том, что однократный прием позволяет поддерживать  $\text{pH}>4$  в пищеводе у большинства пациентов в течение 24 ч. Это наглядно демонстрируют результаты исследования М. Kukulka и соавт., проводивших сравнение процента времени, в течение которого эзомепразол и декслансопризол способны поддерживать внутрипищеводный  $\text{pH}>4$ . Установлено, что средний процент времени с  $\text{pH}>4$  составил 58% для 60 мг декслансопризола и 48% — для 40 мг эзомепразола ( $p=0,003$ ), а средний  $\text{pH}$  в пищеводе в течение суток был равен 4,3 и 3,7 соответственно ( $p<0,001$ ) [31].

Одно из недавно опубликованных исследований показало, что приверженность к лечению тем выше, чем эффективнее проводимая терапия обеспечивает купирование симптомов ГЭРБ (в первую очередь, изжоги). Даже если у больных сохраняется 2 и более умеренных приступов изжоги в неделю, 70% пациентов оценивают проводимое лечение как неудовлетворительное, что существенно снижает комплаенс. При этом наиболее всего качество жизни снижает сохранение ночных рефлюксов. Такие рефлюксы являются более «агрессивными» по сравнению с дневными, что связано с замедлением клиренса пищевода в этот период суток, физиологическим снижением тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), выраженным уменьшением частоты глотательных движений и секреции слюны [7, 27]. Негативное действие ночных рефлюксов приводит к резкому увеличению риска развития аденокарциномы пищевода у больных, у которых отмечается наличие ночных симптомов ГЭРБ  $\geq 5$  лет ( $\text{OR}=10,8$ ) [32].

В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) лечение эрозивного эзофагита и *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ) следует начинать с назначения ИПП 1 раз в день. Поэтому выбираемый практикующими врачами антисекреторный препарат должен адекватно блокировать не только дневную, но и ночную продукцию соляной кислоты. Это важно учитывать, так как растет число лиц, самостоятельно добавляющих к ИПП какие-либо другие препараты. Так, согласно результатам исследования, проведенного в 2010 г. под эгидой АГА и включавшем более 1000 пациентов с ГЭРБ, 47% рефрактерных больных принимали дополнительно антациды [20]. В другом исследовании 22% пациентов с ГЭРБ вынуждены были принимать ИПП 2 раза в день,

а 6% — более чем дважды в день [16]. На это стоит обратить особое внимание в связи с тем, что назначение ИПП 2 раза в день сопряжено с более низкой приверженностью к лечению, более высокой частотой прекращения терапии и увеличением риска развития нежелательных лекарственных реакций [12].

Обсуждая вопрос приверженности к терапии, нужно вспомнить результаты одного исследования, в котором 66% пациентов отметили, что им трудно помнить о необходимости принять антисекреторный препарат за 30 мин до еды, а 68% больных предпочитают принимать препарат во время еды [37].

Всасывание и биодоступность некоторых ИПП уменьшаются при приеме с пищей. Например, при применении эзомепразола во время еды площадь под *плазменной кривой концентрация–время* (AUC) уменьшается на 43–53% по сравнению с AUC при приеме препарата натощак [36]. При применении эзомепразола за 15 мин до еды с высоким содержанием жиров AUC снижается на 44%, а максимальная концентрация препарата ( $C_{\max}$ ) — на 66% по сравнению с показателями при приеме натощак [43]. В исследовании по омепразолу было показано, что  $C_{\max}$  и AUC значительно снижаются (на 63 и 38% соответственно) при приеме препарата с пищей по сравнению с приемом натощак [44]. Аналогично применение 30 мг лансопризола с едой уменьшает  $C_{\max}$  до 61% и AUC до 53% [11, 19]. В свете этих данных рекомендуется лансопризол, омепразол, эзомепразол принимать строго до еды (в случае эзомепразола за 1 ч), чтобы избежать отрицательного влияния пищи на их эффективность [36, 39, 40].

Преодоление барьера «ИПП — прием пищи» стало возможно после публикации результатов работы R. D. Lee и соавт., в которой изучалось влияние употребления пищи и времени ее приема на параметры фармакокинетики и фармакодинамики декслансопризола [33]. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании с четырьмя периодами и однократным приемом препарата 48 здоровых добровольцев принимали плацебо (1-й день) и декслансопризол (3-й день) натощак, за 5 или 30 мин до завтрака с большим количеством жиров или через 30 мин после завтрака с большим количеством жиров. Согласно полученным результатам, после приема декслансопризола натощак или после еды отмечалось два пика концентрации препарата в плазме, что обеспечивалось формулой двухфазного отсроченного высвобождения. Таким образом, большинство пациентов могут принимать декслансопризол независимо от еды или времени ее приема.

Основной причиной развития эрозивных поражений пищевода служат большое количество кислых рефлюксов и повышение экспозиции кислого болюса в пищеводе [2, 5]. Именно поэтому назна-

чаемый антисекреторный препарат должен адекватно блокировать кислотопродукцию. P. Sharma и соавт. был проведен анализ двух независимых двойных-слепых рандомизированных исследований ( $n=4092$ ), призванных оценить эффективность лечения эрозивного эзофагита на фоне двух дозировок декслансопразола и 30 мг лансопразола [42]. Через 8 нед полное заживление эрозий произошло в первом исследовании у 92,3% больных на фоне 60 мг декслансопразола и у 86,1% при использовании лансопразола. Во втором исследовании этот показатель составил 93,1 и 91,5% соответственно.

Эрозивный эзофагит относится к рецидивирующим заболеваниям, и поэтому нередко после заживления слизистой пищевода требуется длительная поддерживающая терапия [21, 22]. Ранее высказывалось предположение, что для поддерживающей терапии можно снизить дозу по сравнению с исходной [21]. Однако по результатам кохрейновского обзора более низкие дозы менее эффективны для поддержания длительной ремиссии, а у 17,5% пациентов отмечается рецидив даже при продолжении стартовой терапии [22]. При более тяжелом эзофагите (степень C или D) частота рецидивирования возрастает до 24–41% у лиц, получавших меньшие дозы ИПП.

Способность декслансопразола поддерживать длительную ремиссию после разрешения эрозивного эзофагита была изучена в двойном-слепом исследовании с включением 445 пациентов [34]. После рандомизации больные получали в течение 6 мес 30 мг или 60 мг декслансопразола в сутки или плацебо. Устойчивый ответ на терапию наблюдался у 75% больных на фоне 30 мг ИПП и у 83% при применении 60 мг, тогда как в контрольной группе только у 27% ( $p<0,00001$ ). ИПП хорошо контролировал выраженность симптомов — процент суток, на протяжении которых не отмечалось изжоги, составил 91–96, процент ночного времени достигал 96–99. Декслансопразол хорошо переносился в обеих дозах.

Лечение НЭРБ является более сложной задачей по сравнению с терапией эрозивного эзофагита. Результаты большинства работ свидетельствуют о том, что больные НЭРБ хуже отвечают на лечение ИПП, чем пациенты с эрозивным эзофагитом. При этом частота отсутствия ответа колеблется в широких пределах — от 37 до 70% в случае НЭРБ и от 20 до 56% при эзофагите [18, 45]. До конца понять причину этих различий не удалось, но предполагают, что у больных НЭРБ повышена чувствительность слизистой пищевода к воздействию на нее рефлюктату [25, 26]. Поэтому врачи нуждаются в новых эффективных ИПП, способных облегчить симптомы у пациентов с НЭРБ. В этой связи интересны результаты изучения эффективности Дексиланта® (декслансопразола), проведенного R. Fass и соавт. [24].

В двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование были включены 947 больных НЭРБ. Продолжительность лечения составила 4 нед. Конечными точками исследования выступили процент дней (на протяжении 24 ч) и ночей без изжоги. Выявлено, что у лиц, получавших Дексилант® 30 мг/сут, среднее количество дней без изжоги в течение 24 ч было статистически значимо больше ( $p<0,00001$ ) — 54,9% по сравнению с плацебо — 17,5%. Количество ночей без изжоги также было значительно выше на фоне приема препарата — 80,8% в группе пациентов, получавших декслансопразол 30 мг/сут, по сравнению с плацебо — 51,7% ( $p<0,00001$ ). Очень важно, что уменьшение выраженности изжоги было отмечено уже в первые 3 дня терапии декслансопразолом и сохранялось на протяжении последующих 4 нед.

Дексилант® (декслансопразол) имеет следующие показания к применению у взрослых пациентов: эрозивный эзофагит (рекомендуемая доза 60 мг 1 раз в день в течение 8 нед); поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита (рекомендуемая доза 30 мг 1 раз в день, при средней и тяжелой степени заболевания 60 мг 1 раз в сутки длительностью до 6 мес); симптоматическое лечение ГЭРБ (т. е. НЭРБ) — рекомендуемая доза 30 мг 1 раз в день в течение 4 нед [3]. Капсулу препарата принимают целиком, запивая водой вне зависимости от приема пищи. При необходимости капсулу можно открыть, гранулы высыпать в столовую ложку и смешать с яблочным пюре [3]. Дексилант® является ИПП с хорошей переносимостью. Нежелательные побочные реакции, оцениваемые в клинических исследованиях 3-й фазы продолжительностью до 6 мес, были сопоставимы с частотой таковых от приема плацебо или лансопразола [34, 42]. Благоприятный профиль переносимости декслансопразола при лечении ГЭРБ был продемонстрирован также в открытом 12-месячном исследовании [13].

Большой проблемой для клиницистов является лечение пациентов с ГЭРБ и сопутствующим ожирением. У таких больных в большей степени нарушается моторика и происходит снижение тонуса НПС, увеличивается число преходящих расслаблений последнего, более выражено повышение интрагастрального давления и чаще диагностируется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы по сравнению с больными с нормальным *индексом массы тела* (ИМТ) [14]. Помимо этого ожирение оказывает влияние и на фармакокинетику ИПП, проявляющееся изменением распределения препаратов в организме. ИПП, являясь липофильными веществами, перераспределяются в жировой клетчатке, что приводит к более длительному периоду до инактивации и выведения препарата. Поэтому для пациентов с избыточной массой тела и ожирением следует выбирать тот ИПП, который будет

уменьшать выраженность симптомов независимо от ИМТ.

Сильным аргументом в пользу выбора декслансопразола у рассматриваемой группы больных служат результаты исследования Д. А. Реуга и соавт. [38]. В анализ был включен 621 пациент с НЭРБ и 2692 с эрозивным эзофагитом. Оказалось, что с увеличением ИМТ пропорционально возрастает и тяжесть изжоги. Через 8 нед терапии в группе эрозивного эзофагита у больных, получавших лансопразол в дозе 30 мг и декслансопразол в дозе 60 мг, число дней без изжоги в течение 24 ч у лиц с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> было практически одинаковым (73,6 и 77,0% соответственно), тогда как при ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> показатели составили 81,8 и 84,8% (p=0,022). В группе пациентов с НЭРБ число дней без изжоги в течение 24 ч на фоне применения декслансопразола в дозе 30 мг значительно превосходило плацебо у лиц как с избыточной массой тела (ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>) –

57,7 и 17,2% (p≤0,0001), так и с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>) – 14,8 и 56% соответственно p≤0,0001.

## Заключение

Широкая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни диктует необходимость поиска новых эффективных препаратов. При этом одной из основных причин рефрактерного течения заболевания является снижение приверженности пациентов к лечению ингибиторами протонной помпы. Применение нового ИПП декслансопразола с однократным дозированием и возможностью использования вне зависимости от приема пищи позволит повысить комплаенс к терапии и уменьшить частоту и интенсивность симптомов у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и неэрозивной рефлюксной болезнью.

### Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М., 2013:22 с.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B. et al., Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines. M., 2013:22 p.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):13-9.
- Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Evolution of concepts on the role of disorders of motor function of the esophagus in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(2):13-9.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег. уд. ЛП 002477-260514.
- The instruction on medical application of Deksilant®. Reg. #. LP 002477-260514.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги алгинатом: результаты многоцентрового исследования ВИА АПИА. Эксперим клин гастроэнтерол 2010; 6:70-6.
- Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A., Dzhalay G.S., Butov M.A., Abdulkhakov R.A., Yemina Ye.Yu., Tarasova L.V., Safonova O.V., Firsova L.D., Kozhurina T.S. Improvement of quality of life by relief and prevention of heartburn by alginate: results of multicenter study VIA APIA. Eksperim klin gastroenterol 2010; 6:70-6.
- Маев И.В., Андреев Д.И., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4.
- Mayev I.V., Andreyev D.I., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4.
- Маев И.В., Вьючкова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
- Mayev I.V., Vyuchkova Ye.S., Schekina M.I. Gastroesophageal reflux disease – disease of XXI century. Lechaschy vrach 2004; 4:10-4.
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(2):14-21.
- Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhabaya N.L. Disorders of esophageal clearance at gastroesophageal reflux disease and potentials of their treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(2):14-21.
- Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5.
- Trukhmanov A.S., Dzhabaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. New aspects of guidelines on treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol gepatol 2013; 1(4):1-9.
- Шептулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5.
- Sheptulin A.A. Modern options and prospects of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):81-5.
- Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W., et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51:59-67.
- Bergstrand R., Grind M., Nyberg G., Olafsson B. Decreased oral bioavailability of lansoprazole in healthy volunteers when given with a standard breakfast. Clin Drug Invest 1995; 9:67-71.
- Boulanger L., Mody R., Bao Y., Kothari S., Russell M.W. Does the dosing frequency of proton pump inhibitors (PPIs) affect medication adherence among patients diagnosed with gastroesophageal reflux disease (GERD)? Gastroenterology 2008; 134 (Suppl 1):321-2.
- Dabholkar A.H., et al. The 12-month safety profile of dexlansoprazole, a proton pump inhibitor with a dual delayed release formulation, in patients with gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:366-77.
- Chang P., Friedenberg F. Obesity and GERD. Gastroenterol Clin 2014; 43:161-73.

15. *Chey W.D., Inadomi J.M., Booher A.M., Sharma V.K., Fendrick A.M., Howden C.W.* Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1237-42.
16. *Chey W.D., Mody R.R., Wu E.Q., Chen L., Kothari S., Persson B., Beaulieu N., Lu M.* Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(8):1869-78.
17. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(39):6529-35.
18. *Dean B.B., Gano A.D. Jr., Knight K., et al.* Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:656-64.
19. *Delhotal-Landes B., Cournot A., Vermerie N., Dellatolas F., Benoit M., Flouvat B.* The effect of food and antacids on lansoprazole absorption and disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 3:315-20.
20. *Dellon E., Shaheen N.* Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: The changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010; 139:7-13.
21. *DeVault K.R., Castell D.O.* Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
22. *Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P.* Medical treatments for the maintenance therapy of reflux esophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003245.
23. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63(6):871-80.
24. *Fass R., Chey W.D., Zakko S.F., Andhivarothai N., Palmer R.N., Perez M.C., Atkinson S.N.* Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:1261-72.
25. *Fass R., Ofman J.J.* Gastroesophageal reflux disease – should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1901-9.
26. *Fass R., Tougas G.* Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51:885-92.
27. *Fornari F., Blondeau K., Mertens V., Tack J., Sifrim D.* Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:148-59.
28. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1473-7.
29. *Katz P., Gerson L., Vela M.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-28.
30. *Keski-Rahkonen A., Kaprio J., Rissanen A., Virkkunen M., Rose R.J.* Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:842-53.
31. *Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S.* Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4:213-20.
32. *Lagergren J., Bergström R., Lindgren A.* Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
33. *Lee R.D., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N.* Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:824-33.
34. *Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C., Larsen L., O'Neil J., Atkinson S.N.* Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:742-54.
35. *Metz D.C., Vakily M., Dixit T., Mulford D.* Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:928-37.
36. Nexium (esomeprazole magnesium). Full prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2010.
37. *Persson K.* When do ulcer patients take their acid inhibiting medication? *Hassle Information* 1993; 7:19-23.
38. *Peura D.A., Pilmer B., Hunt B., Mody R., Perez M.C.* The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(8):810-8.
39. Prevacid (lansoprazole). Full prescribing information. Lake Forest, IL: TAP Pharmaceutical Products, Inc., 2008.
40. Prilosec (omeprazole). Full prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2008.
41. *Sachs G., Shin J.M., Briving C., Wallmark B., Hersey S.* The pharmacology of the gastric acid pump: the H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:277-305.
42. *Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C., Pilmer B.L., Lee M., Atkinson S.N., Peura D.* Clinical trials: healing of erosive esophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:731-41.
43. *Sostek M.B., Chen Y., Andersson T.* Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:386-90.
44. *Vaz-da-Silva M., Loureiro A.I., Nunes T.* Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions. *Clin Drug Invest* 2005; 25:391-9.
45. *Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K., Wong G.L., Sung J.J., Chan F.K.* Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(2):155-60.

# Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника

В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, А. А. Шептулин, О. С. Шифрин, Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И. М. Сеченова» Минздрава России

## Comparative assessment of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* efficacy at diarrheal variant of irritable bowel syndrome

V. T. Ivashkin, O. M. Drapkina, A. A. Sheptulin, O. S. Shifrin, Ye. A. Poluektova, S. Yu. Kuchumova

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 of the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить влияние пробиотиков на выраженность клинических симптомов, наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и уровень качества жизни у пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника (СРК-Д).

**Материал и методы.** У 47 пациентов с диагнозом СРК-Д, подтвержденным соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по результатам выполненного обследования проведен сравнительный анализ влияния пробиотиков и плацебо на динамику основных клинических симптомов, состояние кишечной

**Aim of investigation.** To estimate effect of probiotics on severity of clinical symptoms, presence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) and quality of life at diarrheal variant of irritable bowel syndrome (IBS-D).

**Material and methods.** In 47 patients with diagnosis of IBS-D, confirmed by conformity of symptoms to Rome-III criteria and absence of organic diseases according to carried out investigation comparative analysis of effect of probiotics and placebo on development of main clinical symptoms, state of intestinal microflora and quality of life was applied. Efficacy of probiotics containing microorganisms *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium*

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Иновационной терапии», врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
Poluektova Elena A. — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

микрофлоры и уровень качества жизни. Изучалась эффективность пробиотиков, содержащих композицию микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан-Д); дрожжи *Saccharomyces boulardii* (Энтерол). Обследованы 25 мужчин (53,2%) и 22 женщины (46,8%), средний возраст которых составил 33 (31,5; 37,8) года.

Пробиотики Флорасан-Д, Энтерол и плацебо назначали в дозе 250 мг 2 раза в день. Степень выраженности абдоминальной боли и метеоризма оценивали при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), консистенцию стула — с применением Бристольской шкалы формы кала, частоту стула — путем подсчета количества дефекаций в течение каждой недели лечения. Кроме того, исследовали наличие СИБР при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой, определяли уровень качества жизни по опроснику *The Short Form-36* (SF-36) до начала терапии и после ее окончания. Лечение проводилось в течение 28 дней.

**Результаты.** В группе пациентов, принимавших Флорасан-Д и Энтерол, в отличие от группы плацебо отмечалась положительная динамика в отношении выраженности основных клинических симптомов заболевания, наблюдалось повышение уровня качества жизни. Кроме того, на фоне приема препарата Флорасан-Д у всех больных удалось устранить СИБР по данным водородного дыхательного теста с лактулозой.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, кишечный микробиом, синдром избыточного бактериального роста, пробиотики, Флорасан-Д, Энтерол.

*infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Florasан-D); yeast *Saccharomyces boulardii* (Enterol) was studied. Overall 25 men (53,2 %) and 22 women (46,8 %) with mean age 33 year (31,5; 37,8) were investigated.

Probiotics Florasan-D, Enterol and placebo were prescribed in a doze of 250 mg bid. Intensity of abdominal pain and meteorism was estimated by *visual analog scale* (VAS), consistency of stool — by Bristol stool form scale, defecation rate — by calculation of number of bowel movements during every week of treatment. Besides that presence of BOS was investigated by hydrogen breath test with lactulose, quality of a life was determined using The Short Form-36 (SF-36) questionnaire prior to treatment onset and its termination. Treatment lasted for 28 days.

**Results.** In group of the patients who received Florasan-D and Enterol, in contrast to as placebo group improvement in relation to severity of main clinical symptoms was marked, quality of a life score increased. Besides that, according to hydrogen breath test with lactulose results on a background of Florasan-D it was possible to eliminate BOS in all patients.

**Key words:** irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, bacterial overgrowth syndrome, probiotics, Florasan-D, Enterol.

В публикациях последних лет приводятся данные относительно изменений количественного и качественного состава микрофлоры у больных с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК) [24, 28, 33, 34, 38].

Изменение кишечного микробиома считается одним из ключевых факторов, который в сочетании с нарушением проницаемости кишечной стенки может приводить к появлению и персистенции симптомов у таких больных [9, 25, 38]. Поэтому совершенствование методов диагностики кишечного микробиома, включение пробиотиков в схему лечения пациентов, страдающих СРК, представляется обоснованным.

Согласно результатам одного из последних мета-анализов (Ford А, 2014), включившего 34 исследования с участием больных с СРК ( $n=3452$ ), на фоне приема пробиотиков независимо от клинического варианта течения заболевания отмечалось уменьшение выраженности боли в животе и метеоризма [17].

На основании мета-анализа 14 исследований [22] оказалось, что наиболее эффективными для купирования боли и метеоризма служат про-

биотики, в состав которых включены *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum*, а также смесь VSL#3 (комбинация *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*) и *Streptococcus faecium*, что подтверждается данными других исследователей [17, 21].

В целом количество публикаций, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, постоянно увеличивается, однако приводимые в них сведения остаются весьма противоречивыми. Доказательная оценка эффективности препаратов данной группы затруднена как в связи с разнообразием бактериальных композиций, так и вследствие значительных различий в количестве микробных клеток в таблетке или капсуле препарата и длительности их назначения [4].

Тем не менее, согласно мнению большинства авторов, пробиотики эффективны для уменьшения выраженности абдоминальной боли и метеоризма, а также нормализации частоты стула у больных с СРК [14, 17, 21, 22].

## Материал и методы исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» были обследованы 47 пациентов с диагнозом СРК-Д, подтвержденным соответствием жалоб больных Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по данным лабораторных и инструментальных исследований. Среди обследованных было 25 мужчин (53,2%) и 22 женщины (46,8%), средний возраст которых составил 33 (31,5; 37,8) года.

Проводился сравнительный анализ эффективности 4-недельного курса лечения пробиотиками Флорасан-Д и Энтерол, а также Флорасаном-Д и плацебо в отношении выраженности основных клинических симптомов, влияния на *синдром избыточного бактериального роста* (СИБР) и уровень качества жизни.

Обследуемые были разделены на три подгруппы по очередности поступления в клинику: 15 больных принимали пробиотик Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) 250 мг 2 раза в день, 16 пациентов – пробиотик Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) 250 мг 2 раза в день и 16 человек получали плацебо (микрористаллическая целлюлоза, лактоза и кальция стеарат) – капсулы, идентичные препарату Флорасан-Д, по 250 мг 2 раза в день.

Интенсивность абдоминальной боли и вздутия живота оценивались при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ) от 1 до 10 баллов, где 10 баллов – наибольшая выраженность симптома, 0 – его отсутствие [41]. Нарушение консистенции стула определялось в соответствии с Бристольской шкалой формы кала [26], частота стула – путем подсчета пациентами количества дефекаций в неделю. Выраженность симптомов

оценивалась до начала лечения, а также в конце каждой недели проводимой терапии.

Дважды (до лечения и после его окончания) выполнялся водородный дыхательный тест с лактулозой для подтверждения или исключения СИБР, а также тестирование пациентов с применением опросника качества жизни *The Short Form-36* (SF-36) [40].

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью *медианы* (Me) и 95% *доверительного интервала* (ДИ): Me [–95%ДИ; +95%ДИ].

Для оценки статистической достоверности различий между группами определяли следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы – метод Манна–Уитни, количественные показатели, две зависимые группы – метод Вилкоксона.

При проведении корреляционного анализа использовалась  $\tau$ -корреляция Кендалла. При этом принято, что если модуль корреляции  $|r| \leq 0,25$  – корреляция слабая;  $0,25 < |r| < 0,75$  – корреляция умеренная;  $|r| \geq 0,75$  – корреляция сильная.

Уровень достоверности был принят как достаточный при  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони, определявшаяся как  $p_{\text{критическое}} = 0,05/n$ , где  $n$  – количество сравнений одних и тех же данных.

## Результаты исследования

В табл. 1 приведена характеристика подгрупп пациентов до начала терапии. Возраст к моменту начала заболевания в подгруппе больных, получавших Энтерол, оказался достоверно выше, чем у принимавших Флорасан-Д. Достоверных

Таблица 1

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов до начала терапии

Показатель	Больные, получавшие			p	
	Флорасан-Д, n=16	Энтерол, n=15	плацебо, n=16	Ф-Э	Ф-П
Возраст (годы)	27,0 [25,3; 32,5]	33,5 [31,1; 42,4]	32,5 [28,3; 40,5]	0,027	0,396
Возраст к моменту начала заболевания	20,0 [16,9; 25,4]	27,0 [24,4; 34,7]	29,5 [23,8; 31,3]	0,011*	0,147
Длительность анамнеза	7,5 [5,1; 10,1]	5,0 [3,1; 13,5]	4,5 [3,0; 10,8]	0,506	0,356
Боль (ВАШ)	4,0 [3,0; 5,8]	4,0 [2,5; 5,3]	3,5 [2,5; 5,0]	0,624	0,418
Консистенция стула (Бристольская шкала)	6,0 [5,1; 6,0]	6,0 [5,7; 6,1]	5,0 [4,5; 5,4]	0,183	0,060
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	14,0 [11,8; 19,6]	20,5 [15,4; 26,1]	14,0 [13,5; 20,9]	0,097	0,925
Метеоризм (ВАШ)	7,0 [4,6; 8,0]	5,0 [3,5; 7,2]	3,0 [2,7; 5,3]	0,314	0,057

\*Статистически достоверно ( $p < 0,025$ ). Ф – Флорасан-Д, Э – Энтерол, П – плацебо.

Таблица 2

Корреляции основных клинических симптомов (4-я неделя терапии) с возрастом пациентов к моменту начала заболевания

Показатель	Возраст пациента к моменту начала заболевания	
	$\tau$ Кендалла	$p$
Абдоминальная боль	-0,29	0,155
Консистенция стула	-0,22	0,295
Частота стула	-0,26	0,201
Метеоризм	-0,51	0,009

различий в клинической картине заболевания между подгруппами, получавшими Флорасан-Д и Энтерол, не найдено.

В связи с выявленными достоверными различиями в возрасте пациентов к моменту начала заболевания между подгруппами больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, был проведен корреляционный анализ данного показателя с динамикой клинических симптомов к окончанию 4-й недели терапии с целью оценки его возможного влияния на эффективность изучаемых препаратов.

Возраст пациентов к началу заболевания не оказывал достоверного влияния на интенсивность

абдоминальной боли, консистенцию и частоту стула, что указывало на возможность сравнения эффективности препаратов в указанных подгруппах в отношении их влияния на перечисленные симптомы (табл. 2).

Выявлена достоверная обратная корреляция между возрастом больных к началу заболевания с интенсивностью метеоризма (4-я неделя терапии), что не позволило провести сравнение влияния препаратов на выраженность данного симптома.

### Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Энтерол

#### Динамика выраженности клинических симптомов на фоне приема препаратов Флорасан-Д и Энтерол

В табл. 3 приводится сравнение динамики клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, на протяжении каждой из 4 недель терапии.

Энтерол достоверно эффективнее Флорасана-Д купировал боль в животе на 2, 3 и 4-й неделях лечения. Не было выявлено достоверных различий между изучаемыми препаратами в отношении влияния на такие симптомы, как консистенция и частота стула.

Таблица 3

Динамика выраженности основных клинических симптомов (в баллах) у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Энтерол	$p$
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,0; 5,8]	4,0 [2,5; 5,3]	0,624
	1-я	3,0 [2,3; 5,3]	2,0 [0,6; 3,6]	0,043
	2-я	3,0 [1,8; 4,5]	0,0 [0,0; 2,7]	0,018*
	3-я	3,0 [1,6; 4,4]	0,0 [0,0; 2,0]	0,011*
	4-я	3,0 [1,4; 3,8]	0,0 [0,0; 1,8]	0,008*
Консистенция стула	0	6,0 [5,1; 6,0]	6,0 [5,7; 6,1]	0,183
	1-я	5,0 [4,2; 5,5]	5,0 [3,9; 5,4]	0,489
	2-я	5,0 [3,9; 5,2]	4,0 [3,6; 4,9]	0,356
	3-я	4,0 [3,9; 4,9]	4,0 [3,5; 4,7]	0,663
	4-я	4,0 [3,3; 4,7]	4,0 [3,2; 4,6]	0,939
Частота стула	0	14,0 [11,8; 19,6]	20,5 [15,4; 26,1]	0,097
	1-я	12,0 [10,1; 16,1]	10,5 [8,6; 17,6]	0,590
	2-я	10,0 [9,1; 14,5]	8,5 [7,2; 14,3]	0,330
	3-я	12,0 [8,6; 13,7]	7,0 [6,7; 11,8]	0,151
	4-я	8,0 [8,0; 13,1]	7,0 [5,9; 11,7]	0,106
Метеоризм	0	7,0 [4,6; 8,0]	5,0 [3,5; 7,2]	0,314
	1-я	6,0 [3,7; 7,7]	2,5 [0,8; 4,2]	
	2-я	6,0 [3,2; 7,1]	1,5 [0,5; 3,5]	
	3-я	6,0 [3,2; 6,5]	1,0 [0,4; 3,1]	
	4-я	4,0 [2,9; 6,2]	0,5 [0,3; 2,7]	

Примечание. То же, что в табл. 1.

Таблица 4

Различия (p) в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из двух подгрупп пациентов и между подгруппами

Показатель	Флорасан-Д	Энтерол	Флорасан-Д/Энтерол
Боль (ВАШ)	0,013*	0,001*	0,043
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,004*	0,001*	0,293
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,008*	0,001*	0,009*
Метеоризм (ВАШ)	0,023*	0,003*	

\*Внутригрупповые сравнения ( $p_{\text{критич.}}=0,05$ ), межгрупповые сравнения ( $p_{\text{критич.}}=0,025$ ).

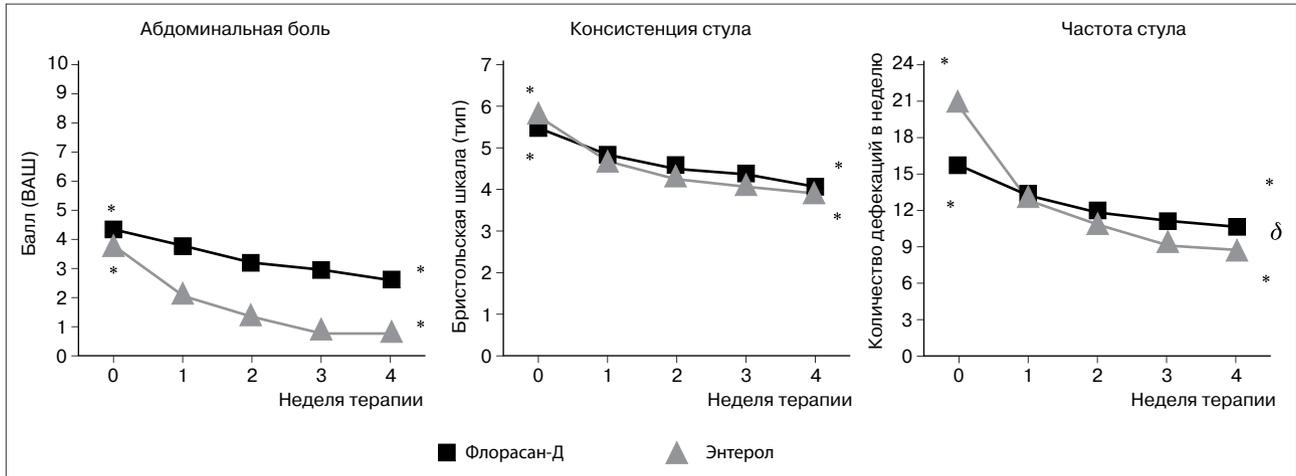


Рис. 1. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол  
\* Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) внутри каждой подгруппы;  
δ Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) между подгруппами

Сравнение подгрупп между собой по динамике выраженности метеоризма не проводилось в связи с тем, что исходные показатели возраста к моменту начала заболевания влияли на интенсивность метеоризма в процессе лечения (см. табл. 2).

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из подгрупп пациентов и сравнение выявленных различий между подгруппами представлены в табл. 4.

Флорасан-Д и Энтерол эффективны в отношении купирования абдоминальной боли: оба препарата способствовали ее достоверному уменьшению (по ВАШ) к моменту окончания терапии ( $p=0,013$  и  $p=0,001$ ). Достоверных различий между подгруппами к окончанию лечения не отмечалось.

К концу терапии выявлено достоверное улучшение консистенции стула (по Бристольской шкале) у пациентов обеих подгрупп ( $p=0,004$  и  $p=0,001$ ). Достоверных различий между подгруппами на 0 и 4-й неделях лечения также не было.

Флорасан-Д и Энтерол способствовали нормализации частоты стула к концу 4-й недели терапии ( $p=0,008$  и  $p=0,001$ ). Различия между подгруппами в отношении выраженности данного симптома между 0 и 4-й неделями лечения достоверны ( $p=0,009$ ): на фоне приема Энтерола к окончанию

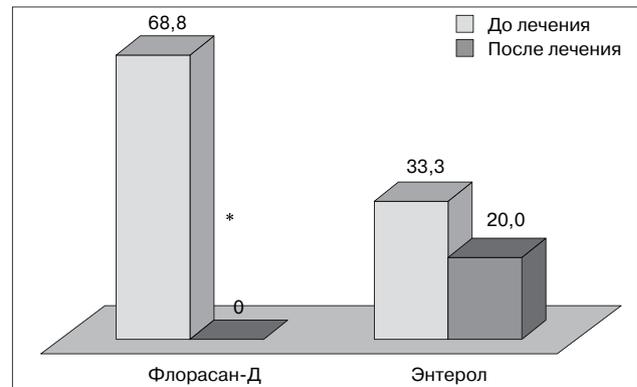


Рис. 2. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и Энтерол, %  
\* Достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д

терапии удалось добиться урежения частоты стула до 1 раза в сутки.

К окончанию лечения интенсивность метеоризма достоверно уменьшилась по сравнению с началом терапии в обеих подгруппах пациентов ( $p=0,023$  и  $p=0,003$ ), однако сравнение между подгруппами не проводилось (см. табл. 2).

Динамика выраженности клинических симптомов в изучавшихся подгруппах и различия между подгруппами представлены также на рис. 1.

### Динамика СИБР на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Энтерол

На фоне проведенного лечения, помимо уменьшения выраженности клинических симптомов, отмечалось также снижение частоты СИБР, определявшегося при помощи водородного дыхательного теста (рис. 2). До начала терапии СИБР был выявлен у 11 из 16 пациентов (68,8%), получавших Флорасан-Д. После завершения курса лечения ни у одного из обследованных больных СИБР повторно не определялся ( $p=0,002$ ).

До начала лечения СИБР был диагностирован у 5 из 15 пациентов (33,3%) в подгруппе получавших Энтерол. После окончания лечения у 3 (20%) больных, несмотря на клинический эффект проводимой терапии, СИБР сохранялся.

### Динамика показателей качества жизни (опросник SF-36) на фоне применения препаратов Флорасан-Д и Энтерол

Уровень качества жизни пациентов, получавших Флорасан-Д, стал более высоким (рис. 3.) Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности ( $p=0,013$ ) и общее здоровье ( $p=0,024$ ).

Уровень качества жизни пациентов на фоне лечения препаратом Энтерол также стал более высоким. Достоверное улучшение было достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности

( $p=0,009$ ), жизнеспособность ( $p=0,027$ ) и общее здоровье ( $p=0,043$ ).

### Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо

#### Динамика выраженности клинических симптомов на фоне приема препарата Флорасан-Д и плацебо

Наиболее выраженная положительная динамика в купировании основных клинических симптомов заболевания отмечалась в подгруппе больных, получавших Флорасан-Д (в частности, в изменении частоты и консистенции стула), однако достоверные различия между подгруппами пациентов были выявлены только в отношении таких симптомов, как уменьшение интенсивности метеоризма к окончанию первой недели лечения (табл. 5). В подгруппе больных, которым назначалось плацебо, к завершению терапии отмечалось ухудшение консистенции стула.

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) внутри каждой подгруппы и между подгруппами пациентов представлены в табл. 6.

Флорасан-Д и плацебо эффективны в отношении уменьшения интенсивности абдоминальной боли по ВАШ к моменту окончания терапии ( $p=0,013$  и  $p=0,028$ ), статистически значимых различий между подгруппами больных к завершению лечения выявить не удалось.

К окончанию лечения у пациентов, получавших Флорасан-Д, в отличие от больных, принимавших плацебо, происходила нормализация

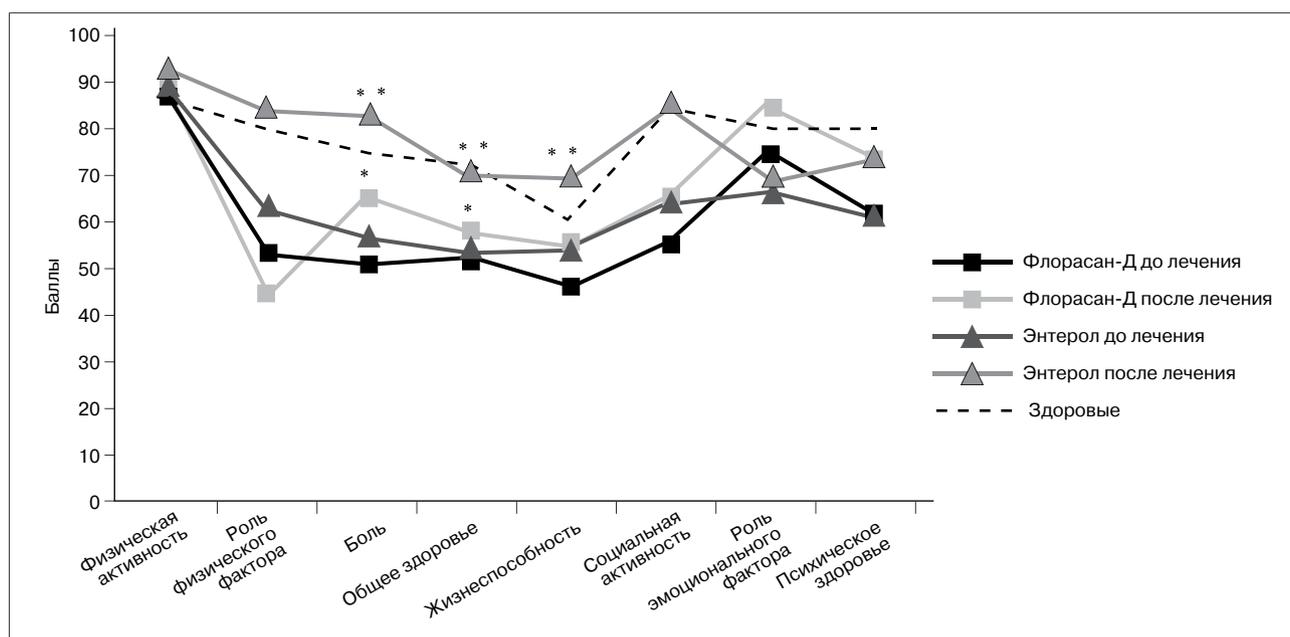


Рис. 3. Сравнение показателей качества жизни у здоровых лиц и у больных с СРК-Д до и после лечения препаратами Флорасан-Д и Энтерол

\* Достоверные различия до и после лечения препаратом Флорасан-Д;

\*\* Достоверные различия до и после лечения препаратом Энтерол

Таблица 5

Динамика выраженности основных клинических симптомов (в баллах) в подгруппах больных с СРК-Д, получавших Флорасан-Д и плацебо

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Плацебо	p
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,0; 5,8]	3,5 [2,5; 5,0]	0,418
	1-я	3,0 [2,3; 5,3]	3,0 [1,7; 4,3]	0,430
	2-я	3,0 [1,8; 4,5]	3,0 [1,6; 3,9]	0,759
	3-я	3,0 [1,6; 4,4]	2,0 [1,5; 3,7]	0,645
	4-я	3,0 [1,4; 3,8]	2,5 [1,6; 4,0]	0,878
Консистенция стула	0	6,0 [5,1; 6,0]	5,0 [4,5; 5,4]	0,060
	1-я	5,0 [4,2; 5,5]	5,0 [4,2; 5,3]	0,809
	2-я	5,0 [3,9; 5,2]	5,0 [3,8; 4,9]	0,759
	3-я	4,0 [3,9; 4,9]	4,0 [3,5; 4,5]	0,456
	4-я	4,0 [3,3; 4,7]	4,5 [3,7; 4,8]	0,539
Частота стула	0	14,0 [11,8; 19,6]	14,0 [13,5; 20,9]	0,925
	1-я	12,0 [10,1; 16,1]	14,0 [12,1; 21,9]	0,273
	2-я	10,0 [9,1; 14,5]	14,0 [11,2; 20,8]	0,219
	3-я	12,0 [8,6; 13,7]	14,0 [10,6; 17,4]	0,203
	4-я	8,0 [8,0; 13,1]	14,0 [11,1; 17,3]	0,049
Метеоризм	0	7,0 [4,6; 8,0]	3,0 [2,7; 5,3]	0,057
	1-я	6,0 [3,7; 7,7]	2,5 [1,9; 4,2]	0,024*
	2-я	6,0 [3,2; 7,1]	3,0 [1,8; 4,0]	0,062
	3-я	6,0 [3,2; 6,5]	3,0 [1,7; 3,9]	0,041
	4-я	4,0 [2,9; 6,2]	2,5 [1,7; 4,2]	0,120

\* Статистически достоверно ( $p < 0,025$ )

Таблица 6

Различия (p) в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из 2 подгрупп пациентов и между подгруппами

Показатель	Флорасан-Д	Плацебо	Флорасан-Д/Плацебо
Боль (ВАШ)	0,013*	0,028*	0,369
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,004*	0,182	0,022*
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,008*	0,114	0,024*
Метеоризм (ВАШ)	0,023*	0,077	0,346

\* Внутригрупповые сравнения ( $p_{критич.} = 0,05$ ), межгрупповые сравнения ( $p_{критич.} = 0,025$ )

ция консистенции стула по Бристольской шкале ( $p = 0,004$ ). Различия между подгруппами оказались достоверными ( $p = 0,022$ ).

Частота стула улучшилась к концу 4-й недели терапии только на фоне приема Флорасана-Д ( $p = 0,008$ ). Положительной динамики в отношении нормализации частоты стула у больных, получавших плацебо, не отмечалось. Различия между подгруппами достоверны ( $p = 0,024$ ).

К 4-й неделе лечения интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом лечения в подгруппе пациентов, принимавших Флорасан-Д ( $p = 0,023$ ) в отличие от подгруппы больных, которым назначалось пла-

цебо ( $p = 0,077$ ). Однако статистически значимых различий между подгруппами не найдено.

Динамика интенсивности клинических симптомов представлена на рис. 4.

#### **Динамика СИБР на фоне применения препарата Флорасан-Д и плацебо**

До начала лечения СИБР был выявлен у 11 из 16 больных (68,8%), принимавших Флорасан-Д (рис. 5). После окончания 4-недельного курса терапии СИБР повторно не определялся ни у одного пациента ( $p = 0,002$ ).

В подгруппе больных, получавших плацебо, после завершения лечения СИБР сохранялся

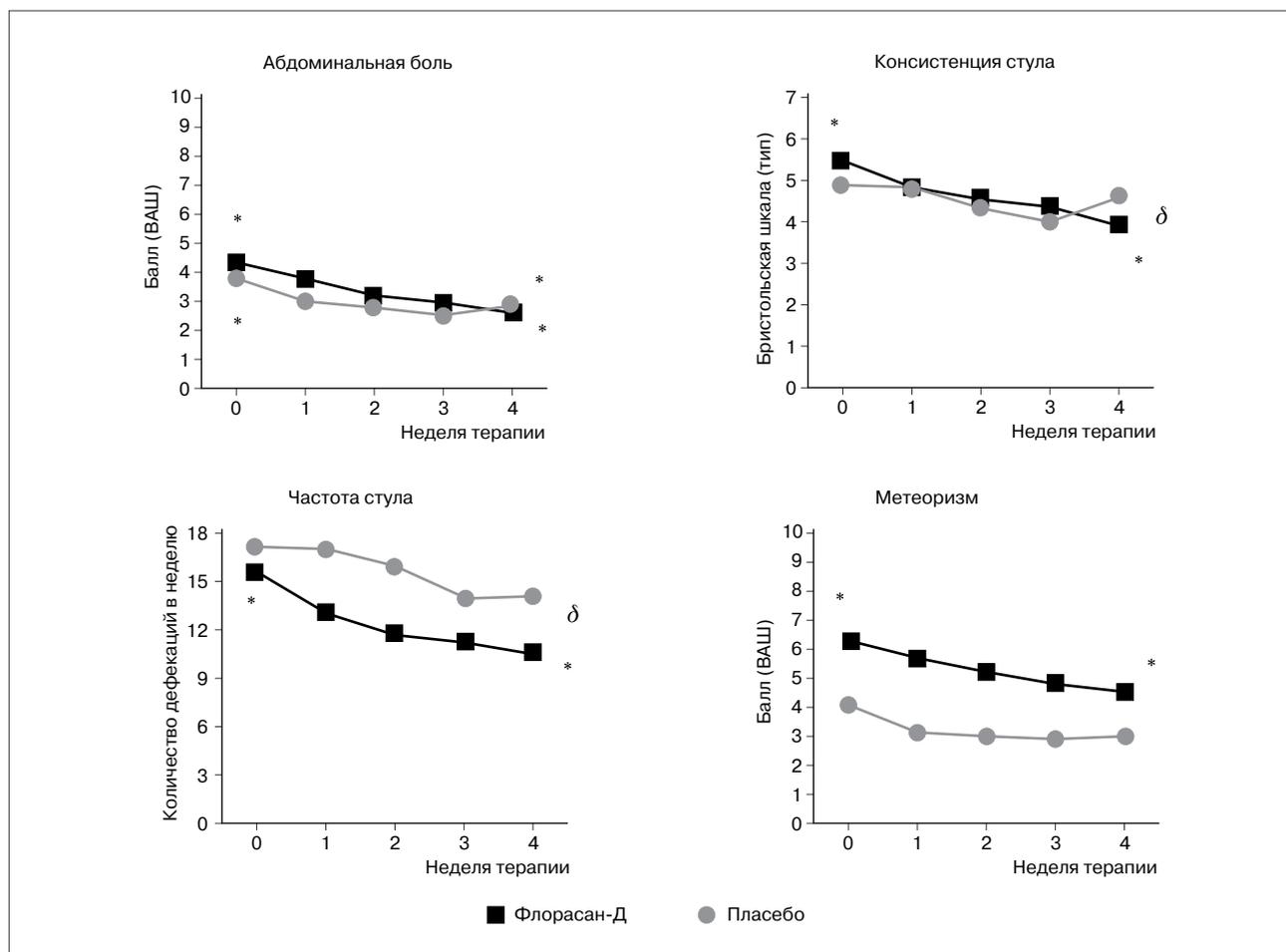


Рис. 4. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо  
 \* Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) внутри каждой подгруппы;  
 δ Достоверные различия в выраженности симптома (0 и 4-я недели) между подгруппами

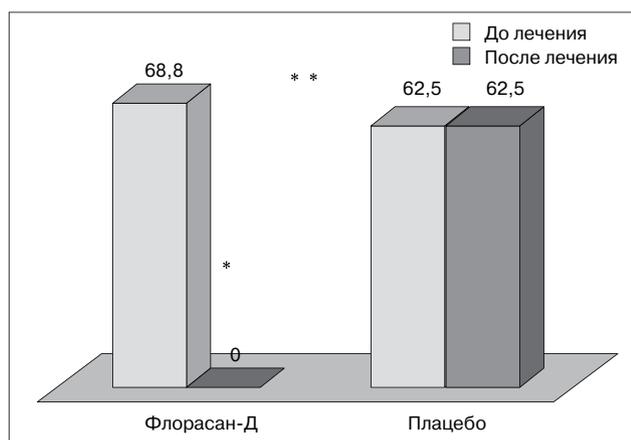


Рис. 5. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо, %  
 \* Достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д;  
 \*\* Достоверные различия между подгруппами

у всех пациентов, у которых он был выявлен до назначения препарата (62,5%). Различия между подгруппами достоверны ( $p=0,001$ ).

#### Динамика показателей качества жизни (по опроснику SF-36) на фоне терапии препаратом Флорасан-Д и плацебо

У пациентов обеих подгрупп (рис. 6) достоверное улучшение качества жизни было достигнуто по такому показателю, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности ( $p=0,013$  и  $p=0,008$ ). Кроме того, в подгруппе больных, принимавших Флорасан-Д, достоверно улучшилось состояние общего здоровья ( $p=0,024$ ), у пациентов, получавших плацебо, — психическое здоровье ( $p=0,046$ ).

Таким образом, оценивая результаты проведенного лечения, можно сделать вывод о том, что оба пробиотика (Флорасан-Д, Энтерол) эффективны в качестве монотерапии при диарейном варианте СРК, так как уменьшают выраженность основных клинических симптомов заболевания. При этом Энтерол по сравнению с Флорасаном-Д более эффективен для купирования абдоминальной боли. Однако при назначении Флорасана-Д уменьшение клинических проявлений заболевания

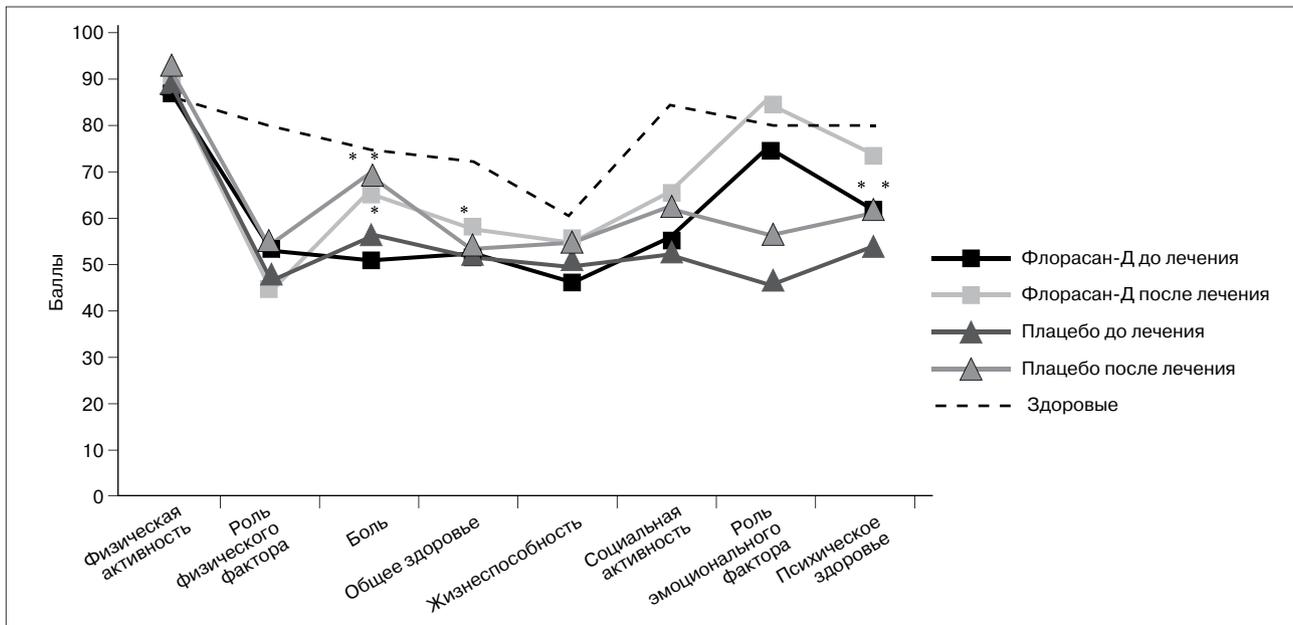


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни у здоровых и больных с СРК-Д до и после лечения Флорасаном-Д и плацебо

\* Достоверные различия до и после лечения Флорасаном-Д;

\*\* Достоверные различия до и после лечения плацебо

и улучшение показателей качества жизни происходят параллельно с нормализацией кишечной микрофлоры (по данным водородного дыхательного теста).

Стоит отметить большую эффективность Флорасана-Д по сравнению с плацебо в отношении нормализации частоты и консистенции стула, а также нормализации кишечной микрофлоры.

### Обсуждение результатов исследования

Существуют два основных механизма взаимодействия макроорганизма с бактериальными клетками, обеспечивающих стабильность компонентов нормального микробиоценоза или колонизационную резистентность: 1) генетически детерминированная невосприимчивость (резистентность), обусловленная неспецифическими факторами защиты, и 2) восприимчивость — способность реагировать на внедрение патогенных и условно-патогенных микробов, зависящая от состояния иннатного и адаптивного иммунитета [2].

Генетически детерминированная резистентность обеспечивается факторами, предотвращающими проникновение микробных клеток из просвета кишки под эпителиальный слой.

Роль первого защитного барьера выполняет выстилающая кишечные эпителиоциты слизь, в которой находятся представители нормальной микрофлоры, ограничивающие доступ патогенов к питательным веществам. В слизистой оболочке кишечника содержатся также плазматические

клетки, вырабатывающие иммуноглобулины различных классов (IgA, IgM, IgG), соотношение выработки которых равно соответственно 20:3:1 [8]. Секреторный IgA служит мощным фактором защиты, обеспечивая нейтрализацию возбудителей.

Второй защитный барьер обеспечивается герметичностью кишечного эпителия, выполняющего роль барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма благодаря наличию плотных клеточных контактов между эпителиоцитами, образованных путем точечного соединения мембран соседних клеток за счет трансмембранных белков [18, 39].

По данным, приводящимся в зарубежных и отечественных публикациях, у пациентов, страдающих СРК, отмечается уменьшение концентрации IgA в слизистой оболочке кишечника [5, 11], а также снижение экспрессии отдельных белков плотных клеточных контактов [6, 13, 15].

Восприимчивость макроорганизма к бактериальным клеткам зависит от величины экспрессии сигнальных рецепторов. В последние годы накапливается все больше данных о нарушении у больных с СРК экспрессии сигнальных рецепторов, к которым относятся TLR (toll-like receptors) и NLR (NOD-like receptors), локализованные соответственно на цитоплазматической мембране и в цитоплазме клеток иннатной иммунной системы и энтероцитов [4]. Наиболее часто у пациентов с СРК-Д обнаруживается повышение экспрессии TLR-2 и TLR-4 [12, 16, 32].

Нарушение вышеназванных механизмов проявляется нарушением колонизационной резистент-

ности и соответственно изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Дополнительными факторами, усугубляющими изменение микробиоценоза кишки при СРК, служит нарушение адекватной перистальтики тонкой кишки [23, 35] и, по мнению ряда авторов, дисфункция илеоцекального клапана [3].

По данным литературы, частота выявления СИБР у пациентов, страдающих СРК (преимущественно с диарейным вариантом), варьирует от 9 до 84%, в группе контроля — от 1 до 40% [19, 22, 27, 30, 34, 38].

Качественные и количественные изменения микробиома при СРК заключаются в снижении количества представителей нормальной кишечной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, служащих основными продуцентами *короткоцепочечных желчных кислот* (КЖК) — уксусной, пропионовой, масляной [24, 28, 37]. КЖК обеспечивают трофическую и энергетическую функции, дифференцировку и регенерацию эпителия, регулируют перистальтику кишечника, водно-электролитный баланс, благодаря созданию кислой среды в просвете кишки обеспечивают антимикробное действие.

Снижение концентрации КЖК приводит к нарушению вышеперечисленных функций, что создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающей способностью к адгезии и инвазии, а также способствующей созданию повышенного давления в просвете толстой кишки вследствие избыточного скопления газов (сероводорода, углекислого газа, метана) — продуктов расщепления недостаточно гидролизированных нутриентов, что в сочетании с недостаточностью илеоцекального клапана может приводить к формированию СИБР.

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры благодаря факторам адгезии проникают в лимфоидные фолликулы, запуская каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. В результате длительно протекающего воспаления формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям, что, в свою очередь, приводит к формированию центральной сенситизации и, опосредованно, нарушению моторики кишки [4, 6].

Таким образом, нарушение у пациентов с СРК кишечного микробиома, в том числе снижение количества сахаролитической микрофлоры, способствует поддержанию активного воспаления в кишечной стенке [20], изменению моторики [36] и висцеральной чувствительности [42], приводя к формированию симптомов заболевания, в связи

с чем вполне аргументированной является попытка предотвратить изменения состава кишечной микрофлоры и/или восстановить нарушенный баланс микроорганизмов.

Обоснованием назначения пробиотиков служит необходимость поддержания стабильности качественного и количественного состава микробиоценоза кишки при невозможности обеспечения макроорганизмом колонизационной резистентности.

Исследования, в которых изучались механизмы действия пробиотиков, свидетельствуют о их влиянии на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры, снижении рН в просвете кишечника, поддержании барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, модулировании местного и системного иммунного ответа, что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами [25, 29, 31].

На фоне успешной терапии пробиотическими препаратами уровень КЖК в образцах кала, исследованный методом газожидкостной хроматографии, возвращается к нормальным значениям, что свидетельствует в пользу нормализации состава кишечной микрофлоры и естественной деконтаминации условно-патогенных микроорганизмов [1, 10].

Положительным моментом назначения пробиотиков служит возможность восстановления нормальной популяции микробиоты кишечника и его эпителиально-иммунного гомеостаза без развития существенных побочных эффектов [25].

В нашем исследовании изучалась эффективность и безопасность двух пробиотических препаратов. В состав Флорасана-Д входят представители нормальной кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Энтерол представляет собой непатогенные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*.

Оба пробиотика достоверно уменьшали выраженность основных клинических симптомов у больных с СРК-Д. При этом, помимо уменьшения клинических проявлений заболевания, у всех пациентов, принимавших Флорасан-Д, отмечалось устранение СИБР (по данным водородного дыхательного теста), после окончания терапии Энтеролом у 20% пациентов, несмотря на эффективность проводимого лечения, СИБР сохранился.

Нормализация кишечного микробиома в случае применения Флорасана-Д связана с наличием в его составе 4 наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры, которые в борьбе за питательные вещества составляют конкуренцию патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, препятствуют их росту благодаря выработке бактериоцинов, лизоцима

и созданию кислой среды в просвете кишки, продуцируют КЖК, способствующие увеличению скорости регенерации слизистой оболочки и синтезу секреторного IgA.

Таким образом, на фоне лечения Флорасаном-Д удается добиться восстановления колонизационной резистентности, что позволяет прервать цепочку патологических импульсов со стороны центральной нервной системы и приводит в итоге к уменьшению симптомов заболевания.

Ограниченная эффективность Энтерола в отношении устранения СИБР может быть обусловлена недостаточным восстановлением кишечного микробиоценоза и колонизационной резистентности вследствие более низкой возможности синтеза *Saccharomyces boulardii* защитных белков, ферментов и КЖК, необходимых для восстановления кишечного микробиома.

#### Список литературы

1. Ардатская М.Ф. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
1. *Ardatskaya M.F.* Clinical value of short-chain fatty acids at pathology of gastro-intestinal tract: PhD degree thesis. M., 2003.
2. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. М.: Медицина, 1999.
2. *Vorob'yev A.A.* Microbiology and immunology. M.: Medicine, 1999.
3. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, Энтерогермина. Новости медицины и фармации 2009; 17(291).
3. *Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V.* Irritable bowel syndrome, dysbiosis, Enterogermina. *Novosti meditsiny i farmatsii* 2009; 17(291).
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
4. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional disorders of gastro-intestinal tract. M.: MEDpress-inform, 2013.
5. Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(6):11-6.
5. *Ivashkin V.T., Denisov N.L.* Local immunity and microbiome at bowel diseases. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(6):11-6.
6. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
6. *Kurbatova A.A.* Pathogenic and clinical value of cytokine and claudins system at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2013.
7. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5):17-27.
7. *Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Physiological role of intestinal microflora. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(5):17-27.
8. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. Лечащий врач 2009; 9:66-9.
8. *Kopanev Yu.A.* Interrelation of function of local

## Выводы

1. У больных с СРК прослеживается взаимосвязь клинических симптомов с изменением состава кишечной микрофлоры, что делает целесообразным назначение таким пациентам пробиотиков.

2. Предпочтение следует отдавать пробиотикам, которые наряду с уменьшением выраженности клинических симптомов и повышением уровня качества жизни способствуют восстановлению колонизационной резистентности (Флорасан-Д).

3. Продолжение исследований эффективности применения пробиотиков при лечении СРК позволит оптимизировать выбор препаратов, назначаемую дозировку и продолжительность терапии.

immunity and microbiome of intestine, potential dysbacteriosis immune correction. *Lechaschy vrach* 2009; 9:66-9.

9. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):89-97.
9. *Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Pathogenic role of intestinal microflora changes at irritable bowel syndrome and potential of their treatment. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(3):89-97.
10. Рассохина О.А. Влияние серотонина на психологический статус у больных с синдромом раздраженной кишки. Гастроэнтерология 2010; 313:25-7.
10. *Rassokhina O.A.* Effect of serotonin on psychological status at irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010; 313:25-7.
11. Сливаковский Ю.М., Шульгина Е.Н., Эйберман А.С., Герасименко Ю.К., Скупова О.В. Синдром раздраженного кишечника у детей в свете «Римских критериев III» и роль иммуномодулирующей терапии в коррекции основных проявлений болезни. Рус мед журн 2010; 18(4):20.
11. *Spivakovskiy Yu.M., Shulgina E.N., Eyberman A.S., Gerasimenko Yu.K., Skupova O.V.* Irritable bowel syndrome at children in the view of «Rome-III criteria» and role of immunomodulating therapy in correction of main manifestations of disease. *Rus med zhurn* 2010; 18(4):20.
12. Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N., et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One* 2012; 7:427-77.
13. *Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., et al.* The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:2165-73.
14. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Reviewarticle: probiotics for the treatment of irritablebowelsyndrome-focus on lacticacidbacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:403-13.
15. *Clarke G., McKernan D.P., et al.* A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. *Front Pharmacol* 2012; 3:90.

16. *Dlugosz A., Lindberg G.* The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is as up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59:A31.
17. *Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:2-26.
18. *Furuse M., Hirase T., Itoh M., et al.* Occludin: a novel integral membrane protein at tight junctions. *J Cell Biol* 1993; 123:1777-88.
19. *Ghoshal U.C., Kumar S., Mehrotra M., Lakshmi C., Misra A.* Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16:40-6.
20. *Greer J.B., O'Keefe S.J.* Microbial induction of immunity, inflammation and cancer. *Front Physiol* 2011; 1:168.
21. *Hosseini A., Nikfar S., Abdollahi M.* Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:1323-34.
22. *Hoveyda N., et al.* A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
23. *Kellow J.E., Eckersley G.M., Jones M.* Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1992; 37:168-74.
24. *Kerckhoffs A.P., Samsom M., van der Rest M.E., et al.* Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2887-92.
25. *Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., Pakanati K.C.* Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:81-94.
26. *Lewis S.J., Heaton K.W.* Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(9):920-24.
27. *Majewski M., McCallum R.W.* Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 2007; 52:139-42.
28. *Malinen E., Rinttilä T., Kajander K., et al.* Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:373-82.
29. *Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C.* Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300-10.
30. *Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A., et al.* Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1391-5.
31. *Ohland C., MacNaughton K.* Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:807-19.
32. *Ohman L., Lindmark A.C., Isaksson S., et al.* Increased TLR2 expression on blood monocytes in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(4):398-405.
33. *Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N., et al.* Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:31-9.
34. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:412-9.
35. *Quigley E.M.* Intestinal dysmotility and the irritable bowel syndrome. *Ir J Med Sci* 1994; 163:560-1.
36. *Quigley E.M.* Microfloramodulation of motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:140-7.
37. *Rajilić-Stojanović M., et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141:1792-801.
38. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2441-9.
39. *Turksen K., Troy T.C.* Barriers built on claudins. *J Cell Sci* 2004; 117:2435-47.
40. *Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B.* SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993.
41. *Weaver M.E., Lowe N.K.* A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13(4):227-36.
42. *Zhou Q., Souba W.W., Croce C.M., Verne G.N.* MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59:775-84.

# Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии

О. В. Крапивная<sup>1</sup>, С. А. Алексеенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», г. Хабаровск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

## Effect of combined therapy by pinaverium bromide and itopride hydrochloride on clinical semiology and quality of life of patients with combination of constipation variant of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia

O. V. Krapivnaya<sup>1</sup>, S. A. Alekseyenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Non-state healthcare institution «Khabarovsk-1 station railway clinical hospital» JSC «Russian Railways», Khabarovsk, the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, Khabarovsk, the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить влияние комбинированной терапии пинавериум бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов страдающих синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-З) в сочетании с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС).

**Материал и методы.** Обследовано 49 пациентов с СРК-З (Римские критерии III), у 31 из них диагностирован сопутствующий ПДС (Римские кри-

**Aim of investigation.** To estimate the effect of combined treatment by pinaverium bromide and itopride hydrochloride on clinical semiology and quality of life of patients with combination of constipation-predominant variant of irritable bowel syndrome (IBS-C) with postprandial distress syndrome (PDS).

**Material and methods.** Overall 49 patients with IBS-C (Rome criteria III) were investigated, 31 of them also had accompanying PDS (Rome criteria III). Fourteen patients with combination of IBS-C and PDS (group I)

**Крапивная Оксана Владимировна** — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД».

Контактная информация: ovkrapivnaya@gmail.com; 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49

**Krapivnaya Oksana V.** — MD, head of gastroenterological department, Non-state healthcare institution «Khabarovsk-1 station railway clinical hospital» JSC «Russian Railways». Contact information: ovkrapivnaya@gmail.com; 680022, Khabarovsk, Voronezhskaya street, 49

**Алексеенко Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет». Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

**Alekseyenko Sergey A.** — MD, PhD, professor, head of the chair of hospital course of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university». Contact information: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Murav'yev-Amursky street, 35

терии III). На протяжении 4 нед 14 больных с сочетанием СРК-3 и ПДС (группа I) получали комбинированную терапию пинавериум бромидом и итопридом гидрохлоридом. Монотерапия пинавериум бромидом в течение 4 нед проведена 17 пациентам с сочетанием СРК-3 и ПДС (группа II) и 18 больным с СРК-3 (группа III). Клиническую симптоматику и показатели качества жизни (SF-36) оценивали до начала лечения и через 4 нед после его окончания.

**Результаты.** Комбинированная терапия пинавериум бромидом и итопридом гидрохлоридом в течение 4 нед в сравнении с монотерапией пинавериум бромидом способствовала более выраженному снижению интенсивности абдоминальной боли ( $p < 0,001$ ), метеоризма ( $p < 0,001$ ), тяжести в эпигастрии ( $p < 0,001$ ), полному исчезновению тошноты и отрыжки воздухом у большего количества пациентов с сочетанием СРК-3 и ПДС. Лечение пинавериум бромидом в комбинации с итопридом гидрохлоридом характеризовалось отсутствием серьезных побочных эффектов и приводило к достоверному повышению качества жизни больных ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Применение комбинированной терапии, включающей спазмолитик пинаверия бромид и прокинетику итоприда гидрохлорид, у пациентов с СРК-3 в сочетании с ПДС достоверно повышало эффективность купирования клинических проявлений сочетанной патологии и улучшало качество жизни больных.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника с запором, постпрандиальный дистресс-синдром, пинаверия бромид, итоприда гидрохлорид.

for 4 wks received combined treatment by pinaverium bromide and itopride hydrochloride. Monotherapy by pinaverium bromide for 4 wks was carried out in 17 patients with combination of IBS-C and PDS (group II) and 18 patients with IBS-C (group III). Both symptoms and parameters of quality of life (SF-36) were estimated prior to onset of treatment and in 4 wks after its termination.

**Results.** Combined therapy by pinaverium bromide and itopride hydrochloride for 4 wks in comparison to monotherapy by pinaverium bromide promoted more prominent reduction of abdominal pain intensity ( $p < 0,001$ ), meteorism ( $p < 0,001$ ), epigastric heaviness ( $p < 0,001$ ), complete disappearance of nausea and belching in many patients with combination of IBS-C and PDS. Treatment by pinaverium bromide in combination with itopride hydrochloride was characterized by absence of serious side effects and resulted in significant improvement of quality of life ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** Application of the combined therapy including spasmolytic drug pinaverium bromide and prokinetic agent itopride hydrochloride for patients combination of IBS-C and PDS significantly increased efficacy of relief of clinical symptoms of combined disease and improved quality of life of patients.

**Key words:** constipation-predominant irritable bowel syndrome, postprandial distress syndrome, pinaverium bromide, itopride hydrochloride.

Распространенность сочетания *функциональной диспепсии* (ФД) и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) составляет по результатам эпидемиологических исследований от 11 до 27% [1]. СРК с запором (СРК-3) чаще всего сочетается с ФД (*постпрандиальным дистресс-синдромом* – ПДС) [2–4]. Сочетанная патология усложняет процесс диагностического поиска и в большей степени подходы к лечению [5]. У пациентов с ПДС патогенетически обоснованным является назначение прокинетиков [6]. По данным мета-анализа [6], итоприда гидрохлорид зарекомендовал себя как препарат с высоким профилем эффективности и безопасности у пациентов с ФД. Первой линией терапии при СРК является назначение спазмолитиков [7]. Согласно результатам мета-анализа 29 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 2333 пациентов с СРК, высокая эффективность была отмечена при использовании пинаверия бромида [8]. Эффективность и безопасность комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом у больных с сочетанием СРК и ФД изучена недостаточно.

**Целью** исследования было оценить влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом

и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием СРК-3 и ПДС.

## Материал и методы исследования

Проведено пилотное клиническое открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом у пациентов с сочетанной патологией (СРК-3 и ПДС).

Методом сплошной выборки в исследование включены 18 больных с СРК-3 (14 женщин и 4 мужчины, средний возраст  $37,0 \pm 1,2$  года) и 31 пациент с сочетанием СРК-3 и ПДС (26 женщин и 5 мужчин, средний возраст  $37,2 \pm 0,3$  года). Диагноз СРК-3 и ПДС был установлен согласно Римским критериям III [7, 9].

При включении в исследование оценивали степень тяжести симптомов СРК и ФД, качество жизни пациентов. Выраженность абдоминальной боли, метеоризма и чувства тяжести в эпигастрии изучали с помощью *визуально-аналоговой шкалы* (VAS) длиной 100 мм, при этом деление «0» соответствовало отсутствию симптомов, «100» – их максимальной выраженности. У всех включен-

## Исходные характеристики пациентов трех групп

Показатель	Группа		
	I, n=14	II, n=17	III, n=18
Женщины/мужчины	12/2	14/3	14/4
Средний возраст, годы ( $x \pm m_x$ )	37,3±0,2	37,1±0,4	37,0±1,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> ( $x \pm m_x$ )	24,5±1,0	24,3±1,6	24,7±1,2
Курение, n (%)	3 (21,4)	3 (17,6)	3 (16,7)
Продолжительность симптомов СРК, лет ( $x \pm m_x$ )	7,4±0,8	7,3±0,7	5,5±0,7
Выраженность абдоминальной боли по VAS, мм	81,0±6,0*	78,5±6,7*	60,3±5,0
Выраженность метеоризма по VAS, мм	48,4±2,3*	47,7±2,8*	38,3±3,3
Метеоризм, n (%)	13 (92,9)	15 (88,2)	14 (77,8)
Частота стула раз/неделю (р/нед)	1,5±0,3	1,6±0,1	2,3±0,7
Выраженность тяжести в эпигастрии по VAS, мм	37,9±1,9	35,3±1,7	–
Чувство раннего насыщения, n (%)	5 (35,7)	6 (35,3)	–
Отрыжка воздухом, n (%)	9 (64,3)	11 (64,7)	–
Тошнота, n (%)	9 (64,3)	10 (58,8)	–
Итоговый индекс физического здоровья по SF-36 ( $x \pm m_x$ )	37,1±0,8	37,2±0,9	38,0±1,0
Итоговый индекс психического здоровья по SF-36 ( $x \pm m_x$ )	37,0±0,9	37,1±0,8	37,8±1,1

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателями III группы.

ных в исследование больных определяли частоту метеоризма и кратность стула, а у пациентов с сопутствующим ПДС — частоту раннего насыщения, тошноты и отрыжки воздухом. Качество жизни оценивали с помощью *опросника SF-36* («SF-36, Health Status Survey»). Проведен расчет интегральных показателей психического и физического компонентов здоровья SF-36-профиля.

Все пациенты были разделены на три рандомизированные по полу и возрасту группы: основная (I) и две группы сравнения (II и III). В группу I включены 14 больных с сочетанием СРК-3 и ПДС. В этой группе на протяжении 4 нед пациенты получали комбинированную терапию пинаверия бромидом (Дицетел®, Abbott Laboratories) в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема, и итопридом гидрохлоридом (Ганатон®, Abbott Laboratories) в дозе 150 мг/сут, разделенной на три приема. Группу II составили 17 больных с СРК-3 в сочетании с ПДС, группу III — 18 пациентов с СРК-3. Обследуемые группы II и III в течение 4 нед получали монотерапию пинаверия бромидом в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема. Через 4 нед от начала лечения были изучены клиническая симптоматика и показатели качества жизни у всех включенных в исследование пациентов.

Статистическая обработка проведена в соответствии с руководством С. Гланца «Медико-биологическая статистика» (1999) с помощью пакета программ Microsoft Office 2007 (Excel) и Biostat-2000. Качественные и количественные переменные проанализированы с применением критерия Фишера и критерия Стьюдента. В слу-

чае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения ( $x \pm m_x$ ).

## Результаты исследования

Исходные демографические и анамнестические данные, клиническая симптоматика и показатели качества жизни больных трех групп приведены в таблице. Не отмечено статистически значимых различий между группами пациентов по полу, возрасту, частоте курения, индексу массы тела и частоте стула. Анамнез СРК в III группе был короче, чем в I и II группах, хотя различия не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Выраженность абдоминальной боли и метеоризма была достоверно выше в группах больных с сочетанием СРК-3 и ПДС ( $p < 0,05$ ). Выраженность и частота клинических проявлений СРК и ПДС между пациентами I и II групп достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Через 4 нед терапии (рис. 1) отмечалось достоверное уменьшение выраженности абдоминальной боли ( $p < 0,05$ ) у 12 (85,7%) пациентов I группы, 14 (82,4%) пациентов II группы и 15 (83,3%) пациентов III группы. Вздутие живота значительно уменьшилось ( $p < 0,05$ ) у 10 из 13 (76,9%) больных I группы, у 8 из 15 (53,3%) II группы и у 10 из 14 (71,4%) III группы. Доля пациентов с достоверным уменьшением выраженности абдоминальной боли и метеоризма существенно не различалась

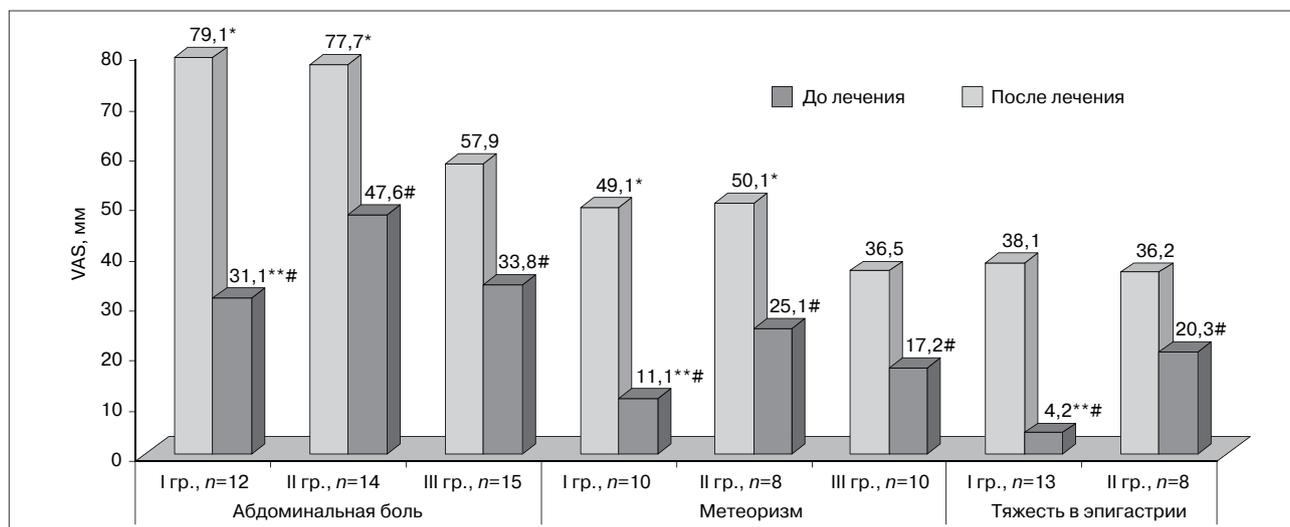


Рис. 1. Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов трех групп через 4 нед лечения по шкале VAS

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателями III группы до лечения, \*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями II группы после лечения, #  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

между группами ( $p > 0,05$ ). Частота стула увеличилась с  $1,4 \pm 0,1$  до  $4,3 \pm 0,2$  р/нед ( $p < 0,0001$ ) у 8 (57,1%) обследуемых I группы, с  $1,5 \pm 0,1$  до  $3,7 \pm 0,9$  р/нед ( $p < 0,0001$ ) у 9 (52,9%) пациентов II группы и с  $2,1 \pm 0,1$  до  $4,5 \pm 0,5$  р/нед ( $p < 0,0001$ ) у 10 (55,5%) больных III группы. Различия в частоте стула через месяц лечения между группами были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Средняя интенсивность тяжести в эпигастриальной области достоверно уменьшилась у 13 (92,8%) пациентов I группы и 8 (47,1%) пациентов II группы ( $p = 0,035$ , критерий Фишера). При этом лучшие результаты достигнуты в I группе на фоне комбинированной терапии ( $p < 0,001$ ). Чувство раннего насыщения полностью исчезло у 4 из 5 (80,0%) пациентов I группы и 1 из 6 (16,7%) II группы ( $p = 0,08$ ). Жалобы на отрыжку купированы у 8 из 9 (88,9%) больных I группы и 4 из 11 (36,4%) II группы ( $p = 0,028$ ). Тошнота перестала беспокоить 8 из 9 (88,9%) пациентов I группы и 3 из 10 (30,0%) больных II группы ( $p = 0,020$ ).

У пациентов с положительной клинической динамикой наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) улучшение интегральных показателей физического здоровья SF-36-профиля. Показатели психического здоровья достоверно не изменились (рис. 2).

Преждевременного прекращения приема препаратов не зарегистрировано. У 2 пациентов (14%) I группы в первый день проведения комбинированного лечения пинаверия бромидом и итотридом гидрохлоридом отмечалось учащение стула до 2 раз в день. Эти явления самостоятельно прошли на следующий день без отмены терапии.

## Обсуждение результатов исследования

При анализе исходной клинической симптоматики обращала внимание более выраженная интенсивность абдоминальной боли и метеоризма у пациентов с сочетанной функциональной патологией. В исследовании I. Perveen и соавт. установлена статистически значимая связь вздутия живота с развитием синдрома перекреста СРК и ФД. Выраженная боль в животе достоверно чаще встречалась у пациентов с сочетанной функциональной патологией [10].

В настоящее время спазмолитики являются базисными препаратами при лечении больных с СРК [11]. Мета-анализ результатов 29 исследований, включивших в общей сложности 2333 пациентов с СРК, продемонстрировал достоверно более высокую эффективность спазмолитиков по сравнению с плацебо для купирования абдоминальной боли, при этом показатель NNT составил 7 [8].

По результатам нашего исследования, монотерапия спазмолитиком пинаверия бромидом при синдроме перекреста СРК-3 и ПДС, несмотря на существенное снижение интенсивности абдоминальной боли и метеоризма, не смогла у более половины пациентов устранить чувство тяжести в эпигастриальной области, тошноту, отрыжку воздухом и чувство раннего насыщения.

Принимая во внимание значимую роль нарушений моторики желудка при ФД, препараты, оказывающие прокинетическое действие, можно отнести к средствам патогенетической терапии [12]. Из прокинетиков наиболее безопасным считается итотрида гидрохлорид [6]. Эффективность данно-

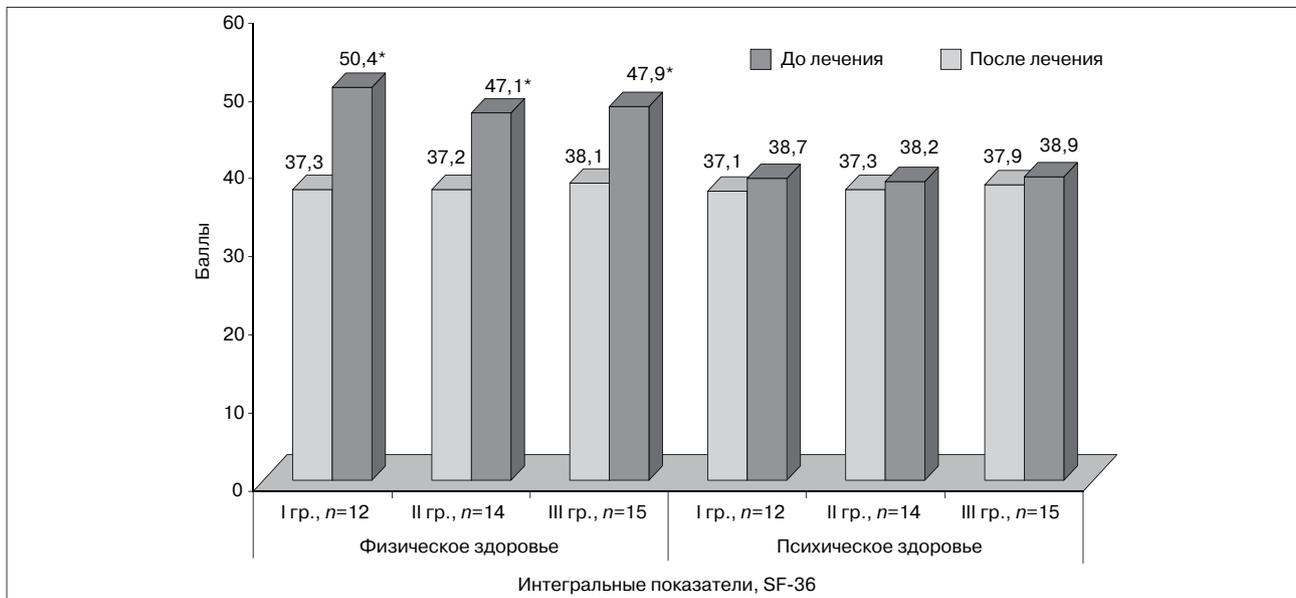


Рис. 2. Динамика интегральных показателей физического и психического компонентов здоровья по опроснику SF-36 на фоне 4-недельного курса лечения обследованных пациентов  
\* $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными.

го препарата подтверждена в ряде исследований [13]. В частности, согласно данным мета-анализа, в котором были обобщены результаты 9 исследований (2620 пациентов), эффективность итоприда гидрохлорида в отношении чувства тяжести в эпигастрии и раннего насыщения у больных с ФД была достоверно выше, чем домперидона, мотилакида, плацебо [6]. Кроме того, метаболизм итоприда гидрохлорида позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме ряда медикаментов, так как этот препарат метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не системой цитохрома P450 [12].

С учетом недостаточного клинического эффекта монотерапии спазмолитиком, отсутствия фармакокинетических взаимодействий у итоприда гидрохлорида пациентам с синдромом перекреста СРК-3 и ПДС возможно назначение пинаверия бромидом и итоприда гидрохлорида в составе комбинированной терапии.

Результаты нашего исследования показали, что применение комплексного лечения спазмолитиком

пинаверия бромидом и прокинетику итоприда гидрохлоридом, назначаемого пациентам с СРК-3 в сочетании с ПДС, достоверно повышало эффективность купирования клинических проявлений сочетанной патологии и улучшало качество жизни больных.

## Выводы

Комбинированная терапия пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом в течение 4 нед в сравнении с монотерапией пинаверия бромидом приводила к более выраженному снижению интенсивности абдоминальной боли ( $p < 0,001$ ), метеоризма ( $p < 0,001$ ) и тяжести в эпигастрии ( $p < 0,001$ ) у больных с сочетанием СРК-3 и ПДС, способствовала полному исчезновению тошноты и отрыжки воздухом у большего количества пациентов с рассматриваемой патологией ( $p < 0,05$ ), не вызвала серьезных побочных эффектов и достоверно повышала качество жизни больных ( $p < 0,001$ ).

## Список литературы

1. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(4):360-5.
2. Wang A., Liao X., Xiong L., Peng S., Xiao Y., Liu S., Hu P., Chen M. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol* 2008; 8:43.
3. Talley N.J., Dennis E.H., Schettler-Duncan V.A., Lacy B.E., Olden K.W., Crowell M.D. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2454-9.
4. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., Hibi T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(4):325-e164.
5. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011; 21(4):75-81.

5. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(4):75-81.
6. *Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N.* Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(48):7371-7.
7. *Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1480-91.
8. *Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *The Cochrane Library* 2013, Issue 3.
9. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5):1466-79.
10. *Perveen I., Rahman M.M., Saha M., Rahman M.M., Hasan M.Q.* Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33(3):265-73.
11. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2014; 24(2):92-102.
11. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(2):92-102.
12. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н.* Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2013; 5:17-22.
12. *Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N.* Clinical role of «overlap syndrome» of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Clin prospects gastroenterol gepatol* 2013; 5:17-22.
13. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктol* 2009; 19(6):17-22.
13. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride). *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(6):17-22.

# Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркёров

А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин

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

## Non-invasive of liver fibrosis diagnostics: the role of serum markers

A. F. Sheptulina, Ye. N. Shirokova, V. T. Ivashkin

*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*

**Цель обзора.** Прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени любой этиологии во многом определяются степенью развития и протяженностью фиброза, который является своего рода мерой активности, распространенности и длительности существования патологических изменений в печени. Осветить данные вопросы и было целью настоящего сообщения.

**Основные положения.** Благодаря исследованиям в области механизмов фиброгенеза, стала возможной количественная оценка фиброза печени с применением неинвазивных тестов, основанных как на анализе содержания в периферической крови веществ, непосредственно участвующих в различных этапах синтеза и распада внеклеточного матрикса, так и на рутинных лабораторных тестах, отражающих активность воспаления, степень нарушения синтетической функции печени и прогрессирования фиброза.

**Aim of review.** The prognosis and management approach for chronic liver diseases of any etiology in many respects are determined by stage and extent of fibrosis which reflects activity, spread and duration of liver disease. Aim of current publication was to highlight these issues.

**Summary.** Investigations in the field of fibrogenesis processes made possible quantitative estimation of liver fibrosis by non-invasive tests based both on assessment of peripheral blood levels of substances, directly involved in various stages of extracellular matrix synthesis and disintegration, and on the routine laboratory tests reflecting activity of inflammation, degree of disorder of synthetic liver function and fibrosis progression.

**Conclusion.** Study of diagnostic accuracy of serum markers for assessment of fibrosis stage in liver diseases of various etiology will provide development of comprehensive non-invasive test for estimation of

**Шептулина Анна Фароковна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ 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 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Sheptulina Anna F.** — PhD student of the 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 street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Широкова Елена Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Shirokova Yelena N.** — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «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»

**Ivashkin Vladimir T.** — academician of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

**Заключение.** Изучение диагностической точности сывороточных маркеров для определения стадии фиброза у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии позволит разработать комплексный неинвазивный метод оценки эффективности терапии, характера течения и скорости прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** фиброз печени, биопсия, непрямые сывороточные маркеры фиброза, прямые сывороточные маркеры фиброза.

treatment response rate, course and progression rate of disease.

**Key words:** liver fibrosis, biopsy, indirect serum markers of fibrosis, direct serum markers of fibrosis.

**Ф**иброз представляет собой процесс, направленный на устранение повреждения ткани печени, и отражает баланс между регенерацией ее паренхимы и формированием соединительной ткани. С одной стороны, фиброз является адаптивным ответом на повреждение ткани печени и в случае острого повреждения имеет благоприятное значение, поскольку создает «каркас» для регенерации печеночных клеток. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора, которое имеет место при хронических заболеваниях печени любой этиологии, ведет к постепенному прогрессированию фиброза, нарушению архитектоники органа и развитию цирроза, который характеризуется высокими показателями инвалидизации и смертности [1, 2].

Фиброз печени длительное время протекает бессимптомно и зачастую больные обращаются за медицинской помощью только при развитии цирроза и его осложнений. В то же время прогноз и тактика ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени во многом определяются стадией фиброза. В связи с этим большое значение имеют выявление лабораторных, генетических маркеров фиброза, разработка и внедрение в практику новых, по возможности неинвазивных или малоинвазивных методов оценки стадии фиброза и скорости его прогрессирования [2, 4].

### Биопсия печени: преимущества и недостатки

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики заболеваний печени и определения стадии фиброза является гистологическое исследование биоптата печени. Этот метод позволяет оценить наличие патогномоничных для того или иного заболевания морфологических признаков, определить изменения структуры органа и степень развития соединительной ткани [3]. Тем не менее, данный метод имеет несколько ограничений, первым из которых следует назвать инвазивность. Проведение биопсии сопряжено с риском развития осложнений, к наиболее частым из которых относят абдоминальную боль (приблизительно

в 25% случаев). На долю осложнений, требующих госпитализации пациентов или продления срока стационарного наблюдения, приходится от 1 до 3% случаев. Согласно результатам анализа структуры и этиологии осложнений, ассоциированных с проведением биопсии, частота развития осложнений возрастает при увеличении объема биоптата и количества процедур, а также при проведении биопсии пациентам с наличием относительных противопоказаний к ее выполнению [6].

К другим ограничениям следует отнести существование так называемой ошибки выборочного исследования. Это означает, что при отсутствии признаков патологического процесса в биоптате нельзя с достоверностью исключить у пациента существование того или иного заболевания печени. Возможность такой ошибки объясняется, с одной стороны, тем фактом, что морфолог оценивает характер и выраженность изменений в печени на основании фрагмента печеночной ткани, который должен содержать не менее 3–4 портальных трактов. С другой стороны, ошибка выборочного исследования может быть обусловлена неоднородностью и разной степенью выраженности изменений в печени. Это, в свою очередь, является причиной низкой репрезентативности данных, полученных при биопсии.

Ошибки такого рода наблюдаются как при заболеваниях печени, характеризующихся относительной равномерностью и однородностью поражения, например при вирусных гепатитах, так и, с большей вероятностью, при заболеваниях с высокой долей вариабельности гистологических изменений и степени развития фиброза, например при *первичном билиарном циррозе* (ПБЦ) [5, 37]. Так, по данным исследования М. С. Garrido и соавт., степень развития фиброза в разных отделах эксплантированной печени была неодинаковой у 80% пациентов с ПБЦ [20].

Кроме того, интерпретация результатов морфологического исследования биоптата во многом определяется опытом врача-морфолога, а следовательно, нельзя исключить наличие субъективного фактора. Таким образом, при исследовании биоптатов печени может иметь место как недостаточно полная оценка имеющихся изменений, так

и гипердиагностика определенных заболеваний печени и степени развития фиброза.

Среди других ограничений следует отметить высокую стоимость процедуры, а также невозможность проведения частых повторных биопсий, в связи с чем этот метод не может быть использован для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии. Помимо того, существует ряд противопоказаний к выполнению биопсии, в том числе коагулопатия, гемангиома или эхинококкоз печени.

Учитывая названные ограничения, связанные с проведением рассматриваемой инвазивной процедуры, а также динамическую природу и прогностическую значимость фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, для неинвазивной оценки степени развития фиброза было разработано несколько моделей и шкал, объединяющих в себе как показатели лабораторных тестов, так и данные инструментальных методов исследования. В качестве альтернативы биопсии в последние десятилетия предложен ряд неинвазивных процедур, способствующих оценке выраженности фиброза при тех или иных хронических заболеваниях печени. Результаты этих тестов являются точными, контролируруемыми и воспроизводимыми. Немаловажным достоинством является и их низкая стоимость [35].

### Неинвазивная оценка фиброза печени

Биопсия и сывороточные маркёры фиброза оценивают степень его развития по-разному: сывороточные маркёры в большей степени характеризуют динамику процесса образования и резорбции соединительной ткани в печени, в то время как биопсия позволяет определить стадию фиброза в момент взятия биоптата. Другими словами, при наличии высокоактивного процесса в печени, при котором отмечается значительная скорость образования и резорбции соединительной ткани, показатели шкал и индексов, учитывающих уровень сывороточных маркёров фиброза, будут высокими, а согласно результатам биопсии стадия фиброза будет минимальной, поскольку соединительнотканые белки в печени еще не сформировались. Напротив, при наличии фиброзных септ, когда активность воспалительного процесса и процесса образования и разрушения соединительной ткани в печени является минимальной, результаты биопсии будут соответствовать выраженному фиброзу, а показатели шкал и индексов, учитывающих уровень сывороточных маркёров фиброза, — низкими [32].

Однако, несмотря на это, биопсия выступает как эталонный метод в исследованиях по оценке чувствительности и специфичности неинвазивных способов распознавания фиброза печени. Авторы

многих работ в этой области считают, что применение в качестве эталонного метода для определения степени развития фиброза биопсии печени, может повлиять на анализ результатов неинвазивных тестов и главным образом моделей, учитывающих сывороточные маркёры фиброза, а также на интерпретацию их результатов.

Т. Poynard и соавт. [33] в своем исследовании изучили возможные причины несовпадения данных биопсии и результатов неинвазивных тестов и показали, что причина такого несоответствия может быть установлена в  $\frac{2}{3}$  случаев. При этом гипердиагностика фиброза или недостаточная оценка степени развития соединительной ткани в печени являлись причиной несовпадения результатов биопсии и неинвазивного теста более чем в 7 раз чаще, чем ошибки в выполнении неинвазивного теста.

### Сывороточные маркёры фиброза

Условно неинвазивные тесты можно разделить на две группы. К первой группе, называемой «сывороточные маркёры фиброза», относятся модели и шкалы, основная цель использования которых состоит в определении стадии фиброза и в некоторых случаях оценке прогноза пациентов. В этой группе можно выделить не прямые маркёры фиброза (класс II), к которым относятся показатели рутинных лабораторных тестов, а также прямые маркёры фиброза (класс I), или биохимические показатели, экспрессируемые внеклеточным матриксом печени, которые могут быть измерены с помощью специальных методик в периферической крови.

### Непрямые маркёры фиброза (класс II)

Группу не прямых сывороточных маркёров составляют показатели функции печени, которые хотя и не отражают напрямую метаболизм внеклеточного матрикса, но позволяют судить о степени повреждения паренхимы, активности процесса, а следовательно, косвенно оценить наличие и выраженность фиброза. К этой группе относят: маркёры цитолиза — *аланинаминотрансферазу* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазу* (АсАТ); холестаза — *гамма-глутамилтранспептидазу* (ГГТ) и билирубин; показатели синтетической функции печени, например, *международное нормализованное отношение* (МНО), холестерин, *аполипопротеин А1* (АpoA1), гаптоглобин, а также признаки гиперспленизма, обусловленного развитием портальной гипертензии (например, количество тромбоцитов) [9].

Оценка стадии фиброза с помощью не прямых сывороточных маркёров легко выполнима в условиях повседневной клинической практики.

Существует более 20 различных шкал и индексов, применяемых для определения стадии фиброза печени на основании уровня не прямых сыво-

роточных маркёров. Наиболее известными из них являются: индекс *Вопасини* (количество тромбоцитов, соотношение АсАТ/АлАТ, МНО), *FibroTest* ( $\alpha$ 2-макроглобулин, гаптоглобин, гамма-глобулин, АроА1, билирубин), индекс *Forns* (возраст, количество тромбоцитов, ГТП, холестерин), индекс *FIB4* (АсАТ, АлАТ, количество тромбоцитов, возраст), а также индекс *APRI* (соотношение АсАТ/количество тромбоцитов).

В 1997 г. М. *Вопасини* и соавт. опубликовали результаты исследования по оценке эффективности дискриминантной шкалы для неинвазивной диагностики выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС). Было установлено, что *индекс Вопасини*  $\geq 8$  баллов с чувствительностью 46% и специфичностью 98% позволяет диагностировать тяжелый фиброз или цирроз печени у больных ХГС. Пациентам с количеством баллов  $\leq 7$  требуется проведение гистологического исследования печени с целью определения стадии фиброза [38].

По данным исследований последних лет, диагностическая точность *индекса соотношение АсАТ/АлАТ* для неинвазивной оценки фиброза у больных ХГС является низкой, особенно при сравнении с диагностической точностью других моделей, а именно *APRI* и *FIB4* (площадь под кривой ROC составляет 0,661, 0,793 и 0,811 соответственно) [38].

Наиболее изученным в популяции пациентов с ХГС является *индекс APRI*. Мета-анализ, включавший исследования по оценке диагностической точности, чувствительности и специфичности этого теста (всего 40 исследований с общим количеством больных 8739), был опубликован в 2011 г. Согласно результатам исследования, индекс *APRI* обладает невысокой точностью для диагностики фиброза у пациентов с ХГС: суммарная площадь под кривой ROC составила 0,77, 0,8 и 0,83 для определения выраженного ( $F \geq 2$  по шкале METAVIR), тяжелого ( $F \geq 3$ ) фиброза и цирроза печени соответственно. Значения индекса *APRI*  $\geq 0,7$  и  $< 1,0$  позволяли сделать заключение о наличии у больного ХГС выраженного фиброза с чувствительностью 77% и специфичностью 72%. Основное преимущество *APRI* состоит в том, этот тест можно применять для неинвазивной диагностики фиброза у особых категорий пациентов, например с ко-инфекцией вирусом гепатита С и *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ), а также у больных ХГС, находящихся на гемодиализе [26].

В соответствии с результатами исследований, включавших большое количество пациентов с ХГС, значения *индекса FIB4*  $< 1,45$  исключали наличие тяжелого фиброза ( $F3-F4$ ) у этой категории больных (чувствительность теста составила 74,3%; прогностическая ценность отрицательного результата теста — 94,7%). Сопоставление диагно-

стической точности индексов *FIB4* и *APRI* позволяет констатировать сопоставимую диагностическую точность этих тестов (значения площади под кривой ROC составили 0,811 и 0,793 соответственно), тем не менее, по предварительным оценкам применение индекса *FIB4* дает возможность избежать проведения биопсии у большего количества пациентов с ХГС (63% в сравнении с 43%) [38].

Эффективность *индекса Fornс* была доказана у 476 больных ХГС. Модель, основанная на сочетании лабораторных и демографических характеристик, с высокой точностью позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени и, возможно, устранил необходимость в проведении биопсии у более чем трети пациентов с ХГС [38].

Таким образом, применение перечисленных тестов позволяет с высокой диагностической точностью выделить группу больных с выраженным фиброзом/циррозом печени, а также группу пациентов с минимальной степенью развития фиброза, однако ни одна из этих шкал не обладает достаточной информативностью для диагностики умеренной степени фиброза. Эта категория пациентов получила условное название «серой зоны». И именно у таких пациентов определение стадии фиброза в настоящее время, несмотря на прогресс в области неинвазивных методов диагностики, все еще сопряжено с обязательным проведением биопсии печени [12].

Чувствительность и специфичность некоторых описанных выше индексов, основанных на непрямых маркёрах фиброза, представлены в табл. 1.

С целью повышения чувствительности и специфичности тестов, включающих не прямые сывороточные маркёры, было принято решение о необходимости проведения дополнительных исследований с участием пациентов с заболеваниями печени другой этиологии.

В исследовании N. Alkhourgi и соавт. [7], представлено описание неинвазивных маркёров (соотношение АсАТ/АлАТ и *FIB4*), определяющих степень развития фиброза при *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП). Значения соотношения АсАТ/АлАТ  $> 1$  позволяет предположить наличие у пациента с НАЖБП тяжелого фиброза/цирроза печени. К факторам риска быстрого развития и прогрессирования фиброза при НАЖБП авторы относят ожирение, сахарный диабет 2-го типа, возраст старше 45 лет, артериальную гипертензию, гиперлипидемию. По данным исследования S. McPherson и соавт. [29], прогностическая ценность отрицательного результата теста АсАТ/АлАТ составляет 93%, следовательно, этот индекс с высокой степенью достоверности помогает исключить наличие тяжелого фиброза/цирроза печени у пациентов с НАЖБП.

Индекс *FIB4*, изначально разработанный для неинвазивной оценки стадии фиброза у больных ХГС, также может оказаться полезным для неин-

Таблица 1

Индексы, основанные на определении непрямых маркёров фиброза (класс II) [21]

Индекс	Параметры	Заболевание печени	Чувствительность, %	Специфичность, %
PGAA	ПИ, ApoA1, $\alpha$ 2-макроглобулин	Алкогольная болезнь печени	79	89
PGA	ПИ, ГТПП, ApoA1	ХГС, алкогольная болезнь печени	91	81
Индекс Bonacini	Отношение АлАТ/АсАТ, МНО, количество тромбоцитов	ХГС	46	98
Индекс Pohl-Score	Отношение АсАТ/АлАТ, количество тромбоцитов	ХГС	41	99
Индекс Forns	Возраст, количество тромбоцитов, ГТПП, общий холестерин	ХГС	94	51
APRI	АсАТ, количество тромбоцитов	ХГС	89	75
FIB4	Количество тромбоцитов, АсАТ, АлАТ, возраст	ХГС/ВИЧ	70	74
FibroIndex	Количество тромбоцитов, АсАТ, гамма-глобулины	ХГС	38	97

ПИ – протромбиновый индекс; ApoA1 – аполипопротеин A1; ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение

вазивной оценки стадии фиброза при НАЖБП. По данным S. McPherson и соавт., значение индекса FIB4 <1,3 позволяет с вероятностью 90–95% исключить наличие тяжелого фиброза у больных НАЖБП [29]. Это согласуется с результатами другой работы с участием 541 пациента с НАЖБП, в которой индекс FIB4 с высокой точностью предсказывал тяжелый фиброз печени (площадь под кривой ROC – 0,8) [17].

Кроме того, для различных заболеваний печени были разработаны свои индексы, учитывающие показатели, чувствительные в отношении поражения органа определенной этиологии. К ним можно отнести: *индекс фиброза NAFLD* – возраст, *индекс массы тела* (ИМТ), уровни АсАТ, АлАТ, альбумина, тромбоцитов, наличие сахарного диабета 2-го типа; *индекс BARD* – ИМТ, соотношение АсАТ/АлАТ, наличие сахарного диабета 2-го типа и индекс *BAAT score* – ИМТ, уровни АлАТ и триглицеридов, возраст. Эти индексы применимы для неинвазивной оценки фиброза у пациентов с НАЖБП (значения площади под кривой ROC для диагностики тяжелого фиброза составили, по данным различных авторов, 0,77 и 0,84–0,85 для NAFLD, >0,9 для BARD и 0,92 для BAAT) [17, 29] и в отличие от других тестов, например Forns и FIB4, они специфичны для НАЖБП, поскольку учитывают факторы риска развития этого заболевания и ассоциированные с ним состояния, а именно сахарный диабет 2-го типа и ожирение.

Наряду с оценкой стадии фиброза, неинвазивные тесты при НАЖБП должны позволять дифференцировать пациентов со стеатозом и стеатогепатитом, так как прогноз этих двух групп больных различен. С этой целью был разработан модели: *HAIR score* (артериальная гипер-

тензия, уровень АлАТ, инсулинорезистентность) – обладает площадью под кривой ROC, равной 0,9, и *NashTes<sup>®</sup>* (включает 13 показателей, в том числе масса тела, уровень триглицеридов, глюкозы,  $\alpha$ 2-макроглобулина и ApoA1) – обладает площадью под кривой ROC равной 0,79 [17].

По результатам исследований с участием пациентов с *алкогольной болезнью печени*, индексы APRI, FIB4 и Forns не отличаются достаточной диагностической точностью для определения тяжелого фиброза или цирроза печени у этой категории больных (площадь под кривой ROC составляет 0,59, 0,70 и 0,38 соответственно) [14].

Примерами моделей, специфичных в отношении алкогольного поражения печени, являются: *индекс PGA* – включает *протромбиновый индекс* (ПИ), ГТПП и ApoA1 и *индекс PGAA* – ПИ, ГТПП, ApoA1 и  $\alpha$ 2-макроглобулин (впервые описаны Т. Rouvard и соавт.) [33]. Эти индексы учитывают тяжесть поражения печени (значения протромбинового индекса) и включают чувствительный в отношении поражения печени алкогольной этиологии показатель ГТПП, а также параметр, характеризующий выраженность фиброза, – ApoA1. При значениях индекса PGA  $\leq 2$  вероятность наличия цирроза печени составляла 0%, при этом в 83% случаев изменения структуры печени отсутствовали или были выражены в минимальной степени. Напротив, значения индекса PGA  $\geq 9$  позволяли диагностировать стадию цирроза у 86% пациентов; вероятность отсутствия или наличия минимальных изменений структуры печени составляла при этом 0%. Исследователи сделали заключение, что индекс PGA обладает чувствительностью 91% и специфичностью 81% в отношении выявления групп пациентов с высо-

ким риском развития тяжелого алкогольного поражения печени в условиях повседневной клинической практики [14].

Результаты недавно опубликованного мета-анализа, в который были включены данные 1798 пациентов с *хроническим гепатитом В* (ХГВ), показали, что индекс APRI отличается высокой диагностической точностью для определения выраженного фиброза и цирроза печени у этой категории больных (площадь под кривой ROC 0,79 и 0,75 соответственно). В другом исследовании с участием 913 пациентов с ХГС и 284 пациентов с ХГВ было продемонстрировано, что APRI обладает сопоставимой с FibroTest® прогностической ценностью для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени (площадь под кривой ROC 0,78 и 0,72; 0,82 и 0,77 соответственно) [10].

С другой стороны, в своей работе по изучению чувствительности, специфичности и диагностической точности 13 различных индексов для неинвазивной оценки фиброза у пациентов с ХГВ S. Erdogan и соавт. отметили, что только индекс FIB4 позволяет с определенной степенью достоверности определить стадию фиброза у этой категории больных [15].

В литературе описаны несколько индексов, разработанных для неинвазивной оценки фиброза при ХГВ: *индекс Zeng* (возраст,  $\alpha$ 2-макроглобулин, гиалуриновая кислота, ГГТП) и *индекс Hui* (ИМТ, уровень общего билирубина, альбумина и количество тромбоцитов).

В исследовании с участием 372 пациентов с ХГВ с положительным HBeAg было показано, что значения индекса Zeng  $<0,3$  позволяли с высокой степенью достоверности исключить выраженный фиброз печени (F2–F4) у таких больных (прогностическая ценность отрицательного результата теста составляла 90,9%; чувствительность 98%). В то же время величины индекса Zeng  $>8,7$  свидетельствовали о наличии у пациентов с ХГВ выраженного фиброза печени (прогностическая ценность положительного результата теста составляла 84,8%; специфичность 90,4%). По мнению авторов, применение этого теста позволит избежать проведения биопсии у 35,5% пациентов с ХГВ.

Что касается индекса Hui, то по данным ретроспективного анализа 235 пациентов с ХГВ его значения  $<0,15$  исключали выраженный фиброз печени в этой группе больных (прогностическая ценность отрицательного результата теста составляла 92%) [10].

Исследований по неинвазивной оценке фиброза с применением непрямых сывороточных маркеров фиброза при *холестатических* и *аутоиммунных заболеваниях печени* в литературе представлено мало.

В работе A. Floreani и соавт. [18] у 120 пациентов оценивали чувствительность и специфичность индексов, рассчитанных на основании непря-

мых маркеров фиброза, таких как APRI, FIB4, Forns, АсАТ/АлАТ и Fibroindex (количество тромбоцитов, уровни АсАТ и гамма-глобулинов), а также транзиторной эластометрии для диагностики выраженного фиброза печени при ПБЦ. Согласно результатам исследования значения индексов APRI, FIB4, Forns, АсАТ/АлАТ достоверно не коррелировали ни с гистологической стадией заболевания, ни со стадией фиброза печени. Эти индексы не позволяли диагностировать выраженный фиброз печени у пациентов с ПБЦ (стадия фиброза  $\geq 3$ ). Вместе с тем авторы подчеркивают, что прогностическая ценность отрицательного результата использованных ими индексов является высокой, и эти тесты дают возможность исключить цирроз печени при ПБЦ, однако прогностическая ценность положительного результата индексов для диагностики той же гистологической стадии является низкой.

Наиболее точным среди индексов в отношении диагностики цирроза печени у пациентов с ПБЦ оказался индекс Forns, тем не менее, необходимо отметить, что в состав формулы для его расчета входит уровень общего холестерина, повышение которого является одним из проявлений холестатических заболеваний печени. В то же время содержание общего холестерина у пациентов с циррозом в исходе заболеваний печени другой этиологии уменьшается вследствие снижения синтетической функции гепатоцитов, поэтому индекс Forns у таких больных может иметь совершенно другую интерпретацию [15].

Основная цель работы, выполненной T. Alemprijević и соавт. [6], состояла в оценке эффективности различных биохимических маркеров и их соотношений для диагностики стадий фиброза у пациентов с ПБЦ. В исследование были включены 112 пациентов с ПБЦ, которым проводилась биопсия печени, а также анализы крови для определения показателей, необходимых для расчета следующих индексов: APRI, соотношение АсАТ/АлАТ, соотношение АлАТ/АсАТ, соотношение АлАТ/щелочная фосфатаза, соотношение АлАТ/ГГТП, соотношение АлАТ/холестерин. В соответствии с результатами исследования наибольшей чувствительностью и специфичностью (47,5 и 75% соответственно) обладал индекс соотношение АсАТ/АлАТ при значении площади под ROC-кривой 0,66. Авторы пришли к выводу, что биохимические индексы коррелируют со стадией фиброза при ПБЦ.

H. Nyblom и соавт. [31] также оценивали чувствительность и специфичность индекса АсАТ/АлАТ для диагностики тяжелого фиброза/цирроза печени при ПБЦ. В ретроспективное исследование были включены сведения о 160 больных ПБЦ: данные гистологического исследования печени были доступны для 87 пациентов, 34 больным была выполнена трансплантация печени.

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении соотношения АсАТ/АлАТ при циррозе печени в исходе ПБЦ по сравнению с пациентами с отсутствием цирроза. Авторы установили, что значения индекса АсАТ/АлАТ  $\geq 1,1$  с чувствительностью 82% и специфичностью 79% позволяют диагностировать цирроз печени у пациентов с ПБЦ (прогностическая ценность отрицательного результата при этом составляет 92%, а положительного результата 61%). Эти данные говорят о том, что чувствительность индекса АсАТ/АлАТ для диагностики цирроза печени у больных ПБЦ выше, чем чувствительность того же теста для диагностики цирроза у пациентов с ХГС или алкогольной болезнью печени, а специфичность, напротив, ниже.

Авторы провели оценку влияния терапии *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) на величину индекса АсАТ/АлАТ на примере 34 больных, которым была выполнена трансплантация печени (использованы результаты анализов крови непосредственно перед хирургическим вмешательством). Статистически значимых различий в величине индекса АсАТ/АлАТ между пациентами, получавшими и не получавшими такую терапию, не зарегистрировано.

P. J. Trivedi и соавт. [41] изучали влияние различных демографических и лабораторных показателей, а также ответа на терапию УДХК на прогноз пациентов с ПБЦ ( $n=386$ ). Согласно результатам исследования, значения индекса APRI  $>0,54$  на момент постановки диагноза ПБЦ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе (летальный исход или операция трансплантации печени) — скорректированное отношение шансов 2,40;  $p<0,001$ . Авторы также показали, что при одинаковых значениях APRI прогноз пациентов, не ответивших на терапию УДХК, был хуже, чем в случаях эффективного применения данного препарата ( $p<0,001$ ).

### **Прямые маркёры фиброза (класс I)**

К прямым маркёрам фиброза относят биохимические показатели, экспрессируемые внеклеточным матриксом печени, продукты синтеза и распада внеклеточного матрикса, а также ферменты, участвующие в регуляции всех перечисленных процессов (см. рисунок). Таким образом, тесты, учитывающие такие показатели, способны дать количественную оценку содержанию, степени развития и характеру распределения внеклеточного матрикса в печени. Однако анализы с определением указанных маркёров в периферической крови являются дорогостоящими, а чувствительность и специфичность одного такого теста для оценки степени развития и прогрессирования фиброза является низкой [9].

По мнению большинства исследователей, прямые сывороточные маркёры фиброза обладают

большей точностью для диагностики фиброза по сравнению с непрямыми. Кроме того, авторы установили, что индексы, учитывающие несколько прямых сывороточных маркёров фиброза печени, отличаются большей диагностической точностью по сравнению с тестами, включающими только один показатель. Интересным представляется тот факт, что прямые сывороточные маркёры в отличие от непрямых позволяют выделить категории пациентов с умеренным фиброзом печени (F1–F2) и тяжелым фиброзом/циррозом (F3–F4) [32].

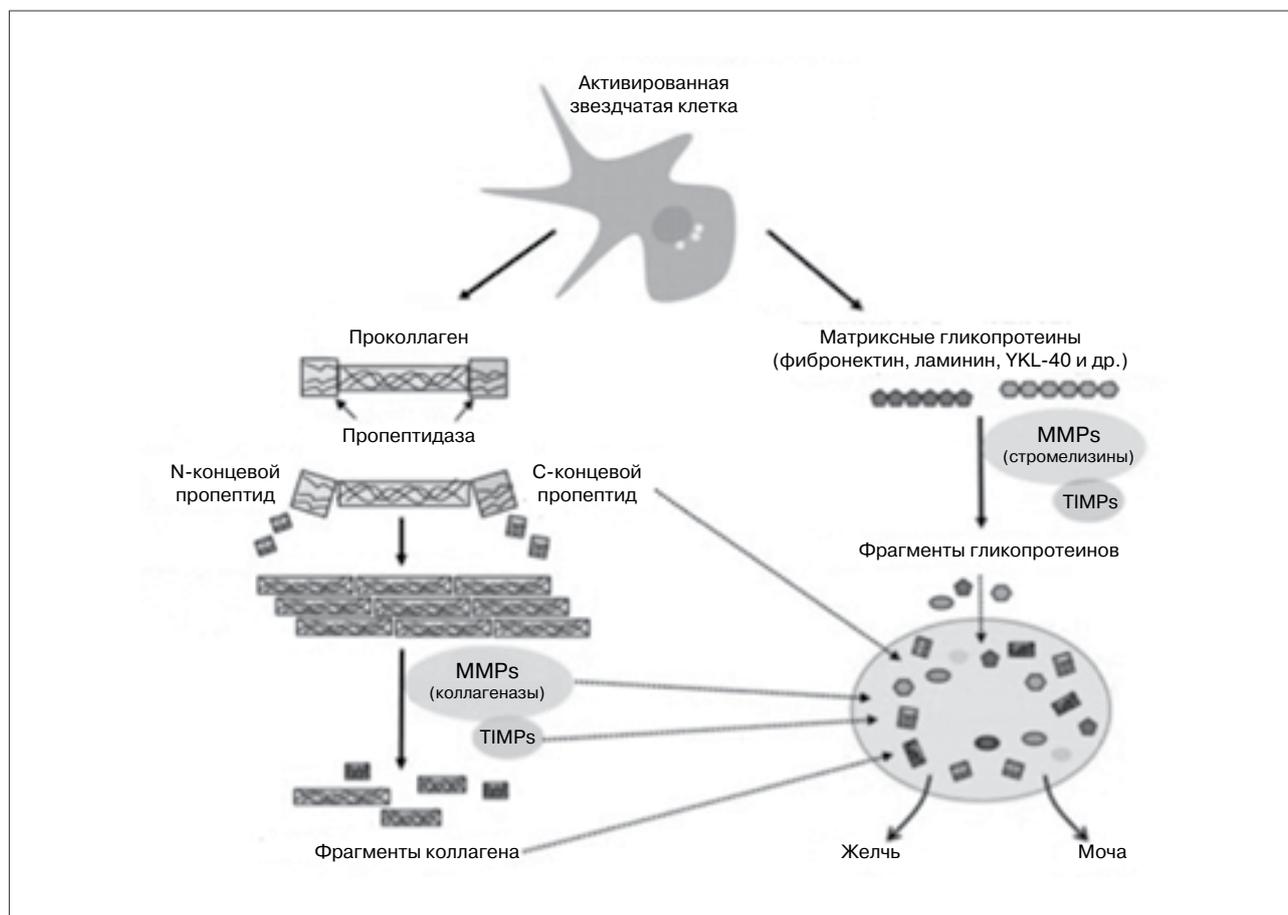
Как и в случае с непрямыми маркёрами, наибольшее количество исследований по оценке характеристик тестов, включающих прямые маркёры фиброза, выполнено у пациентов с ХГС.

Согласно результатам многочисленных когортных исследований чувствительности и специфичности прямого сывороточного маркёра фиброза — *гиалуриновой кислоты* — для диагностики минимального, выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС, значения площади под ROC-кривой находятся в пределах от 0,82 до 0,92.

В исследовании, выполненном P. Halfon и соавт. [23], с участием больных ХГС ( $n=405$ ), показано, что уровень гиалуриновой кислоты в периферической крови позволяет с высокой точностью диагностировать умеренный (F2–F4), тяжелый (F3–F4) фиброз и цирроз печени (значения площади под ROC-кривой: 0,73, 0,77 и 0,97 соответственно). Показатель ее содержания  $>237$  мкг/л предсказывает наличие цирроза печени со специфичностью 99% (прогностическая ценность положительного результата теста при этом составляет 57%), а значение  $\leq 50$  мкг/л исключает наличие цирроза (прогностическая ценность отрицательного результата 100%).

Чувствительность и специфичность гиалуриновой кислоты также изучали у пациентов с ХГВ, алкогольной болезнью печени и НАЖБП. Согласно результатам исследований с участием больных с ХГВ и НАЖБП, определение уровня этого маркёра позволяет выделить пациентов с выраженным и умеренным/минимальным фиброзом; значения площади под ROC-кривой находятся в пределах от 0,78 при НАЖБП до 0,98 при ХГВ. Однако следует отметить, что размер выборок в исследованиях с участием обеих категорий больных был небольшим — всего 75 и 112 человек в двух исследованиях по изучению неинвазивных маркёров фиброза при НАЖБП и лишь 65 пациентов в аналогичном исследовании при ХГВ [30, 39, 40].

В исследованиях с участием пациентов с алкогольной болезнью печени получены схожие результаты: тест с анализом уровня гиалуриновой кислоты предоставлял возможность для выделения групп больных циррозом печени (значение площади под ROC-кривой 0,93) [39].



#### Основные этапы синтеза и распада внеклеточного матрикса

Представлены продукты распада внеклеточного матрикса, которые поступают в системный кровоток. Изменение уровня этих маркеров в крови отражает процессы фиброгенеза и фибринолиза. Основные компоненты внеклеточного матрикса (коллагены и гликопротеины) синтезируются звездчатыми клетками и могут быть обнаружены в периферической крови в неизменном виде. В то же время в периферической крови могут быть выявлены гидрофильные фрагменты коллагенов и гликопротеинов, образовавшиеся в результате действия на эти компоненты ферментов, называемых матриксными металлопротеиназами. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ угнетают активность последних. Они также могут быть обнаружены в сыворотке крови пациентов с различными стадиями фиброза печени в неизменном виде. Уровень их в процессе формирования и распада соединительной ткани постоянно меняется и может отражать скорость деградации внеклеточного матрикса. MMPs — матриксные металлопротеиназы; TIMPs — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [37].

Таким образом, сделано заключение, что анализ уровня гиалуроновой кислоты у разных категорий пациентов дает возможность диагностировать цирроз печени. Однако для определения точных пограничных значений этого показателя необходимы дополнительные исследования, особенно с участием больных ХГВ и алкогольной болезнью печени.

Опубликовано несколько работ по изучению применения гиалуроновой кислоты в качестве прямого сывороточного маркера для неинвазивной диагностики различных стадий фиброза и цирроза печени у пациентов с ПБЦ. В этих исследованиях оценивали, как правило, диагностическую точность комбинированных индексов, включающих наряду с уровнем гиалуроновой кислоты и другие маркеры класса I. Среди них следует назвать гликопротеи-

ны — ламинин и гликопротеин YKL-40, коллагены — коллаген IV типа и проколлаген III типа (или *N-концевой пептид проколлагена III типа* — PIIINP), ферменты, участвующие в ремоделировании межклеточного матрикса — *матриксные металлопротеиназы* (MMP) 2-го и 9-го типа, а также *тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа* (TIMP-1).

Гликопротеины *ламнин* и *YKL-40* в качестве прямых сывороточных маркеров фиброза изучены в меньшей степени, чем гиалуроновая кислота. Согласно исследованиям точность теста с определением уровня ламинина в периферической крови для диагностики тяжелого фиброза печени (F3–F4) при алкогольной болезни печени составляет 84%, а при ХГБ — 77% [38].

YKL-40 — гликопротеин, экспрессируемый звездчатыми клетками, хондроцитами, остеоцитами и гладкомышечными клетками сосудов, в печени он выполняет, по-видимому, функцию фактора роста для фибробластов и эндотелиальных клеток. В исследовании с участием 109 больных ХГС было показано, что тест с определением уровня YKL-40 позволяет диагностировать выраженный (F2–F4) и минимальный/незначительный фиброз печени (F0–F1). Авторы описали корреляцию между показателями YKL-40 и гиалуроновой кислоты ( $r=0,536$ ,  $p<0,0001$ ). Эта работа интересна еще и потому, что уровень сывороточных маркеров фиброза в ней оценивался в том числе и после окончания курса противовирусной терапии с применением интерферона. Установлено, что уровень YKL-40 статистически значимо уменьшается после окончания лечения, причем у пациентов, как ответивших на терапию, так и не ответивших на нее ( $p=0,03$ ) [37]. Кроме того, было выявлено, что проведение этого теста совместно с транзитной эластографией печени позволит увеличить диагностическую точность последней, особенно в отношении определения ранних стадий фиброза [35].

Учитывая неспецифичность экспрессии гликопротеина YKL-40, даже несмотря на обнадеживающие результаты исследований по изучению его применения для неинвазивной диагностики фиброза печени, к оценке данного показателя у каждого конкретного пациента необходимо подходить с осторожностью и в первую очередь исключать другие возможные причины повышения уровня этого маркера, прежде всего воспалительные заболевания суставов и костей [21].

Среди коллагенов наибольшее внимание со стороны исследователей уделено *коллагену IV типа*, а именно двум фрагментам его молекулы — главной тройной спирали и N-концевой тройной спирали (домен 7s). Результаты исследований по оценке роли этого маркера в неинвазивной диагностике фиброза у пациентов с ХГС и НАЖБП указывают на высокую точность такого теста для определения выраженности фиброза печени, особенно у больных ХГС (площадь под ROC-кривой составила 0,83). Более того, согласно сообщениям о применении в качестве маркера фрагмента молекулы коллагена IV типа, домена 7s, определение этого домена позволяет повысить точность диагностики цирроза у пациентов с ХГС (прогностическая ценность положительного результата 75%, а отрицательного результата 92%) [38].

Для оценки чувствительности и специфичности коллагена IV типа и фрагментов его молекулы для неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с заболеваниями печени другой этиологии требуются дальнейшие исследования.

Представленные в литературе данные относительно возможности применения теста с определением уровня *PIIINP* для неинвазивной

диагностики фиброза противоречивы. Некоторые авторы указывают, что этот тест обладает высокой точностью для диагностики фиброза у пациентов с алкогольной болезнью печени, его чувствительность и специфичность составляют 76–78% и 71–81% соответственно. В то время другие утверждают, что доказательность данного теста ниже таковой для коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты, и поэтому его нельзя рекомендовать для применения в клинической практике [21, 38].

Результаты изучения эффективности тестов с анализом уровня коллагеназ и их ингибиторов свидетельствуют о возможности применения этих белков в качестве маркеров для неинвазивной оценки фиброза печени. В исследовании с участием 78 больных ХГС было показано, что тесты с определением уровней *MMP-2* и *TIMP-1* обладают высокой точностью для диагностики цирроза печени, при этом доказательность теста с измерением содержания *MMP-2* была выше [38].

В другой работе, включавшей 194 пациента с ХГС, было установлено, что наряду с уровнем гиалуроновой кислоты и *PIIINP* содержание *TIMP-1*, *MMP-2*, *MMP-1* и *MMP-9* статистически значимо коррелирует с наличием фиброза печени ( $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,28$ ;  $p<0,01$ ,  $r=-0,32$ ;  $p<0,01$ ,  $r=-0,22$ ;  $p<0,05$ ). По результатам многофакторного анализа только уровни *MMP-1* и *PIIINP* были независимо ассоциированы с наличием фиброза в этой группе больных. Авторы сделали заключение, что комбинация в одном тесте двух маркеров, один из которых отражает процессы фиброгенеза (*PIIINP*), а другой — процессы фибролизиса (*MMP-1*), позволит повысить точность неинвазивной оценки фиброза [25].

В исследовании с участием пациентов с НАЖБП было также показано, что уровень *MMP-1* дает возможность с высокой точностью установить стадии фиброза F2 (чувствительность теста составила 88%, специфичность 81,8%) и F3 (чувствительность теста равнялась 90,9%, специфичность 55,56%). В то же время применение этого маркера не позволяло диагностировать минимальный фиброз у данной категории больных (F1). Напротив, уровень *трансформирующего фактора роста  $\beta$*  (*TGF- $\beta$* ) статистически значимо отличался у пациентов со стадиями фиброза F1, F2 и F3 (чувствительность и специфичность теста для диагностики стадии фиброза F1 — 100 и 94,4%; стадии фиброза F2 — 100 и 93,9%; стадии фиброза F3 — 97,7 и 100% соответственно) [27].

Описанные выше маркеры входят в состав различных индексов. Например, *FibroSpect*<sup>®</sup> ( $\alpha$ 2-макроглобулин, гиалуроновая кислота и *TIMP-1*), *MP3* (*MMP-3*, *TIMP-1*), *Enhanced Liver Fibrosis score*<sup>®</sup>, *ELF* (гиалуроновая кислота, *PIIINP*, *TIMP-1*), *Hepascore*<sup>®</sup> (билирубин, ГГТП, гиалуроновая кислота,  $\alpha$ 2-макроглобулин, возраст, пол), *Fibrometer*<sup>®</sup> (количество тромбоцитов, ПИ,

АсАТ, гиалуроновая кислота,  $\alpha$ 2-макроглобулин, мочеви́на, возраст), что, как уже говорилось выше, позволяет повысить диагностическую точность неинвазивных тестов. Пять из перечисленных выше диагностических тестов доступны на рынке, к ним наряду с FibroTest® относят также FibroSpect® (США), Fibrometer® (Франция), ELF® (США) и Hepascore® (Австралия) [11].

Исследования по оценке чувствительности, специфичности и прогностической ценности этих тестов для неинвазивной диагностики фиброза были выполнены с участием групп пациентов с заболеваниями печени различной этиологии.

В соответствие с результатами систематического обзора, опубликованного R. Chou и N. Wasson [13], диагностическая точность FibroTest® была сопоставима с таковой у Hepascore® и не превышала диагностическую точность индекса FIB4 для неинвазивной оценки фиброза печени у больных ХГС. Данные исследований по изучению прогностической ценности ELF® для определения стадии фиброза при ХГС также оказались неубедительными (площадь под кривой ROC составила 0,77). Было показано, что на величину этого индекса влияют возраст (значения теста выше у пожилых лиц) и пол пациентов (значения теста выше у мужчин), что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Напротив, применение Fibrometer® давало возможность с высокой диагностической точностью определить выраженный фиброз и цирроз печени у больных ХГС (площадь под кривой ROC 0,82 и 0,91 соответственно).

FibroTest® с высокой точностью позволяет исключить наличие тяжелого ( $\geq$ F3) фиброза у пациентов с НАЖБП (площадь под кривой ROC составляет 0,68–0,89 по данным разных авторов). Сопоставимые результаты получены и в исследованиях с применением индекса ELF® для неинвазивной диагностики фиброза у этой категории больных (площадь под кривой ROC для стадии фиброза  $\geq$ F3 превышала 0,9) [17].

Результаты исследований свидетельствуют о высокой чувствительности FibroTest® для диагностики цирроза у пациентов с алкогольной болезнью печени (чувствительность теста достигала 100%, так как у всех пациентов с циррозом печени значения указанного индекса составляли  $\geq$ 0,3). Чувствительность FibroTest® для диагностики выраженного фиброза (F2–F4) у этой категории больных была ниже — 84%, прогностическая ценность отрицательного результата теста составила 70% [17]. Показатели FibroTest® у пациентов с алкогольной болезнью печени с высокой степенью достоверности коррелировали с результатами гистологического исследования биоптатов печени (коэффициент внутригрупповой корреляции составлял 0,961 для стадии фиброза F4 и 0,899 для стадии фиброза F1) [8]. В то же время показатели FibroTest® коррелировали с про-

гнозом пациентов с алкогольной болезнью печени: при значениях индекса  $<$ 0,3 (отсутствие или минимальный фиброз печени) 10-летняя выживаемость больных составляла 92%, а при значениях  $>$ 0,58 (тяжелый фиброз) она не превышала 62,6% [17].

В ряде других работ установлена высокая диагностическая точность Fibrometer® и Hepascore® для определения выраженного фиброза у пациентов с алкогольной болезнью печени. Как и показатели FibroTest®, результаты этих двух тестов коррелировали со стадией фиброза по данным гистологического исследования биоптатов печени ( $r=0,72$  и  $r=0,71$  соответственно) [17]. Значения индекса FibroTest® коррелировали также с показателями выживаемости пациентов с ХГВ. Так, при значении индекса  $\leq$ 0,73 5-летняя выживаемость составляла 96,8%, а при значениях  $>$ 0,85 — 49,2% [10].

В некоторых работах была продемонстрирована высокая диагностическая точность индекса Hepascore® для определения выраженного фиброза (площадь под кривой ROC составила 0,77) [8] и индекса ELF® при применении его в сочетании с индексом APRI для диагностики фиброза печени стадии F3–F4 у пациентов с ХГВ (чувствительность составила 90%, специфичность 100%, прогностическая ценность положительного результата теста — 100%, отрицательного результата — 96,4%) [22].

В соответствии с результатами исследования В.К. Kim и соавт. [24], включавшего 170 пациентов с ХГВ, значения индекса ELF® позволяли предсказать развитие декомпенсации заболевания, *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) или летального исхода, ассоциированного с заболеванием печени у этой категории больных (значение площади под кривой ROC 0,8;  $p<$ 0,05).

Все перечисленные выше прямые сывороточные маркеры фиброза были изучены также в исследованиях с участием пациентов с ПБЦ, однако данных о рассматриваемой проблеме у этой категории больных немного.

В исследовании A. Voumvouraki и соавт. [42] приняли участие 62 пациента с ПБЦ, 44 с ХГС, 38 с ГЦК и 34 с циррозом печени вирусной этиологии. Группу контроля составили 60 здоровых добровольцев. Авторы определяли уровни домена 7s коллагена IV типа, гиалуроновой кислоты, лептина и ламинина в периферической крови больных, кроме того, у 15 пациентов с ПБЦ IV стадии и 17 обследуемых с циррозом печени вирусной этиологии были взяты образцы крови из печеночных вен для исследования содержания перечисленных выше маркеров. Содержание гиалуроновой кислоты у пациентов с заболеваниями печени любой этиологии статистически значимо превышало аналогичный показатель в группе контроля, при этом наиболее высокие уровни наблюдались в группе с ПБЦ III и IV стадий и группе

с ГЦК (в обоих случаях  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой). Также уровень гиалуроновой кислоты статистически значимо отличался между группами с ПБЦ III–IV стадий и с ПБЦ I–II стадий ( $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований.

Уровни лептина, ламинина и домена 7s коллагена IV типа, измеренные в периферической крови и крови из печеночных вен, были сопоставимыми, в то время как содержание гиалуроновой кислоты в крови из печеночных вен было достоверно ниже, чем в периферической крови, но только у пациентов с ПБЦ IV стадии ( $p < 0,05$ ). Объяснением такого различия может служить снижение скорости секреции гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками синусоидов.

Содержание домена 7s коллагена IV типа, как и гиалуроновой кислоты, у всех групп пациентов статистически значимо превышало аналогичный показатель в группе контроля, при этом наиболее высокие уровни были вновь зарегистрированы в группах с ПБЦ III–IV стадий ( $p < 0,001$ ) и группе с ГЦК ( $p < 0,001$ ) — все показатели в сравнении с контрольной группой. Достоверных различий в уровне домена 7s коллагена IV типа у пациентов с ПБЦ I–II стадий и ПБЦ III–IV стадий не найдено.

В отношении ламинина следует отметить, что его содержание у пациентов с ПБЦ и в группе контроля достоверно не отличалось, более того, статистически значимых различий в концентрации этого гликопротеина у больных ПБЦ I–II стадий и пациентов с ПБЦ III–IV стадий не зарегистрировано. Эти результаты согласуются с данными О. Ваşар и соавт., которые показали, что уровень ламинина не может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заболевания у пациентов с ПБЦ [8]. Однако значительное повышение концентрации ламинина у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, а также высокая специфичность (100%) и прогностическая ценность положительного результата (100%) позволяют использовать этот маркер для прогнозирования стадии фиброза у пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии.

Исследования у животных моделей не подтвердили предположения о том, что лептин является мощным профибротическим фактором, поскольку активирует клетки Купфера и стимулирует продукцию TGF- $\beta$  эндотелиальными клетками. Уровни лептина были повышены у пациентов всех групп, но статистически значимо превышала аналогичный показатель в группе контроля лишь у пациентов с ПБЦ. Тем не менее, различия между больными с ранними и терминальными стадиями ПБЦ были не достоверны.

Оценивалось также влияние терапии УДХК в течение 6 мес на уровень прямых сывороточных маркеров фиброза в периферической крови

и в крови из печеночных вен. На фоне лечения отмечено повышение содержания гиалуроновой кислоты в периферической крови (но не в крови из печеночных вен) —  $p < 0,001$ , что может свидетельствовать о сохранении низкой скорости поступления гиалуроновой кислоты в синусоиды и, следовательно, о их капилляризации. Влияние УДХК на остальные показатели не зарегистрировано. Такому результату существуют два возможных объяснения: 1) УДХК не влияет на уровни этих биохимических показателей; 2) длительность терапии на протяжении 6 мес недостаточна для оценки эффектов препарата.

В табл. 2 представлены характеристики тестов с определением уровня гиалуроновой кислоты, лептина, ламинина, коллагена IV типа, отражающие их способность к диагностике ранних и терминальных стадий ПБЦ [42].

В ретроспективном исследовании М. Friedrich-Rust и соавт. [19] были проанализированы данные 74 пациентов (36 — с ХГС, 10 — с ХГВ и 28 — с ПБЦ). Цель работы состояла в сопоставлении точности комбинированных тестов — ELF и FibroTest, а также инструментальных методов (транзиторной эластографии) для диагностики стадии фиброза. Результаты исследования говорят о том, что ELF и FibroTest обладают сопоставимой высокой диагностической точностью для определения выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ) — площадь под ROC-кривой 0,78 и 0,69 соответственно, тяжелого фиброза ( $F \geq 3$ ) — площадь под ROC-кривой 0,79 и 0,72 и цирроза печени — площадь под ROC-кривой 0,92 и 0,91. Авторы провели также сравнительный анализ с участием 66 пациентов и сделали заключение, что ELF и FibroTest информативны у большего количества больных, чем транзиторная эластометрия.

Высокая диагностическая точность ELF для неинвазивной диагностики фиброза при ПБЦ и оценки скорости прогрессирования заболевания была подтверждена и в исследовании М. J. Mayo и соавт. [28], в котором участвовал 161 пациент с ПБЦ. Период наблюдения составлял в среднем 7,3 года. Авторы показали, что точность ELF для определения прогноза пациентов с ПБЦ на ранних стадиях заболевания (за 4–6 лет до появления первых признаков портальной гипертензии) была достоверно выше, чем у индексов MELD и Mayo. Кроме того, исследователи установили, что увеличение индекса ELF на 1 балл ведет к повышению в 3 раза риска возникновения осложнений портальной гипертензии в будущем.

Семьдесят семь пациентов с ПБЦ, получавших УДХК или УДХК в комбинации с будесонидом, были включены в исследование М. Farkkila и соавт. [16]. Сывороточные маркеры и гистологические данные были проанализированы на момент начала исследования и через 3 года. Авторы показали, что APRI и индекс PBC score (уровень

Таблица 2

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность изучавшихся тестов для диагностики ранних (I и II) и поздних (III и IV) стадий ПБЦ [42]

Показатель	Гиалуриновая кислота	Лептин	Ламинин	Домен s7 коллагена IV типа
Чувствительность, %	91,3	66,7	66,7	65
Специфичность, %	58,1	66,7	66,7	71
PPV, %	61,7	60,0	50	62,5
NPV, %	90	72,7	80	73,3
Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	0,74 (0,6–0,87)	0,63 (0,37–0,89)	0,59 (0,27–0,92)	0,7 (0,55–0,84)
LR	2,18	2,00	2,00	2,25

PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; LR – отношение правдоподобия для положительного результата

гиалуриновой кислоты, PIIINP, желчных кислот и AcAT) позволяют диагностировать фиброз F0–F1 и фиброз F2–F3. Индекс PBC score с высокой точностью свидетельствует о наличии выраженного фиброза (F2–F3) – площадь под ROC-кривой 0,785; чувствительность и специфичность этого теста для диагностики фиброза F2–F3 составляли 85 и 65%, соответственно при выборе в качестве пограничного значения – 66%. Авторы также утверждают, что индекс PBC score можно применять для мониторинга ответа на терапию УДХК на ранних стадиях заболевания. По-видимому, это связано с тем, что в его состав входит уровень желчных кислот, который, как было показано в этом исследовании, коррелирует со стадией ПБЦ и фиброза на момент включения в исследование и на фоне терапии УДХК.

## Заключение

Фиброз сопровождает течение заболеваний печени любой этиологии. Степень развития внеклеточного матрикса в печени является своего рода мерой активности и скорости развития воспалительного процесса, продолжительности и прогноза заболевания.

В результате изучения механизмов развития и регресса фиброза сформировалось представление о клетках, медиаторах и компонентах внеклеточного матрикса, участвующих в этих процессах [5]. Благодаря этому появилась возможность количественной оценки фиброза печени с применением неинвазивных тестов, основанных как на анализе

содержания в периферической крови веществ, непосредственно участвующих в различных этапах синтеза и распада соединительной ткани, так и на рутинных лабораторных тестах, отражающих активность воспаления, степень нарушения синтетической функции печени и прогрессирования фиброза.

В литературе представлены результаты большого количества исследований по оценке диагностической точности различных тестов и шкал, сочетающих в себе не только прямые, но и непрямые сывороточные маркеры фиброза. При этом основная их часть выполнена с участием больных ХГС, в меньшем количестве работ речь идет о пациентах с НАЖБП и алкогольной болезнью печени и, наконец, крайне мало сведений о пациентах с хроническими холестатическими заболеваниями печени и ХГВ.

Учитывая, что характер распределения внеклеточного матрикса, а также основной вид эффекторных клеток, участвующих в процессах фиброгенеза, зависят от этиологии заболевания печени, организация и проведение дополнительных проспективных исследований у этих категорий больных позволят разработать новые, возможно, более эффективные тесты.

Применение доступных в настоящее время на рынке тест-систем, а также индексов, основанных на непрямых маркерах фиброза, в сочетании с биопсией печени может более точно оценить стадию фиброза печени у каждого конкретного пациента.

## Список литературы

- Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005:165 с.
- Liver diseases and biliary tracts. Manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. 2ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2005:165 p.
- Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011:168 с.
- Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. M.: GEOTAR-Media, 2011:168 p.
- Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. Рус мед журн 2007; 1:11-6.

3. *Pavlov Ch.S.* Principles of liver fibrosis and cirrhosis diagnostics and treatment approach. *Rus med zhurn* 2007; 1:11-6.
4. *Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шулпекова Ю.О., Золотаревский В.Б.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2005; 15(2):13-20.
4. *Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O., Zolotarevsky V.B.* Modern concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment of liver fibrosis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2005; 15(2):13-20.
5. *Шурокова Е.Н.* Молекулярные механизмы холестаза. *Рос мед вести* 2009; 1:15-22.
5. *Shirokova Ye.N.* Molecular mechanisms of cholestasis. *Ros med vesti* 2009; 1:15-22.
6. *Alempijevic T., Krstic M., Jesic R.* Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(5):591-4.
7. *Alkhouiri N., McCullough A.J.* Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(10):661-8.
8. *Başar O., Yimaz B., Ekiz F., et al.* Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(2):152-8.
9. *Berzigottia A., Ashkenazia E., Revertera E., et al.* Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers* 2011; 31(3):129-38.
10. *Castera L.* Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014; 34(Suppl 1):91-6.
11. *Castera L.* Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(2):291-303.
12. *Castera L., Pinzani M.* Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010; 375(9724):1419-20.
13. *Chou R., Wasson N.* Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158:807-20.
14. *Chrostek L., Panasiuk A.* Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(25):8018-23.
15. *Erdogan S., Dogan H.O., Sezer S., et al.* The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(4):300-8.
16. *Farkkila M., Rautiainen H., Karkkainen P., et al.* Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008; 28(6):787-97.
17. *Fitzpatrick E., Dhawan A.* Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10851-63.
18. *Floreania A., Cazzagona N., Martinesa D., et al.* Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43(11):887-92.
19. *Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J., et al.* Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10(103):1-8.
20. *Garrido M.C., Hubscher S.G.* Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1996; 49:556-9.
21. *Gressner A., Gao C., Gressner O.* Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: A short survey. *World J Gastroenterol* 2009; 15(20):2433-40.
22. *Gümüşay O., Ozenirler S., Atak A., et al.* Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2013; 43(3):228-37.
23. *Halfon P., Bourlière M., Pénaranda G.* Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005; 4(6):1-7.
24. *Kim B.K., Kim H.S., Yoo E.J., et al.* Risk assessment of clinical outcomes in asian patients with chronic hepatitis B using enhanced liver fibrosis test. *Hepatology* 2014; Accepted article.
25. *Leroy V., Monier F., Bottari S., et al.* Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2):271-9.
26. *Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726-36.
27. *Mahmoud A.A., Bakir A.S., Shabana S.S.* Serum TGF- $\beta$ , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18(5):327-33.
28. *Mayo M.J., Parkes J., Adams-Huet B., et al.* Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis (ELF) assay. *Hepatology* 2008; 48(5):1549-57.
29. *McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., et al.* Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59(9):1265-9.
30. *Montazeri G., Estakhri A., Mohamadnejad M., et al.* Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2005; 5(32):1-7.
31. *Nyblom H., Björnsson E., Simrén M., et al.* The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006; 26(7):840-5.
32. *Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S.* Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42:22-36.
33. *Poynard T., Munteanu M., Imbert-Bismut F., et al.* Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50:1344-55.
34. *Rath T., Roderfeld M., Güler C., et al.* YKL-40 and transient elastography, a powerful team to assess hepatic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(11):1369-80.
35. *Righi S., Fiorini E., De Molo C., et al.* ARFI elastography in patients with chronic autoimmune liver diseases: A preliminary study. *J Ultrasound* 2012; 15(4):226-31.
36. *Rockey Don C., Bissell D. Montgomery.* Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43:113-20.
37. *Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y., Yamaguchi Y., Kawakita T., Yamamoto N., Kaszushi S., Murata K., Nakano T.* Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11(4):476-81.
38. *Schiavon L., Narciso-Schiavon J., de Carvalho-Filho R.J.* Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2014; 20(11):2854-66.
39. *Sowa J.P., Atmaca Ö., Kahraman A.* Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling. *PLoS One* 2014; 9(7).
40. *Suzuki A., Angulo P., Lymp J., et al.* Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25:779-86.
41. *Trivedi P.J., Bruns1 T., Cheung A., et al.* Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014; 60(6):1249-58.
42. *Voumvouraki A., Koulentaki M., Notas G., et al.* Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2011; 22(1):77-83.

# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза

В. Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Е. Н. Широкова<sup>1</sup>, М. В. Маевская<sup>1</sup>, Ч. С. Павлов<sup>1</sup>,  
О. С. Шифрин<sup>1</sup>, И. В. Маев<sup>2</sup>, А. С. Трухманов<sup>1</sup>

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

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

## Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, Ye.N. Shirokova<sup>1</sup>, M.V. Mayevskaya<sup>1</sup>, Ch.S. Pavlov<sup>1</sup>, O.S. Shifrin<sup>1</sup>,  
I.V. Mayev<sup>2</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</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> 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

### Методология

Доказательной базой для рекомендаций служат публикации, вошедшие в базы данных PubMed и Cochrane. Для оценки качества и силы доказательств использовались рейтинговые схемы (табл. 1 и 2).

### Диагностика холестаза

Холестаз представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Клинические признаки заболевания — слабость, кожный зуд и в ряде случаев желтуха. При бессимптомном течении холестаза ранние биохимические маркеры — повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП), в дальнейшем присоединяется увеличение содержания конъюгированного билирубина.

Холестаз принято разделять на внутри- и внепеченочный. **Внутрипеченочный холестаз** может быть следствием функциональных дефектов образования желчи на уровне гепатоцита или обструкции на уровне внутрипеченочных желчных протоков. В развитии заболевания могут принимать участие оба механизма, например при лимфомах. Холестаз считается хроническим, если он длится более 6 месяцев. В основе многих холестатических заболеваний лежит внутрипеченочный холестаз, однако в случае склерозирующего холангита могут поражаться мелкие и крупные внутри- и/или внепеченочные желчные протоки.

При бессимптомном течении холестаза может быть выявлен случайно по повышению уровней ЩФ и  $\gamma$ -ГТП в ходе диспансерного обследования или при проведении исследования биохимических тестов по поводу другого заболевания. Для холестаза малоспецифично изолированное повышение уровня  $\gamma$ -ГТП, что может быть результатом

Таблица 1

## Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

Уровень доказательности	Доказательная база
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследование без рандомизации
II-2	Аналитические исследования случай–контроль или когортные
II-3	Описание серий случаев, отдельные неконтролируемые экспериментальные работы
III	Мнение авторитетных экспертов, описательная эпидемиология

Таблица 2

## Рейтинговая схема для оценки уровня надежности рекомендаций

Уровень надежности рекомендаций	Пояснения	Обозначения
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	Обозначения
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

индукции фермента в ответ на прием алкоголя или лекарственного препарата. Изолированное повышение уровня ЩФ может быть обнаружено при прогрессирующем внутрипеченочном семейном холестазае 1-го и 2-го типа, нарушениях синтеза желчных кислот, а также в случае быстрого роста костной ткани (у детей), при заболеваниях костей (болезнь Педжета) или во время беременности. Диагностическими критериями холестаза принято считать повышение уровня ЩФ в 1,5 раза от *верхней границы нормы* (ВГН) и уровня  $\gamma$ -ГТП в 3 раза от ВГН.

Дифференциальная диагностика при холестазае включает достаточно большой круг различных заболеваний (табл. 3 и 4). Тем не менее, первый важный этап диагностического поиска — это разграничение внутри- и внепеченочного холестаза.

Необходим тщательный анализ анамнеза и подробное физикальное исследование. Уже на этом этапе опытный клиницист может составить верное представление о природе холестаза [4, 9]. Важно выяснить наличие профессиональных вредностей и уточнить лекарственный анамнез. Любой препарат, принимаемый в течение 6 недель до манифестации болезни (в том числе травы, витамины и пр.), можно рассматривать как причину холестаза и следует отменить прием назначенного средства. Указание на лихорадку с ознобами и боль в правом подреберье с большой долей вероятности говорит об обструктивном холангите (в част-

ности, на фоне холедохолитиаза), однако такая картина может быть и при алкогольном гепатите, реже при вирусном гепатите. Достоверность предположения о наличии билиарной обструкции повышают сведения о перенесенной операции на желчных путях. На влияние наследственности может указывать наличие холестатических болезней в семье. Некоторые варианты холестаза могут быть выявлены только при определенных обстоятельствах (беременность, трансплантация печени, ВИЧ-инфекция и др.), что требует проведения специальных исследований, не обязательных для всех пациентов.

Первым шагом на пути исключения расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков и наличия объемных образований должно быть *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости. УЗИ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, это неинвазивный, довольно распространенный и относительно недорогой метод. К его недостаткам следует отнести субъективность оценки полученных данных, а также возможность пропустить изменения желчных протоков, свойственные склерозирующему холангиту. Кроме того, как правило, недостаточно хорошо визуализируются нижняя часть общего желчного протока и поджелудочная железа.

Результаты *компьютерной томографии* (КТ) можно считать более объективными, однако исследование связано с определенной лучевой нагруз-

Таблица 3

## Причины внутрипеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз	Холангиоцеллюлярный холестаз
<p>Сепсис, эндотоксемия</p> <p>Вирусные гепатиты</p> <p>Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит</p> <p>Лекарственный холестаз, холестаз на фоне парентерального питания</p> <p>Генетические нарушения — доброкачественный рецидивизирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, дефицит <i>ABCB4</i> (гена, кодирующего каналикулярную экспортную помпу фосфолипидов), внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия</p> <p>Злокачественные инфильтративные заболевания — гематологические заболевания, метастазы опухоли</p> <p>Доброкачественные инфильтративные заболевания — амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления</p> <p>Паранеопластические синдромы — лимфогранулематоз, рак почки</p> <p>Порок развития желчных протоков: врожденный печеночный фиброз</p> <p>Узловая регенеративная гиперплазия</p> <p>Сосудистые заболевания: синдром Бадда—Киари, веноокклюзионная болезнь, застойная печень</p> <p>Цирроз любой этиологии</p>	<p><i>Первичный билиарный цирроз</i> — ПБЦ (АМА+/АМА–)</p> <p><i>Первичный склерозирующий холангит</i> (ПСХ)</p> <p>Перекрестные синдромы ПБЦ/АИГ и ПСХ/АИГ</p> <p>IgG4-ассоциированный холангит</p> <p>Идиопатическая дуктопения взрослых</p> <p>Порок развития желчных протоков: билиарная гамартома, синдром Кароли</p> <p>Муковисцидоз</p> <p>Лекарственная холангиопатия</p> <p>Болезнь «трансплантат против хозяина»</p> <p>Вторичный склерозирующий холангит, например на фоне холангиолитиаза, ишемическая холангиопатия (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, узелковый полиартериит и другие васкулиты), инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии и т. д.</p>

АМА — антимитохондриальные антитела; АИГ — аутоиммунный гепатит.

кой и может уступать УЗИ в изображении билиарного тракта.

Для визуализация желчных протоков можно использовать *магнитно-резонансную холангиопанкреатографию* (МРХПГ). Возможности метода в выявлении обструкции желчных протоков сопоставимы с таковыми при проведении *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ). *Эндоскопическое УЗИ* (эндоУЗИ) может считаться адекватной заменой МРХПГ для выявления камней желчных протоков и других причин внепеченочной билиарной обструкции.

**Внепеченочная обструкция желчных путей** может быть вызвана камнями, опухолями, кистами или стриктурами. ЭРХПГ остается «золотым стандартом» для визуализации билиарного тракта и устранения причин внепеченочной билиарной обструкции, однако даже при проведении исследования опытным специалистом возможно развитие осложнений: панкреатита (3–5% случаев); кровотечения при выполнении сфинктеротомии (2%), холангита (1%), летального исхода (0,4%). Таким образом, при подозрении на внепеченочную обструкцию желчных путей

и отсутствии однозначных показаний для проведения эндоскопического вмешательства следует выполнять МРХПГ либо эндоУЗИ, а не ЭРХПГ.

Если методы визуализации не выявляют механической обструкции желчных протоков, необходимо сосредоточиться на анализе внутрипеченочных причин холестаза (см. табл. 3 и 4).

У взрослых больных с хроническим внутрипеченочным холестазом следующий диагностический шаг — исследование АМА поскольку первичный билиарный цирроз — самая частая причина поражения мелких желчных протоков. Диагноз достоверен при наличии АМА в диагностическом титре  $\geq 1:40$  и холестатического профиля печеночных ферментов (при отсутствии других причин). В определенных случаях нужна биопсия печени. При отсутствии АМА следует выполнить МРХПГ в специализированных центрах [4, 34].

Если диагноз холестаза до конца остается неясным, требуется биопсия печени. Особенно важно качество ее проведения. Образец должен содержать не менее 10 портальных трактов, так как поражение печени бывает крайне неравномерным при патологии мелких желчных

## Причины внутрипеченочного холестаза у детей

<p>Метаболические заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– с вовлечением билиарного тракта — недостаточность <math>\alpha</math>1-антитрипсина, муковисцидоз,</li> <li>– без вовлечения билиарного тракта — галактоземия, тирозинемия, дефекты окисления жирных кислот, болезни накопления липидов и гликогена, пероксисомальные расстройства,</li> <li>– специфические расстройства билиарной функции — нарушения биосинтеза и конъюгации желчных кислот, канальцевой секреции (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз)</li> </ul> <p>Уменьшение числа желчных протоков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– с наличием синдромов (синдром Алажиля),</li> <li>– без синдромов</li> </ul> <p>Пороки развития желчных протоков</p> <p>Инфекции — бактериальные, вирусные</p> <p>Токсические факторы — парентеральное питание, лекарства</p> <p>Идиопатический неонатальный гепатит</p> <p>Цирроз любой этиологии</p>
---

протоков. В процессе интерпретации данных биопсии необходимо придерживаться следующей классификации: 1) заболевания с поражением желчных протоков — АМА-негативный ПБЦ, изолированный ПСХ мелких протоков, дефицит *ABCB4*, саркоидоз, идиопатическая дуктопения или лекарственный холестаз (типичные состояния представлены в табл. 5); 2) болезни, не связанные с поражением желчных протоков, болезни накопления и инфилтративные заболевания печени (гранулемы печени — без холангита, узловая регенеративная гиперплазия, пелиоз, расширение синусоидов и цирроз); 3) гепатоцеллюлярный холестаз с минимальными гистологическими изменениями — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, терапия эстрогенами или анаболиками, сепсис, полное парентеральное питание или паранеопластический феномен. Алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом представлен на рис. 1.

### Рекомендации

1. Необходимы детальный анализ истории заболевания и физикальное обследование (III/C1).
2. Первый этап в дифференциальной диагностике внутри- и внепеченочного холестаза — это проведение УЗИ органов брюшной полости (III/C1).
3. Для взрослых больных с хроническим холестазом обязательно исследование АМА в сыворотке крови (III/C1).
4. При неясной причине холестаза следующий диагностический шаг — проведение МРХПГ (III/C1).
5. Альтернативой МРХПГ для выявления дистальной обструкции желчных путей может служить эндоУЗИ (II-2/V1).
6. Диагностическая ЭРХПГ должна выполняться по строгим показаниям (II-2/A1). Если

предполагается терапевтическое лечение, предпочтение следует отдавать МРХПГ или эндоУЗИ, поскольку проведение ЭРХПГ в ряде случаев сопряжено с развитием осложнений (II-2/A1).

7. Если причина холестаза не установлена на предыдущих этапах диагностического поиска и тест на АМА отрицательный, следует выполнить биопсию печени (III/C1).

8. В случае отрицательных АМА-теста и данных биопсии, сопоставимых с ПБЦ или ПСХ, целесообразно, если возможно, выполнить генетический анализ для исследования *ABCB4*.

### 1. Первичный билиарный цирроз

Заболевание может манифестировать слабостью, зудом и/или желтухой, но, как правило, у большинства пациентов диагноз устанавливается на бессимптомной стадии. В редких случаях ПБЦ выявляют на стадии развития осложнений портальной гипертензии (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода). Обычно диагноз может быть достоверно установлен при повышении уровня ЩФ (печеночного происхождения) на протяжении 6 месяцев и по наличию АМА в диагностическом титре. Диагноз подтверждают данные биопсии печени с картиной негнойного деструктивного холангита. Также могут повышаться уровни  $\gamma$ -ГТП, трансаминаз и конъюгированного билирубина, однако эти изменения не являются диагностически значимыми. Типично повышение содержания иммуноглобулина М и холестерина. В развернутых стадиях заболевания отмечаются снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и повышение концентрации билирубина. У 90% больных ПБЦ выявляются АМА в диагностическом титре  $\geq 1:40$ , их специфичность составляет более 95%.

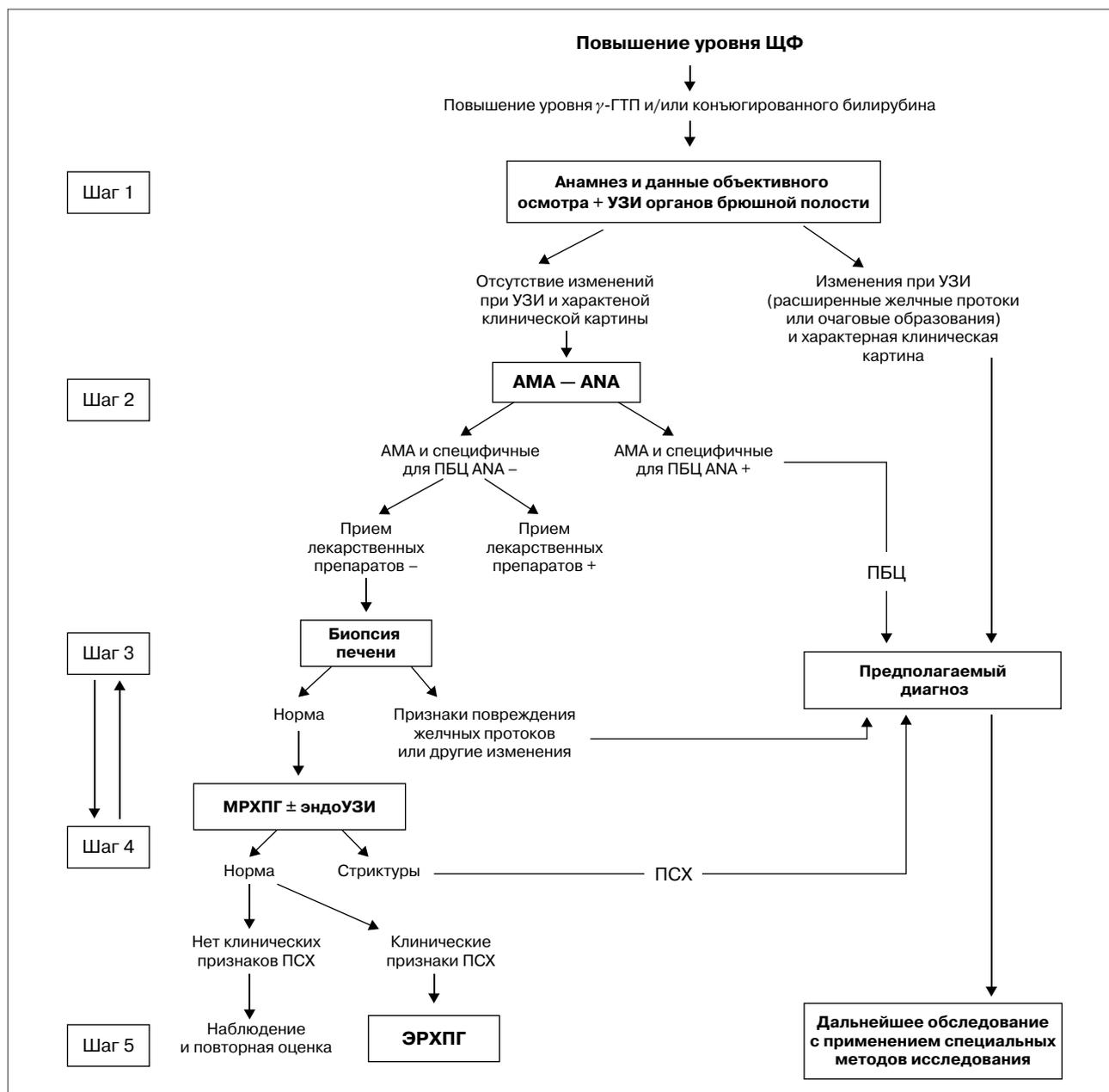


Рис. 1. Алгоритм диагностики холестатических заболеваний печени у взрослых пациентов

При возможности определяют АМА-М2 (антитела к Е2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса). У 30% больных ПБЦ обнаруживаются *неспецифические антинуклеарные антитела* (ANA). Антитела anti-Sp100 и anti-gp210 обладают для ПБЦ специфичностью более 95%, они могут использоваться в качестве маркеров в случае отсутствия АМА. Чувствительность этих антител ниже их специфичности. Гистологически выделяют 4 стадии ПБЦ по Ludwig в соответствии со степенью выраженности повреждения желчных протоков, воспаления и фиброза. Патогномичным в дебюте заболевания считается обнаружение гранулем в сочетании с фокальной облитерацией желчных протоков. Печень

может быть поражена неравномерно, в одном гистологическом препарате могут присутствовать все 4 стадии болезни; для заключения ориентируются на наиболее выраженные изменения. Специфичных УЗ-признаков для ПБЦ не существует [2–4, 35, 46].

### Рекомендации

1. Для постановки диагноза ПБЦ требуется обнаружение повышенного уровня ЩФ и наличие АМА в диагностическом титре  $\geq 1:40$  или АМА-М2. В этом случае проведение биопсии печени не является обязательным, но позволяет оценить активность и стадию заболевания (III/A1).

Таблица 5

## Типичные повреждения билиарного тракта и их основные причины

<p><b>Негнойный деструктивный холангит:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>первичный билиарный цирроз</li> <li>первичный склерозирующий холангит</li> <li>аутоиммунный гепатит</li> <li>лекарственный холангит</li> <li>саркоидоз</li> <li>дефицит <i>АВСВ4</i></li> <li>гепатиты С, В, Е</li> </ul> <p><b>Фиброзирующий облитерирующий холангит:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>первичный склерозирующий холангит</li> <li>вторичный склерозирующий холангит</li> <li>IgG4-ассоциированный холангит</li> <li>саркоидоз</li> </ul>	<p><b>Другие холангиты (редкие):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>злокачественный холангит</li> <li>лимфомы (ходжкинская и неходжкинские)</li> <li>системный мастоцитоз</li> <li>гистиоцитоз</li> <li>нейтрофильный холангит (нейтрофильный дерматоз)</li> </ul> <p><b>Пороки развития желчных протоков:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>билиарные гамартомы</li> <li>синдром Кароли</li> <li>врожденный печеночный фиброз</li> </ul>
--	--

2. При отсутствии специфичных для ПБЦ антител биопсия печени необходима. При диспропорциональном повышении уровня трансминаз и/или IgG биопсия нужна для выявления сопутствующих либо альтернативных процессов (III/C1).

3. АМА-позитивные больные с нормальным уровнем печеночных проб должны наблюдаться ежегодно с исследованием биохимических маркеров холестаза (III/C2).

### Рекомендации по лечению

1. Пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны длительно (II-2/V1) получать терапию *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1).

2. Желаемый длительный эффект от применения УДХК наблюдается у больных на ранних стадиях ПБЦ, а также у пациентов с хорошим биохимическим ответом (II-2/V1), который следует оценивать спустя 1 год терапии. Хорошим биохимическим ответом при этом считается уровень сывороточного билирубина  $\leq 1$  мг/дл (17 мкмоль/л), уровень ЩФ  $\leq 3$  ВГН и уровень *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ)  $\leq 2$  ВГН («Парижские критерии») или снижение на 40% либо нормализация уровня ЩФ («Барселонские критерии») – II-2/V1 [22, 51].

3. В настоящее время не существует единого мнения, как лечить больных с субоптимальным биохимическим ответом на терапию УДХК. Предлагается использовать комбинацию УДХК и будесонида (6–9 мг/день) на доцирротических стадиях заболевания (стадии I–III). Есть данные, что добавление к УДХК S-аденозил-L-метионина улучшает клиническую симптоматику и биохимические показатели (II/C2) [1].

4. Трансплантация печени должна обязательно рассматриваться в терминальной стадии ПБЦ, когда уровень билирубина превышает 6 мг/дл (103 мкмоль/л) либо имеет место декомпенсированный цирроз печени с неприемлемым качеством жизни или возможной смертью в течение года вследствие резистентного асцита и спонтанного бактериального перитонита, рецидивирующих кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, энцефалопатии либо гепатоцеллюлярной карциномы (II-2/A1).

### 2. Перекрестный синдром ПБЦ/АИГ

Первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит традиционно считаются двумя разными заболеваниями печени. В то же время есть больные с клиническими, биохимическими, серологическими и/или гистологическими чертами обоих заболеваний, которые могут обнаруживаться одновременно или последовательно. Для этих пациентов принят термин «перекрестный синдром» [2–6, 15, 19, 34].

Этиология и патогенез перекрестного синдрома не вполне ясны. Есть данные о наследственной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям печени. Каждое из двух заболеваний индуцируется одним или несколькими триггерными факторами, запускающими внутренние механизмы последующего прогрессирования.

При перекрестном синдроме один или два неизвестных патогенных фактора способны вызвать два различных аутоиммунных заболевания печени, которые протекают одновременно, либо единственный триггерный фактор способен привести к совершенно новому иммунному ответу и в результате может возникнуть смешанная картина двух аутоиммунных заболеваний с определенными аутоантителами [4, 6, 13].

## Рекомендации

1. Не существует стандартизованных диагностических критериев перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ. Следует пользоваться критериями, приведенными в табл. 6 (III/C2) [4, 15, 19].

2. О перекрестном синдроме ПБЦ/АИГ надо думать во всех случаях выявления ПБЦ, поскольку при установлении диагноза перекрестного синдрома изменится терапевтическая тактика (III/C2) [3, 6].

3. Рекомендуются комбинированная терапия УДХК и глюкокортикостероидами — ГКС (III/C2). Альтернативный подход — начало лечения с УДХК и при отсутствии адекватного биохимического ответа в течение 3 месяцев присоединение ГКС (III/C2). При длительном курсе иммуносупрессивной терапии доза стероидов может быть уменьшена за счет добавления азатиоприна (III/C2) [34].

Для диагностики перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ должны присутствовать, по крайней мере, 2 из 3 перечисленных критериев для каждого заболевания. Обязательно наличие типичных гистологических данных, приведенных в критериях АИГ [4, 15, 19].

### 3. Первичный склерозирующий холангит

ПСХ — хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. Отмечается облитерация желчных протоков с формированием мультифокальных стриктур. Это прогрессирующее заболевание, в конечном итоге приводящее к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Этиология неизвестна, есть доказательства участия генетических факторов. Соотношение мужчин к женщинам среди больных составляет 2:1. Как правило, болезнь возникает в возрасте около 40 лет, хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте. У 80% пациентов с ПСХ имеются *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК), в большинстве случаев язвенный колит. Типичный больной ПСХ — это молодой мужчина с ВЗК и/или клиническими чертами холестатического заболевания печени. У пациентов с клиническими, биохимическим и гистологическими признаками ПСХ, но нормальными холангиограммами диагностируют ПСХ малых протоков.

У половины больных заболевание распознают на бессимптомной стадии. Типичные признаки — зуд, боль в правом подреберье, слабость, потеря массы тела, эпизоды лихорадки. Реже болезнь манифестирует на стадии цирроза и осложнений портальной гипертензии. Физикальное обследование чаще всего выявляет гепато- и спленомегалию. Самый частый биохимический признак ПСХ — повышение уровня ЩФ. В то же время нормальный показатель ЩФ при наличии характерной клиники не должен исключать дальнейших шагов для установления диагноза ПСХ. Нередко может быть повышен уровень трансаминаз — в 2–3 раза от ВГН. У 70% больных при установлении диагноза содержание сывороточного билирубина в пределах нормы. У 61% пациентов повышен уровень IgG, как правило, в 1,5 раза от ВГН. У больных ПСХ обнаруживаются различные антитела: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA) — в 26–94%, антинуклеарные (ANA) — в 8–77%, антигладкомышечные (ASMA) — в 0–83%. Для установления диагноза ПСХ рутинный скрининг антител не требуется [2–4, 8, 46].

Данные биопсии печени подтверждают диагноз ПСХ, хотя и не являются специфичными и отличаются крайней вариабельностью. Принято выделять 4 стадии ПСХ — портальную, перипортальную, септальную и цирротическую. Для ПСХ считается специфичной картина перидуктального концентричного фиброза, но она обнаруживается далеко не всегда и не может определяться как патогномоничная.

УЗИ не является методом выбора для диагностики ПСХ, но в ряде случаев опытные специалисты могут обнаружить утолщение и/или фокальное расширение желчных протоков. Типичные холангиографические признаки ПСХ — диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжёобразные стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы. Как правило, поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки. В то же время при ПСХ встречается изолированное поражение внутривнутрипеченочных желчных протоков (менее чем в 25% случаев) [41, 46].

«Золотой стандарт» диагностики — ЭРХПГ, однако эта процедура может осложниться развитием панкреатита и сепсиса. В отдельных центрах

Таблица 6

Диагностические критерии перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ

Критерии ПБЦ	Критерии АИГ
ЩФ >2 ВГН или $\gamma$ -ГТП >5 ВГН АМА $\geq$ 1:40 Биопсия печени — негнойный деструктивный холангит	Аланинаминотрансфераза (АлАТ) >5 ВГН IgG >2 ВГН или ASMA в диагностическом титре Биопсия печени — умеренные или выраженные перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы

первым шагом для установления диагноза ПСХ считается МРХПГ. Чувствительность и специфичность данного метода для диагностики ПСХ составляет  $\geq 80$  и  $\geq 87\%$  соответственно. МРХПГ лучше выявляет изменения протоков проксимальнее места обструкции, а также позволяет обнаружить патологию в стенке желчных протоков, оценить состояние паренхимы печени и других органов. Вместе с тем небольшие изменения билиарного тракта в дебюте ПСХ могут быть пропущены при этом исследовании.

*ПСХ у детей.* Диагностические критерии аналогичны таковым у взрослых. В 47% случаев содержание ЩФ может быть в пределах возрастной нормы, обычно у этих пациентов повышен уровень  $\gamma$ -ГТП. Дебют ПСХ у детей часто характеризуется клиникой АИГ, в том числе высоким уровнем IgG, наличием ANA и/или ASMA в диагностическом титре и перипортальным гепатитом.

*Дифференциальная диагностика: ПСХ и вторичный склерозирующий холангит.* Для установления диагноза ПСХ необходимо прежде всего исключить причины вторичного склерозирующего холангита: предшествующие операции на желчных путях, холангиолитиаз и карциному желчных путей, хотя следует иметь в виду, что холангиолитиаз и холангиокарцинома могут осложнить течение ПСХ. В круг дифференциальной диагностики следует включать IgG4-ассоциированный холангит/аутоиммунный панкреатит, эозинофильный холангит, ВИЧ-холангиопатию, рецидивирующий гнойный холангит, ишемический холангит и др.

Дифференциальная диагностика между первичным и вторичным холангитом может быть крайне трудна. Следует принимать во внимание особенности клинического течения заболевания, наличие сопутствующих ВЗК, изменения, выявляемые на холангиограммах.

### Рекомендации

1. Диагноз ПСХ может быть установлен у пациентов с биохимическими маркерами холестаза, типичными данными МРХПГ при исключении причин вторичного склерозирующего холангита (II-2/V1). Биопсия при этом не обязательна, в то же время в случае ее проведения полученные данные помогают оценить активность и стадию заболевания.

2. При нормальных холангиограммах для диагностики ПСХ малых протоков биопсия печени необходима (III/C2). В случае наличия значительно повышенных показателей трансаминаз результаты биопсии позволяют диагностировать перекрестный синдром ПСХ/АИГ (III/C1).

3. ЭРХПГ следует провести: 1) когда данные МРХПГ неоднозначны (III/C2) — диагноз ПСХ может быть установлен при типичных изменениях на ЭРХПГ; 2) у больного с ВЗК при наличии

нормальной МРХПГ и подозрении на ПСХ (III/C2).

4. Если диагноз ПСХ установлен пациентам, у которых в анамнезе нет указаний на ВЗК, им следует выполнить колоноскопию с биопсией (III/C1). При наличии ВЗК у больных ПСХ колоноскопию необходимо повторять ежегодно (в отдельных случаях — раз в 2 года) (III/C1).

5. Для выявления образований желчного пузыря требуется ежегодное проведение УЗИ (III/C2).

6. Ранняя диагностика холангиокарциномы по результатам исследования биохимических маркеров или данным методов визуализации в настоящее время невозможна. При наличии клинических показаний следует выполнить ЭРХПГ с щеточной цитологией и/или биопсией (III/C2).

7. Прием УДХК (15–20 мг/день) улучшает результаты, выявленные при применении печеночных проб и суррогатных прогностических маркеров (I/V1), но не оказывает доказанного влияния на выживаемость больных ПСХ (III/C2).

8. Сегодня нет достаточной доказательной базы для широкого использования УДХК в качестве хемопревенции колоректального рака при ПСХ (II-2/C2). Применение УДХК может быть рекомендовано в группах высокого риска — пациентам с наследственной отягощенностью по колоректальному раку, с предшествующей колоректальной неоплазией или длительно существующим распространенным колитом (III/C2).

9. ГКС и другие иммуносупрессанты рекомендуются только больным с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ (III/C2).

10. При выраженных стриктурах желчных протоков со значительным холестазом показано хирургическое расширение последних (II-2/V1). Дренирование и установка билиарных стентов выполняются при неудовлетворительном эффекте от расширения протоков (III/C2). При проведении инвазивных вмешательств рекомендуется профилактическая антибиотикотерапия (III/C1).

11. В терминальных стадиях ПСХ показана трансплантация печени (II-2/A1), при наличии дисплазии холангиоцитов или рецидивирующем бактериальном холангите также следует рассмотреть возможность ее проведения (III/C2).

### 4. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ

Данный синдром представляет собой иммуноопосредованное заболевание и характеризуется гистологическими чертами АИГ и типичными для ПСХ изменениями на холангиограммах (III/C2). Прогноз у таких больных лучше, чем при изолированном ПСХ, но хуже, чем при АИГ. Рекомендуется проведение комбинированной терапии УДХК и иммуносупрессантами (III/C2). На терминальных стадиях заболевания показана трансплантация печени (III/A1) [3, 4, 6, 66].

## 5. Иммуноглобулин G4-ассоциированный холангит (ИАХ)

Это заболевание неизвестной этиологии, описанное относительно недавно, характеризуется биохимическими и холангиографическими признаками ПСХ, частым вовлечением внепеченочных желчных протоков, ответом на противовоспалительную терапию, сочетанием с аутоиммунным панкреатитом, повышенным уровнем IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками желчных протоков и печеночной ткани. В отличие от ПСХ не ассоциировано с ВЗК.

### Рекомендации

1. ИАХ — склерозирующий холангит, отвечающий на терапию кортикостероидами (II-2/C2). Страдают им в отличие от ПСХ, как правило, пожилые люди. При адекватном ответе на иммуносупрессивную терапию заболевание имеет хороший прогноз (II-2/C2).

2. Диагноз ИАХ может быть установлен при типичных для склерозирующего холангита изменениях на холангиограммах и наличии: 1) гистологических признаков аутоиммунного панкреатита/ИАХ или 2) классических признаков аутоиммунного панкреатита по результатам методов визуализации и повышении уровня IgG4, или 3) двух биохимических, гистологических, инструментальных критериев и адекватном ответе на 4-недельный курс кортикостероидной терапии, что подразумевает возможность удаления билиарного стента без рецидива обструктивного холестаза и снижение уровня печеночных проб ниже двукратной верхней границы нормы (III/C2).

3. В случае рецидива или неполного ответа может потребоваться длительное лечение ГКС и/или азатиоприном (III/C2).

## 6. Генетические холестатические заболевания печени

### 6.1. Заболевания печени, ассоциированные с муковисцидозом

Поражение печени встречается у 27% больных муковисцидозом и характеризуется гепатомегалией, персистенцией повышенного уровня, по крайней мере, двух печеночных проб, отклонениями по данным УЗИ. Манифестация может быть в виде неонатального холестаза, стеатоза печени, фокального или мультилобулярного цирроза. Болезни печени находятся на втором месте среди причин смерти больных муковисцидозом.

### Рекомендации

1. Поражение печени наблюдается у каждого третьего больного муковисцидозом. Его можно диагностировать при обнаружении гепатомегалии,

ежегодном исследовании печеночных проб и при проведении УЗИ (III/C2).

2. УДХК (20–30 мг/кг/день) улучшает результаты печеночных проб (I/C1) и гистологическую картину (III/C1) при поражении печени в рамках муковисцидоза. Медикаментозной терапии, улучшающей жизненный прогноз, не существует (III/C2). Тактика выбора лечения на терминальной стадии заболевания — трансплантация печени (III/B1).

### 6.2. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (в англоязычной литературе *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis — PFIC*) представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, которые манифестируют у новорожденных либо в раннем детском возрасте и приводят к формированию цирроза печени в течение, как правило, первого десятилетия жизни. Больные редко живут более тридцати лет. Выделяют три типа этого заболевания, связанные с мутациями генов, контролирующих образование и транспорт желчи: при PFIC-1 и PFIC-2 определяется низкий, а при PFIC-3 — высокий уровень  $\gamma$ -ГТП.

PFIC-1 называют также болезнью Байлера. Обычно зуд и желтуха развиваются в течение первых недель после рождения ребенка. Сначала холестаз может быть эпизодическим, затем становится перманентным. Дети отстают в развитии, подавляющее большинство больных страдают также потерей слуха, водной диареей и панкреатитом. В биохимических тестах фиксируют нормальный и даже субнормальный уровень  $\gamma$ -ГТП, нормальный уровень холестерина, умеренное повышение показателей билирубина, в том числе конъюгированного, и трансаминаз, нарушение свертывания крови вследствие дефицита витамина К, значительное повышение содержания хенодзоксихоловой и холевой кислот. УЗИ, КТ или МРТ не выявляют какой-либо патологии, в том числе расширения внутри- или внепеченочных желчных протоков. Гистологическое исследование биоптатов печени демонстрирует картину «чистого» внутрипеченочного холестаза с незначительным некрозом гепатоцитов и образованием гигантских клеток. У больных PFIC-2 обнаруживаются признаки более активного воспаления и выраженного некроза гепатоцитов, а при PFIC-3 — пролиферация дуктул. Краеугольным камнем в диагностике PFIC-1 является определение мутации гена *ATP8B8* [4, 41, 52].

Мутации гена экспортной помпы желчных кислот (*BSEP/ABCB11*) приводят к развитию PFIC-2. Клинические проявления этого заболевания сходны с PFIC-1, однако внепеченочные проявления отсутствуют, поскольку BSEP экс-

прессируется только в печени. PFIC-2 в отличие от PFIC-1 быстрее прогрессирует до стадии фиброза. Уровни желчных кислот и трансаминаз в сыворотке крови повышены, а уровень  $\gamma$ -ГТП низкий. PFIC-2 ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у детей [48].

PFIC-3 обусловлен мутациями гена *MDR3/ABCB4*, кодирующего экспортную помпу фосфолипидов. В отличие от других типов прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза при PFIC-3 холестатическая желтуха крайне редко развивается в неонатальном периоде. Манифестация заболевания происходит, как правило, в детском или подростковом возрасте. Первые симптомы — это желтуха, светлый кал, гепато- и спленомегалия или кожный зуд. На первом году жизни клинические признаки холестаза обнаруживают у трети больных. У подростков дебютом заболевания может быть желудочно-кишечное кровотечение. По мере прогрессирования болезни появляются симптомы печеночной недостаточности. В биохимических тестах отмечается повышение уровня  $\gamma$ -ГТП, трансаминаз, конъюгированного билирубина, ЩФ при нормальных показателях холестерина и первичных желчных кислот. УЗИ и холангиография не обнаруживают каких-либо типичных признаков заболевания. При гистологическом исследовании биоптата печени выявляют портальный фиброз и пролиферацию дуктул, на поздних стадиях — типичную картину билиарного цирроза. Для подтверждения диагноза целесообразно иммуногистохимическое исследование и молекулярный анализ *ABCB4* [25].

### Рекомендации

1. PFIC 1, 2 и 3-го типов представляют собой редкие хронические прогрессирующие заболевания у детей и подростков; 1-й и 2-й типы характеризуются низким уровнем  $\gamma$ -ГТП и интенсивным кожным зудом.

2. Медикаментозной терапии, улучшающей отдаленный прогноз пациентов с PFIC, не существует (III/C2). У части больных PFIC-3 прием УДХК улучшает результаты биохимических тестов (III/C2). Зуд может облегчаться на фоне применения рифампицина (III/C2). Детям, страдающим PFIC-1 и PFIC-2, может быть выполнена операция частичного наружного отвода желчи (III/C2). В терминальных стадиях показана трансплантация печени (III/B1).

### 6.3. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (в англоязычной литературе *Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis — BRIC*) характеризуется периодическими эпизодами желтухи и зуда при отсутствии прогресси-

вания заболевания печени. BRIC — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первый эпизод желтухи и зуда возникает обычно в конце второго, начале третьего десятилетия жизни, длится от нескольких недель до 18 месяцев, в среднем около 3 месяцев. Обострения, как правило, случаются раз в два года. Между приступами течение абсолютно бессимптомное. У женщин манифестация BRIC может быть связана с беременностью или приемом оральных контрацептивов. Уровень  $\gamma$ -ГТП остается нормальным или слегка повышается, а содержание ЩФ повышено у большинства пациентов. В отличие от больных PFIC при BRIC отсутствует прогрессирующее поражение печени, никогда не развивается цирроз.

### Рекомендации

1. BRIC характеризуется эпизодами холестаза, желтухи и кожного зуда в течение недель — месяцев с последующим полным разрешением всех симптомов (III/C1).

2. Эффективного лечения данной патологии не существует. Возможно применение УДХК, рифампицина, выполнение назобилиарного дренирования (III/C2).

### 6.4. Синдром Алажиля

Это аутосомно-доминантное мультиорганное заболевание, встречающееся у детей и подростков и характеризующееся хроническим прогрессирующим холестазом с дуктопенией без соответствующих воспалительных изменений в печени. Характерно типичное лицо с гипертелоризмом, глубоко посаженными глазами и широкой плоской переносицей, а также поражение сердца, почек, скелета, центральной нервной системы. У 70% пациентов болезнь вызвана мутацией гена *JAG1*.

### Рекомендации

1. Синдром Алажиля характеризуется холестазом с зудом и дуктопенией на ранних стадиях в комбинации с различными внепеченочными знаками и симптомами мультиорганной патологии (III/C2).

2. Эффективное медикаментозное лечение неизвестно (III/C2).

### 7. Лекарственный холестаз

Лекарственные поражения печени (ЛПП) принято подразделять в зависимости от уровня повышения основных печеночных проб на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Если уровень АЛАТ повышен более чем в 5 раз от верхней границы нормы, а индекс *R*, определяемый как отношение уровня АЛАТ к уровню ЩФ, больше или равен 5, речь идет о гепатоцеллюлярном поражении печени. Если уровень ЩФ повышен более чем в 2 раза, а индекс *R* равен

Таблица 7

Лекарственные препараты, которые чаще всего вызывают гепатоцеллюлярный или дуктулярный/дуктульный холестаза

Гепатоцеллюлярный холестаза	Дуктулярный/дуктульный холестаза
Половые гормоны	Аллопуринол
Карбамазепин	Амоксициллин-клавулоновая кислота
Хлорпромазин	Азатиоприн
Амоксициллин-клавулоновая кислота	Барбитураты
Триметоприм-сульфаметоксазол	Каптоприл
Эритромицин, кларитромицин	Карбамазепин
Нитрофураны	Хлорпропамид
Хлорпропамид	Клиндамицин
Азатиоприн	Фенитоин
Циклоспорин	Сульпирид
Пропафенон	Триметоприм-сульфаметоксазол
Нифедипин	Лекарственные травы
Лекарственные травы	
Нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид	

или меньше 2, диагностируют холестатическое поражение. В случае одновременного повышения уровней АлАТ и ЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а *R* больше 2, но меньше 5 говорят о смешанном лекарственном поражении.

Среди всех лекарственных гепатопатий доля холестатических поражений печени — около 30%. Как правило, такие поражения протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее.

ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10000 до 1 случая на 100000 пациентов, принимающих медикаменты в терапевтических дозах. Индивидуальная чувствительность к развитию холестаза под действием различных препаратов обусловлена генетически детерминированной экспрессией гепатобилиарных транспортеров и энзимов, участвующих в реакциях биотрансформации.

Лекарственный холестаза может быть вызван: 1) ингибированием экспрессии и/или функции гепатобилиарных транспортеров, приводящим к нарушению секреции желчи на гепатоцеллюлярном уровне либо 2) индукцией воспаления по типу идиосинкразии или гиперчувствительности на холангиоцеллюлярном уровне с развитием дуктулярного/дуктульного холестаза, что тоже влияет на секрецию желчи (табл. 7). Редко может развиваться синдром исчезающих желчных протоков с исходом в билиарный цирроз. На риск развития ЛПП оказывают влияние возраст, пол пациентов, доза препарата, совместное применение лекарственных средств [4, 41, 46].

Специфических диагностических тестов для выявления ЛПП не существует. Необходимо тщательно проанализировать историю заболевания, иметь в виду возможность связи между приемом лекарственного препарата и возникновением пато-

логии печени, а также исключить другие причины ее заболевания. Для этой цели полезно проведение УЗИ. Выполнение биопсии при установленном диагнозе лекарственного холестаза, как правило, не требуется. В большинстве случаев при прекращении приема препаратов, вызвавших холестаза, последний разрешается в течение 3 месяцев. В случаях тяжелого прогрессирующего или затянувшегося течения болезни биопсия может понадобиться для уточнения состояния печени и исключения других причин холестаза.

### Рекомендации

1. Диагноз холестатического ЛПП может быть установлен по повышению уровня ЩФ >2N или соотношению АлАТ/ЩФ <2 и наличию временной связи между приемом препарата и появлением клинической симптоматики, а также при исключении других причин холестаза (III/C1). Проведение биопсии необязательно (III/C2).

2. Рекомендуется прекращение приема препарата и тщательное наблюдение за клинической симптоматикой и биохимическими показателями (III/C2). Применение УДХК, ГКС и S-аденозил-L-метионина для терапии ЛПП может быть успешно, но отсутствует доказательная база в виде контролируемых исследований (III/C2).

## 8. Холестаза во время беременности

### 8.1. Внутрпеченочный холестаза беременных (ВХБ)

ВХБ представляет собой обратимую форму холестаза и характеризуется: 1) интенсивным кожным зудом, возникающим в большинстве случаев во втором или третьем триместрах беременности; 2) повышением уровня АлАТ и желчных

кислот натошак и 3) спонтанным разрешением всех симптомов в течение 4–6 недель после родов. Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, внутриутробная смертность), хотя по данным последних исследований уровень перинатальной смертности (9/1000) сопоставим с таковым среди общей популяции. Зуд, особенно сильный по ночам, влияет на качество жизни матери. Довольно редко при ВХБ возникают стеаторея и послеродовые кровотечения вследствие дефицита витамина К.

Патогенез ВХБ включает воздействие генетических, гормональных факторов, а также факторов окружающей среды.

Для установления диагноза ВХБ необходимо наличие кожного зуда (который не может быть объяснен другими причинами) и повышение содержания желчных кислот в сыворотке крови  $\geq 11$  мкмоль/л. Редко может наблюдаться изолированное повышение сывороточного уровня желчных кислот, у большинства пациенток увеличивается также активность АлАТ.

Уровень желчных кислот — самый чувствительный маркер холестаза беременных, он может повышаться до изменения других печеночных проб. Вероятность осложнений для плода существенно возрастает при раннем начале ВХБ (до 33 недели беременности) и повышении уровня желч-

ных кислот  $>40$  мкмоль/л. Показатель  $\gamma$ -ГТП может быть повышен при мутациях гена *ABCB4*. В 10–15% случаев наблюдается легкая желтуха за счет конъюгированного билирубина. Биопсия печени не требуется.

В случаях раннего или атипичного дебюта ВХБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией и острой жировой печенью беременных (табл. 8).

Если после родов симптоматика не разрешается, следует думать о других хронических болезнях печени — ПБЦ, ПСХ, дефиците *ABCB4* или хроническом гепатите С, при которых кожный зуд может появиться на последних неделях беременности.

Терапия первой линии — это УДХК в дозе 10–20 мг/кг/сут. На фоне лечения уменьшение выраженности кожного зуда и снижение уровня печеночных проб происходит у 67–80% пациенток с ВХБ. Дополнительный положительный эффект можно получить от добавления к терапии S-аденозил-L-метионина [17]. Если зуд не удается купировать в течение нескольких дней на фоне стандартной терапии УДХК, дозу препарата можно увеличить до 25 мг/кг/сут или применить комбинированную терапию УДХК + S-аденозил-L-метионин либо УДХК + рифампицин [39, 42, 53, 59].

В 10% случаев во время беременности могут появиться камни в желчном пузыре или билиарный

Таблица 8

Характеристика внутрипеченочного холестаза беременных, синдрома HELLP и острой жировой печени беременных

Показатель	Внутрипеченочный холестаз беременных	HELLP-синдром	Острая жировая печень беременных
Число выявляемых случаев, %	0,1–1,0	0,2–0,6	0,005–0,01
Триместр	Второй или третий	Третий и после родов	Третий или после родов
Наследственная отягощенность	Часто	Нет	Редко
Наличие преэклампсии	Нет	Да	50%
Типичные клинические признаки	Зуд, увеличение соотношения АлАТ/АсАТ, повышение уровня желчных кислот натошак	Гемолиз, повышение уровня печеночных проб, тромбоцитопения (часто $<50000$ /мкл)	Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия
Повышение уровня АлАТ	Умеренное до 10–20 N	Умеренное до 10–20 N	5–15 N
Билирубин	$<5$ мг/дл ( $<85$ мкмоль/л)	В большинстве случаев $<5$ мг/дл ( $<85$ мкмоль/л)	Часто $<5$ мг/дл ( $<85$ мкмоль/л)
Инструментальные методы исследования	Норма	Инфаркты печени, гематомы	Жировая инфильтрация
Материнская смертность, %	0	1–25	7–18
Фетальная/перинатальная смертность, %	0,4–1,4	11	9–23
Рецидив при последующих беременностях, %	45–70	4–19	20–70 (при наличии мутаций 3-гидроксиацил-коэнзим А дегидрогеназы)

сладж, яркая симптоматика наблюдается у 1,2% из этих пациенток. Диагноз основывается на анализе клинической картины, повышении уровня печеночных проб и данных УЗИ. При возникновении обструктивного холестаза в результате закупорки камнем общего желчного протока или ухудшении течения панкреатита следует выполнить ЭРХПГ, сфинктеротомию и экстракцию камня под прикрытием антибиотиков (ампициллин). Для наркоза в небольших дозах могут использоваться меперидин, пропофол, фентанил и мидозолам.

### 8.2. Применение лекарственных препаратов при лечении холестатических заболеваний печени во время беременности

В случае неактивного или малоактивного холестатического заболевания у женщин детородного возраста возможна неосложненная беременность без обострения заболевания печени. У больных АИГ или с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ может возникнуть обострение заболевания во время беременности или после родов.

**Урсодезоксихолевая кислота.** При холестатических заболеваниях разрешается назначение УДХК во втором и третьем триместрах беременности. Ни у матерей, ни у новорожденных не зафиксировано побочных эффектов от ее применения. Во время грудного вскармливания использование УДХК не одобрено, между тем следует отметить, что препарат практически безопасен для ребенка, поскольку в грудном молоке не обнаружено его значительного содержания.

**Глюкокортикостероиды.** Использование преднизолона безопасно в период беременности и лактации, но при применении в первом триместре увеличивается риск развития у детей расщелины неба (волчья губа).

**Азатиоприн.** Его применение безопасно для беременности, однако в исследованиях на животных описан тератогенный эффект препарата. Риски и выгода терапии должны в деталях обсуждаться с пациенткой. В грудное молоко азатиоприн проникает в очень небольших количествах, но возможность грудного вскармливания также должна решаться индивидуально.

### Рекомендации

1. Диагноз ВХБ устанавливается на основании появления зуда во время беременности, повышения уровней АлАТ и желчных кислот натощак в сыворотке крови и при исключении других причин зуда и нарушения функции печени (II-2/C2). Диагноз считается подтвержденным в случае нормализации печеночных проб после родов.

2. Женщин с ВХБ необходимо информировать о возможности преждевременных родов (II-2/V1). Специальное наблюдение за плодом не рекомендуется (III/C2). Прием УДХК уменьшает выражен-

ность зуда и улучшает результаты печеночных проб (I/V1), нет достаточных данных о защитном действии препарата в отношении развития осложнений у плода (II-1/C2). При недостаточной эффективности монотерапии целесообразно добавить к УДХК S-аденозил-L-метионин (I/V1). При удлинении протромбинового времени назначают витамин К (III/C2). Время родоразрешения следует обсуждать в каждом конкретном случае (II-2/C2).

3. Для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени можно использовать УДХК во втором и третьем триместрах (I/V1). Пациенткам с АИГ во время беременности следует назначать преднизолон (возможна комбинация с азатиоприном) для предотвращения обострения заболевания, которое может иметь более значимые негативные последствия для исхода беременности, чем потенциальный риск применения лекарств (III/C2).

4. При появлении во время беременности клиники холелитиаза следует выполнить эндоскопическую сфинктеротомию и операцию по удалению камня (II-3/V1). Даже в первом триместре рентгенологическое исследование нельзя считать абсолютно противопоказанным (III/C2). При бессимптомном течении желчнокаменной болезни холецистэктомия выполняется после родов (III/C2).

## 9. Внепеченочные проявления холестаза

### 9.1. Зуд

Кожный зуд может быть симптомом холестаза любой этиологии. Патогенез зуда до настоящего времени не расшифрован. В терминальных стадиях заболеваний печени он может ослабевать. Нет достаточной доказательной базы, что УДХК уменьшает зуд при холестазах за исключением случаев ВХБ.

Как препарат первой линии для купирования зуда широко используют холестирамин. В ряде случаев проблемой может стать плохая переносимость препарата из-за его вкуса, что можно устранить добавлением фруктового сока. Надо иметь в виду, что УДХК следует принимать не раньше чем через 4 часа после приема холестирамина, чтобы предотвратить ее связывание и снижение эффективности терапии.

Препаратом второй линии служит агонист преганового X-рецептора рифампицин. Есть данные о его двухлетнем эффективном применении. У 12% больных с холестазом на фоне использования рифампицина описано развитие лекарственного гепатита через 2–3 месяца приема. Поэтому важно начинать лечение с малых доз, тщательно мониторируя печеночные пробы перед увеличением дозы [47, 53].

К препаратам третьей линии относят антагонисты опиоидов. Их использование ограничи-

вается возможностью возникновения реакций, напоминающих синдром отмены. Есть данные об эффективном применении сертралина (механизм действия не ясен).

Не рекомендуется использовать антигистаминные средства (отсутствие положительного результата), ондансетрон (ограниченная эффективность) и фенобарбитал (выраженные побочные реакции).

При резистентном к терапии зуде описаны случаи позитивного эффекта от экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза и дренирования желчных протоков.

Последним средством лечения зуда может выступать трансплантация печени [2, 3, 6–8, 46].

### **Рекомендации (рис. 2)**

1. Терапия первой линии — холестирамин 4 г до 4 раз в день (II-2/V1). Следует разнести прием холестирамина и других лекарств по меньшей мере на 4 часа (II-3/V1).

2. Терапия второй линии — рифампицин в стартовой дозе 150 мг, при тщательном наблюдении за печеночными пробами можно увеличить дозу максимально до 600 мг/сут (I/A1).

3. Терапия третьей линии — налтрексон *per os* в дозе 50 мг/сут, стартовая доза 25 мг (I/V1). Следует рассматривать возможность применения этого препарата только при неэффективности или непереносимости холестирамина (или других ионообменных смол) и рифампицина (III/C1).

4. Терапия четвертой линии — сертралин в случае отсутствия эффекта от применения вышеуказанных средств (II-2/C2).

5. При неэффективности всех названных препаратов возможно направление пациентов в специализированные центры для проведения экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза или дренирования желчных протоков (III/C2).

6. Если вышеперечисленные лекарства и методы оказываются неэффективными, возможно выполнение трансплантации печени (III/C1).

### **9.2. Слабость**

Слабость — характерный симптом ПБЦ, выраженность ее не коррелирует с тяжестью заболевания печени. Прежде чем отнести данный симптом к проявлениям ПБЦ нужно исключить другие возможные причины, в том числе АИГ.

### **Рекомендации**

1. Требуется исключить гипотиреоз, анемию, диабет, депрессию, побочное действие лекарств и пр. (III/C2).

2. Следует минимизировать провоцирующие слабость факторы, включая избыток антигипертензивных препаратов, нарушение сна вследствие употребления кофе в вечерние часы и пр. (III/C2). Важна психологическая поддержка.

3. Для купирования слабости не рекомендуется проведение трансплантации печени (если к этому нет других показаний) (III/C1).

### **9.3. Остеопороз**

#### **Рекомендации**

1. У всех больных с холестазом необходимо оценить опасность развития остеопороза, обращая особое внимание на устранимые факторы такого риска и советы по модификации образа жизни (III/C2).

2. При установлении диагноза хронического холестатического заболевания печени следует выполнить денситометрию (III/C2). Повторное исследование проводят ежегодно в зависимости от выраженности холестаза и индивидуальных факторов риска (III/C2).

3. У всех пациентов с холестатическими заболеваниями печени показано применение кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя это положение не имеет достаточной доказательной базы (III/C2).

4. Если при денситометрии  $T < -2,5$  или имел место патологический перелом (I/V1), рекомендуется прием алендроната или других бифосфонатов, при  $T < -1,5$  назначение этих препаратов желательно (III/C2).

### **9.4. Жирорастворимые витамины**

#### **Рекомендации**

1. Все больные с холестазом должны принимать препараты кальция и витамин D перорально в качестве составной части программы по предупреждению остеопороза (III/C2).

2. В случаях выраженного холестаза при наличии стеатореи или доказанном низком уровне жирорастворимых витаминов следует назначить витамины А, Е и К *per os* (III/C2).

3. Парентеральное назначение витамина К показано профилактически перед проведением инвазивных процедур в случаях выраженного холестаза и при возникновении кровотечения (II-2/C1).

### **9.5. Варикозно-расширенные вены пищевода и гепатоцеллюлярная карцинома**

Как и при других хронических болезнях печени, при холестатических заболеваниях возможно появление варикозно-расширенных вен пищевода и гепатоцеллюлярной карциномы. Программы скрининга, профилактики и лечения аналогичны таковым при другой печеночной патологии. Независимые факторы риска возникновения варикозно-расширенных вен у больных ПБЦ — уровень тромбоцитов  $< 200 \times 10^9/\text{л}$ , уровень сывороточного альбумина  $< 40 \text{ г/л}$  и сывороточного билирубина  $> 20 \text{ мкмоль/л}$ .

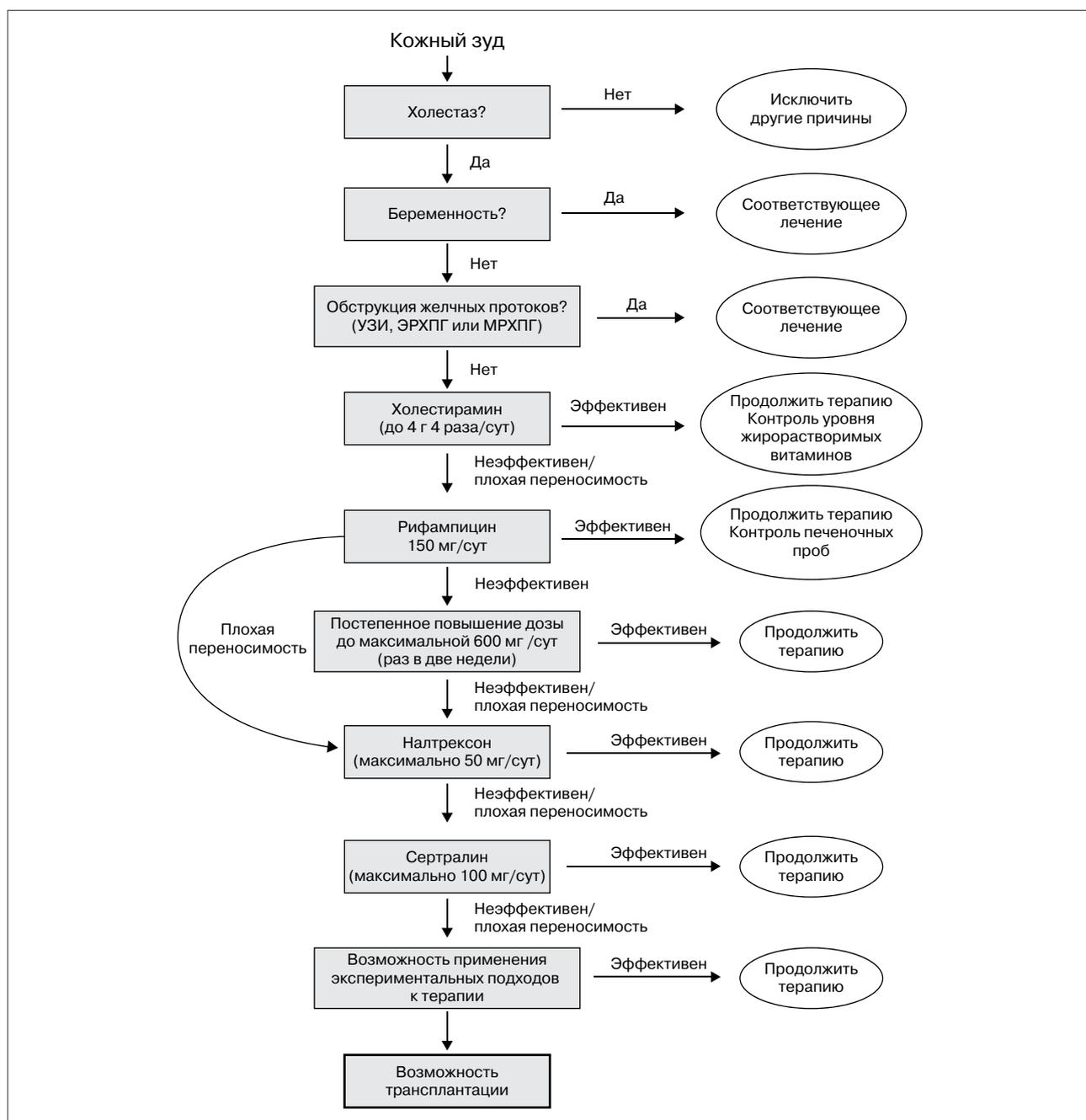


Рис. 2. Подходы к терапии кожного зуда при холестазах

## Список литературы

1. *Авезов С.А., Мансуров Ф.Х.* Эффективность совместного применения урсодезоксихолевой кислоты и гептрала в лечении первичного билиарного цирроза. *Клин мед* 2004; 3:55-8.
1. *Avezov S.A., Mansurov F.H.* Efficacy of ursodeoxycholic acid and heptral combination in treatment of primary biliary cirrhosis. *Klin med* 2004; 3:55-8.
2. *Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина.* 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005:536 с.
2. *Diseases of the liver and biliary tracts: manual for doctors / ed. by V.T. Ivashkin.* 2ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2005: 536 p.
3. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011:112 с.
3. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Autoimmune liver diseases in practice of clinician. 2 ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2011:112 p.
4. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н.* Холестаз. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2012:176 с.
4. *Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N.* Cholestasis: manual for doctors. M.: SIMK, 2012:176 p.
5. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Евану В.С., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б.* Клиника и лечение аутоиммунного перекреста – аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза.

- Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15(5):35-40.
5. *Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Yeshanu V.S., Pavlov Ch.S., Zolotarevsky V.B.* Clinical presentation and treatment of autoimmune overlap - autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2005; 15(5):35-40.
  6. *Лейшнер У.* Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анахарсис, 2005:174 с.
  6. *Leuschner U.* Autoimmune liver diseases and overlap syndrome. М.: Anakharsis, 2005:174 p.
  7. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М.: Литтерра, 2009:296 с.
  7. Rational pharmacotherapy in hepatology / ed. V.T. Ivashkin, A.O. Bueverov. М.:Litterra, 2009: 296 p.
  8. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство: Пер. с англ. / Под. ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999:864 с.
  8. *Sherlock Sh., Dooley J.* Diseases of the liver and biliary system: manual: Russian transl. / ed.: Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. М.: Geotar Meditsina, 1999: 864 p.
  9. *Широкова Е.Н.* Современные подходы к диагностике и лечению холестаза. Клинический персп гастроэнтерол гепатол 2008; 4:33-9.
  9. *Shirokova Ye.N.* Modern approach to diagnostics and treatment of cholestasis. Klin persp gastroenterol gepatol 2008; 4:33-9.
  10. *Широкова Е.Н.* Молекулярные механизмы холестаза. Рос мед вести 2009; 1:15-22.
  10. *Shirokova Ye.N.* Molecular mechanisms of a cholestasis. Ros med vesti 2009; 1:15-22.
  11. *Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т.* Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(5):37-45.
  11. *Shirokova Ye.N., Ivashkin K.V., Ivashkin V.T.* Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, pathogenesis and treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):37-45.
  12. *Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т.* Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):52-8.
  12. *Shirokova Ye.N., Kuznetsova Ye.L., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Zolotarevsky V.B., Ivashkin V.T.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treatment of cholestatic form of alcohol-induced liver disease and primary biliary cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):52-8.
  13. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929.
  14. *Baragiotta A., James O.F.W., Craig W., et al.* Autoimmune hepatitis: clinical spectrum of disease defined by revised International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) scoring system. J Hepatol 2002; 35(Suppl. 1):261.
  15. *Beuers U.* Hepatic overlap syndromes. J Hepatol 2005; 42(Suppl. 1):93-100.
  16. *Beuers U.* Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3(6):318-28.
  17. *Binder T., Salaj P., Zima T., Vittek L.* Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and N-acetylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Perinatal Med 2006; 34:383-91.
  18. *Chan C.W., Günsar F., Feudjo M., et al.* Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(3):217-26.
  19. *Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., et al.* Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol 2006; 44(2):400-6.
  20. *Combes B., Luketic V.A., Peters M.G.* Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004; 99(2):264-8.
  21. *Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.M., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000; 32(6):1196-9.
  22. *Corpechot C., Carrat F., Bahr A., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 2005; 128(2):297-303.
  23. *Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. Hepatology 2001; 34(10):659-65.
  24. *Czaja A.J.* Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: A foray across diagnostic boundaries. J Hepatol 2006; 44:251-2.
  25. *Davit-Spraul A., Gonzales E., Baussan C., Jacquemin E.* The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 2010; 30:134-46.
  26. *Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., et al.* Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology 1989; 10(1):1-7.
  27. *Durazzo M., Premoli A., Fagoonee S., Pelicano R.* Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: what as know so far. Dig Dis Sci 2003; 48(3):423-30.
  28. *Eriksson L.S., Olsson R., Glauman H., et al.* Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis: a Swedish multicenter, double-blind, randomized controlled study. Scand J Gastroenterol 1997; 32(2):179-86.
  29. *Gluud C., Christensen E.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. The Cochrane database of systematic reviews 2001. Issue 4. Art.No.: CD000551. DOI:10.1002/14651858.CD000551.
  30. *Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C.* Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using bayesian approach as sensitivity analyses. Am J Gastroenterol 2007; 102:1799-807.
  31. *Goulis J., Leandro G., Burroughs A.K.* Randomised controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Lancet 1999; 354(9184):1053-60.
  32. *Günsar F., Akara U.S., Ersoz G., et al.* Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepato-Gastroenterol 2002; 49:1195-2000.
  33. *Heathcote E.J.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. Am J Gastroenterol 2002; 97(5):1090-2.
  34. *Heathcote J.* Diagnosis of primary biliary liver diseases, overlap syndromes and changing diagnosis. In: *Dienes H.-P., Leuschner U., Lohse A.W., Manns M.P., eds.* Autoimmune liver diseases. Dordrecht: Springer; 2005:171-9.
  35. *Jones D.E.* Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis 2008; 12 (2):305-21.
  36. *Kaplan M.M., Gershwin M.E.* Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353(12):1261-73.
  37. *Keitel V., Burdelski M., Warskulat U., et al.* Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 2005; 42(4):977-8.
  38. *Kis J., Csepregi A., Strassburg C.P., et al.* Antimitochondrial antibodies against dihydrolipoamide

- acyltransferases (PDC-E2 and BCKADCE2) in immunofluorescent AMA-negative rheumatoid arthritis sera. *J Hepatol* 2002; 36(Suppl. 1):153.
39. *Konstantinos N.L., Gores G.J., Lindor K.D.* Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». *J Hepatol* 2001; 35:134-46.
40. *Kosters A., Karpen S.* The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis* 2010; 30:186-94.
41. *Kuntz E., Kuntz H.* *Hepatology principles and practice*, 2<sup>nd</sup> ed. Springer Verlag Berlin, Heiderberg, 2006:906 p.
42. *Lam P., Soroka C., Boyer J.* The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30:125-33.
43. *Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D.* Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». *J Hepatol* 2001; 35:134-46.
44. *Leuschner U., Manns M.P., Eisebitt R.* Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis. *Z Gastroenterol* 2005; 43:1051-9.
45. *Lindor K.D., Poupon R., Poupon R., et al.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2000; 355(9204):657-8.
46. *Lindor K.D., Talwalkar J.A., eds.* *Cholestatic liver disease*. New Jersey: Humana Press, 2008:188 p.
47. *Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Fickert P., et al.* Rifampicin and ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 2005; 129(2):476-85.
48. *Noe J., Kullak-Ublick G.A., Jochum W., Steiger B., et al.* Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43(3):536-43.
49. *Papathodoridis G.V., Deutsch M., Hadziyannis E., et al.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year prospective randomised controlled trial. *J Hepatol* 2000; 32(Suppl. 2):40A.
50. *Pares A., Caballeria L., Rodes J., et al.* Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000; 32:561-6.
51. *Pares A., Caballeria L., Rodes J.* Excellent long-term survival in patients with in primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130:715-20.
52. *Paulusma C., Ronald P., Elferink O., Jansen P.* Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Semin Liver Dis* 2010; 30:117-24.
53. *Paumgartner G., Pustl T.* Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12:53-81.
54. *Poupon R.E.* Management of primary biliary cirrhosis resistant to UDCA therapy. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 2):19-20.
55. *Poupon R.E., Bonnard A.M., Chretien Y., et al.* Ten-year survival in ursodeoxycholic acid treated patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 29:1668-71.
56. *Poupon R.E., Chazouilleres O., Poupon R.* Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1):129-40.
57. *Poupon R.E., Lindor K.D., Pares A.M., et al.* Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39(1):12-6.
58. *Roda E., Azzaroli F., Nigro G., Piazza F., Jaboli F., Ferrara F., et al.* Improved liver tests and greater biliary enrichment with high dose ursodeoxycholic acid in early stage primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2002; 34:523-7.
59. *Roncaglia N., et al.* A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111(1):17-21.
60. *Selmi C., Zuin M., Bowlus C.L., Gershwin M.E.* Anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12:173-87.
61. *Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., et al.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(6):1244-50.
62. *Suzuki H., Sugiyama Y.* Transport of drugs across the hepatic sinusoidal membrane: Sinusoidal drug influx and efflux in the liver. *Semin Liver Dis* 2000; 20:251-63.
63. *Talwalkar J.A., Keach J.C., Angulo P., Lindor K.D.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2001; 97(5):1191-7.
64. *Ter Borg P.C., Schalm S.W., Hansen B.E., et al.* Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9):2044-50.
65. *Trauner M., Wagner M., Fickert P., Zollner G.* Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(4):111-24.
66. *Vergany D., Mieli-Vergani G.* Autoimmune hepatitis and PSC connection. *Clin Liver Dis* 2008; 12:187-203.
67. *Vierling J.M.* Future treatment options in PBC. *Semin Liver Dis* 2005; 25(3):347-63.
68. *Zollner G., Trauner M.* Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):1-26.

# Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Е. А. Полуэктова, Ю. О. Сидорина, С. Ю. Кучумова, А. В. Королев, О. С. Шифрин, В. Т. Ивашкин

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

## Substantiation of application and estimation of efficacy of probiotics at inflammatory bowel diseases

Ye.A. Poluektova, Yu.O. Sidorina, S.Yu. Kuchumova, A.V. Korolev, O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation*

**Цель обзора.** Обосновать правомочность применения пробиотиков и проанализировать данные оригинальных исследований, выполненных для оценки эффективности различных пробиотических препаратов в терапии *воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)*.

**Основные положения.** Роль микрофлоры в патогенезе данной группы заболеваний становится все более очевидной. У пациентов с ВЗК кишечный микробиом отличается по количественному и качественному составу от микробиома здоровых лиц в сторону увеличения содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Изменения микробиома приводят к инициации целого каскада патологических реакций иммунной системы хозяи-

**The aim of review.** To prove competency of application of probiotics and to analyze data of the original studies of efficacy of various probiotic agents in treatment of *inflammatory bowel diseases (IBD)*.

**Summary.** The role of microflora in pathogenesis of this group of diseases becomes more and more obvious. At patients with IBD the intestinal microbiome have quantitative and qualitative differences from microbiome of healthy patients aside of increase in contents of opportunistic and pathogenic microorganisms. Microbiome changes result in initiation of cascade of pathological immune reactions of the host in related to presence of genetical defects, that, in turn, promotes development of clinical symptoms and morphological changes in intestinal wall. Potential of probiotic agents

**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Иновационной терапии», врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Poluektova Elena A.** — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

**Шифрин Олег Самуилович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Shifrin Oleg S.** — MD, PhD, professor, head of department of chronic bowel and pancreatic diseases. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

на в связи с наличием генетически обусловленных дефектов последней, что, в свою очередь, способствует формированию клинических симптомов и морфологических изменений в стенке кишки. В последние годы активно изучается возможность влияния на микрофлору при помощи пробиотических средств, в том числе у пациентов с ВЗК.

**Заключение.** Наибольшей эффективностью пробиотики, содержащие бифидум- и лактобактерии, обладают для достижения и поддержания ремиссии резервуарного илеита (паучита). Включение в схему лечения пробиотиков достоверно увеличивает вероятность клинического улучшения и, на уровне статистической тенденции, наступления клинической ремиссии у больных язвенным колитом. Для поддержания ремиссии заболевания эффективность исследованных пробиотических препаратов сравнима с эффективностью поддерживающих доз месалазина. Не доказана эффективность пробиотиков при их включении в схему стандартной терапии, применяемой для достижения и поддержания ремиссии болезни Крона.

**Ключевые слова:** пробиотики, микробиом, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, паучит.

effect on microflora is actively studied in the last years, including patients with IBD.

**Conclusion.** The highest efficacy the Bifidum and Lactobacilli-containing probiotics, possess at advance and maintenance of remission of reservoir ileitis (pouchitis). Addition of probiotics in mode of treatment significantly increases probability of clinical improvement and, at level of the statistical trend, achievement of clinical remission at ulcerative colitis. In remission maintenance efficacy of the studied probiotic drugs is comparable to efficacy of maintenance doses of mesalazine. Efficacy of probiotics is not proved at their addition in the mode of standard therapy used for achievement and maintenance of remission of a Crohn's disease.

**Key words:** probiotics, microbiome, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, pouchitis.

История изучения *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) насчитывает не одно столетие. Первое описание гранулематозного колита принадлежит итальянцу Джованни Морганьи, жившему в шестнадцатом веке. Он описал историю болезни молодого человека, страдавшего от болей в животе, кровавого поноса и умершего в возрасте двадцати лет [1]. Сходное клиническое наблюдение приведено шведским врачом Йоном Бергом в 1898 г. [2], затем, с 1903 по 1905 г., польский врач Антон Лесневский опубликовал несколько историй болезни пациентов, заболевание которых протекало с болью в животе, кровавым поносом и истощением [3]. В 1913 г. на собрании Британской медицинской ассоциации Кеннеди Далциел в своем докладе привел данные о девяти случаях секционных исследований, при которых отмечалось утолщение дистальной части тонкой кишки, иногда с вовлечением восходящей толстой кишки [4]. В то время предполагалось, что симптомы, о которых идет речь, связаны с проникновением в организм пациента инфекционного агента.

В дальнейшем инфекционная теория развития ВЗК разрабатывалась на протяжении многих лет. Например, многократно предпринимались попытки обнаружения микобактерий в биопсийном материале, полученном у пациентов, страдающих *болезнью Крона* (БК) и *язвенным колитом* (ЯК), выделения их культуры из тканей, а также при помощи серологических исследований. Убедительных доказательств, свидетельствующих в пользу того, что микобактерии (*M. tuberculosis*,

*M. kansasii*) служат возбудителем ВЗК, получено не было. Однако при исследовании методом ПЦР образцов кала пациентов с БК и здоровых испытуемых в первой группе достоверно чаще выявлялись фрагменты ДНК микобактерий паратуберкулеза (*M. paratuberculosis*), чем в группе здоровых [5]. В системном обзоре и мета-анализе на основе 28 оригинальных исследований, опубликованном в журнале «Lancet» в 2007 г., подтверждена роль микобактерий паратуберкулеза как одного из возможных этиологических факторов развития БК [6].

Предполагалось также, что персистирующая вирусная инфекция может вызывать повреждение эндотелия капилляров с развитием васкулита, ишемии и, как следствие, воспаление стенки кишечника. В качестве доказательства этой гипотезы приводились данные, свидетельствовавшие об обнаружении у пациентов с БК при электронной микроскопии в эндотелии пораженных сосудов частичек, похожих на вирус кори [7, 8]. В эпидемиологическом исследовании M. Feeney [9] было зафиксировано повышение риска возникновения ВЗК у лиц, вакцинированных против кори. Тем не менее, сегодня недостаточно данных для того, чтобы однозначно рассматривать вирус кори в качестве патогенетического фактора развития указанных заболеваний.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств считать инфекционные возбудители основным патогномичным этиологическим фактором развития ВЗК.

В процессе проверки инфекционной теории проводились исследования, в ходе которых лабо-

раторным животным вводили гликопротеины оболочки различных бактериальных клеток, в том числе непатогенных, что приводило к возникновению гранулематозного энтерита [10]. Данное наблюдение послужило основанием для формирования гипотезы о том, что БК, ЯК и резервуарный илеит (паучит) развиваются не из-за контакта организма хозяина с патогенным микроорганизмом, а в результате непрерывной микробной антигенной стимуляции собственной микрофлорой патогенных иммунных реакций, являющихся следствием врожденных генетических дефектов барьерной функции слизистой оболочки кишечника, иннантной и адаптивной иммунной системы [11].

Более детальное исследование биоценоза дистального отдела подвздошной и толстой кишки у пациентов с ВЗК позволило выявить у них отличия количественного и качественного состава микрофлоры по сравнению с группой здоровых лиц. В частности, у таких больных отмечается уменьшение содержания в кишечнике *Clostridium* и *Bacteroides*, служащих основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [12]; достоверно чаще в фекалиях выявляется *E. coli* с повышенной способностью к адгезии и инвазии слизистой оболочки [13, 14].

#### Становление кишечной микрофлоры и факторы, влияющие на ее качественный и количественный состав

Колонизация кишечника микробными клетками происходит во время прохождения плода по родовым путям матери [15]. Доказательством этому служит схожесть кишечной микрофлоры новорожденного с вагинальной микробиотой [16]; причем кишечная микрофлора детей, появившихся на свет при помощи кесарева сечения, отличается от обитающей во влагалище матери [17]. В течение первого года жизни состав кишечной микрофлоры не отличается разнообразием [18], но зависит от ряда факторов. В 2001–2003 гг. в Голландии проводилось когортное исследование KOALA, в рамках которого у 1032 детей в возрасте от одного до шести месяцев исследовались образцы кала. В фекальной микрофлоре *Bifidobacteria* были выявлены у 98,6%, *E. coli* у 87,7%, *Bacteroides fragilis* у 81,6%, *Cl. difficile*

у 25,0% и *Lactobacilli* у 32,4% детей. При этом у рожденных при помощи кесарева сечения в сравнении с младенцами, рожденными через естественные родовые пути, в образцах кала несколько реже выявлялись *Bifidobacteria* и достоверно чаще *Cl. difficile*. У детей, находившихся на искусственном вскармливании, достоверно выше была частота колонизации *Cl. difficile* по сравнению с находящимися на грудном вскармливании (табл. 1) [19].

Предполагается, что первичная колонизация кишечника — основополагающий фактор формирования его микробиома [20]. В пользу данной гипотезы свидетельствуют результаты, полученные в исследовании R. E. Ley и соавт. [21], в котором было показано, что у мышей микробиота потомства схожа с микробиотой матери, кроме того, схожей микрофлорой обладают взрослые моно- и дизиготные близнецы и сиблинги (*у животных сиблинги — потомки одних и тех же родителей от разных пометов*).

Однако уже на втором году жизни кишечная микрофлора начинает изменяться и походит на микрофлору взрослого, но изменения ее протекают медленно и зависят от факторов внешней среды, особенностей питания, приема антибиотиков, нарушения взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина.

**В число факторов окружающей среды входит, например, контакт с энтеропатогенной флорой.** Патогенные микроорганизмы обладают закрепленным естественным отбором свойством к адгезии, т. е. способностью фиксироваться и размножаться, колонизируя различные поверхности и нарушая состав комменсальной флоры [22].

К другим факторам, определяющим состав кишечного микробиома, относят **особенности питания**. Так, de Filippo и соавт., исследуя рацион европейских детей, богатый животными жирами, белками, легкоусваиваемыми углеводами, и африканских детей, в рацион которых входили преимущественно пищевые волокна и растительные углеводы, выявили зависимость кишечной микрофлоры от характера питания. В группах отмечалось достоверное различие в содержании *Firmicutes* и *Bacteroidetes*: содержание *Firmicutes* оказалось более высоким

Таблица 1

Состав фекальной микрофлоры у новорожденных в зависимости от способа родоразрешения и вида вскармливания, % [19]

Исследуемые факторы	<i>Bifidobacteria</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. difficile</i>	<i>B. fragilis group</i>	<i>Lactobacilli</i>
Естественные роды	99	94	26	85	34
Кесарево сечение	96	91	34	87	30
Грудное вскармливание	99	85	21	79	29
Искусственное вскармливание	97	94	33	88	41

у европейских, а *Bacteroidetes* у африканских детей [23].

Влияние **антибиотиков** на состав бактериальной флоры осуществляется за счет снижения численности сахаролитической флоры (бактероидов, бифидо-, фузобактерий и пр.), расщепляющей углеводы с образованием КЖК, обладающих протективным действием в отношении слизистой оболочки кишки [24] и соответственно способностью к снижению продукции КЖК, уменьшению кровотока в слизистой оболочке и продукции слизи, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для развития патогенной флоры.

Кроме того, к изменению состава кишечной микрофлоры может приводить **нарушение взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина** при генетически обусловленных или приобретенных дефектах последней. Такой механизм изменения кишечной микрофлоры имеет место у пациентов с ВЗК, у которых определяется полиморфизм большого количества генов, ответственных за взаимодействие с бактериальными клетками [25]. Например, в исследовании D.N. Frank и соавт. (2011) отмечалось изменение состава микрофлоры у больных БК в зависимости от наличия мутации генов NOD2 и/или ATG16L1 [26].

Таким образом, в ряде случаев оказывается необходимым инструментом для поддержания и/или восстановления кишечного микробиома. В качестве такого инструмента могут рассматриваться **пробиотики** — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных дозах способствуют улучшению здоровья макроорганизма [27].

Уменьшение воспалительных изменений в стенке кишки при применении данной группы препаратов было доказано в эксперименте на животных [28]. В частности, на модели ЯК у лабораторных мышей с искусственно отключенным транскрипционным фактором T-bet (*T-bet отвечает за дифференцировку наивных T-лимфоцитов в T-хелперы 1-го типа*) [29] доказана эффективность пробиотического продукта *Activia*, содержащего штамм *Bifidobacterium animalis subsp lactis DN 173010*. У генетически измененных мышей развивается воспаление кишечной стенки, сходное с тяжелым обострением ЯК. При анализе уровня цитокинов сыворотки крови у таких животных выявляется высокий уровень экспрессии цитокина TNF- $\alpha$ . При исследовании состава микрофлоры кишечника определяется существенное снижение количества *Bifidobacterium*, увеличение числа *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*.

Согласно протоколу проводимого исследования, животные были разделены на три группы: грызуны первой группы получали пробиотический продукт *Activia*, содержащий штамм *Bifidobacterium animalis subsp lactis DN 173010*, второй группы — кисломолочный продукт без

добавления пробиотиков, третьей группы — стерильную воду. В результате лишь у мышей из первой группы было отмечено уменьшение воспалительных изменений в кишечной стенке. При этом снижение активности заболевания коррелировало с увеличением в составе микрофлоры числа *Bifidobacterium* и снижением экспрессии TNF- $\alpha$ . Из сказанного следует, что употребление пробиотического продукта *Activia*, содержащего штамм *Bifidobacterium animalis subsp lactis DN 173010*, может приводить к регрессии воспалительных изменений кишечной стенки [30, 31].

### Механизмы действия пробиотиков

Пробиотики оказывают влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры за счет нескольких механизмов: 1) снижения pH в просвете кишечника вследствие образования летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной); 2) поддержания барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) в результате подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов [32]; 3) модулирования местного и/или системного иммунного ответа. Эти факторы в совокупности обеспечивают предотвращение колонизации патогенными микроорганизмами [33].

Значительным преимуществом пробиотиков является их способность восстанавливать нормальную популяцию микробиоты кишечника и его эпителиальный гомеостаз без развития существенных побочных эффектов [34]. Так, применение в эксперименте на мышках кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis subsp. lactis DN 173010*, приводило к снижению уровня pH в слепой кишке, изменению профиля КЖК, увеличению численности лактат-поглощающих и бутират-продуцирующих бактерий, что способствовало созданию среды, не пригодной для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и развития воспаления [31].

Барьерная функция кишечника поддерживается за счет секреции IgA плазматическими клетками, а также благодаря наличию плотных контактов между эпителиоцитами. Нарушение барьерной функции может привести к потере иммунной толерантности к нормальной микробиоте, а также способствовать проникновению патогенных микроорганизмов в подслизистый слой [33]. Известно, что проницаемость слизистой оболочки тонкой и толстой кишки у пациентов, страдающих ВЗК, значительно увеличена по сравнению со здоровыми лицами [35]. Применение пробиотиков, содержащих такие микроорганизмы, как *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus plantarum*, способствует ее укреплению за счет их способности адгезироваться

(прилипать) к кишечному эпителию [33]. На культуре колоноцитов Ca-co-2 [36] было показано, что определенные штаммы микроорганизмов «прилипают» к эпителию, вызывая тем самым укрепление цитоскелета эпителиоцитов кишки (усиливаются экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюдина), снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений), повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3), стимуляцию синтеза и активацию рецептора *эпидермального фактора роста* (EGF), увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [37].

Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных видов пробиотиков, наличие ее доказано [38]. Например, у *L. acidophilus* и *Bifidobacteriae*, по данным M. Juntunen с соавт. [39], адгезионная способность максимальна (34%) у *Lactobacillus GG* (LGG), достаточно высока у *B. bifidum* (31%) и увеличивается при сочетании штаммов: в частности, при совместном применении LGG и *B. bifidum* адгезия возрастает до 39–44%, что делает предпочтительным применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков.

Пробиотики оказывают влияние на состояние иммунной системы в зависимости от конкретного вида или штамма. Так, применение VSL#3 (комбинированный пробиотик, содержащий 3 штамма *Bifidobacterium spp.*, 4 штамма *Lactobacillus spp.* и штамм *S. salvarius thermophilus*) у мышей способствует быстрой элиминации патогенных микроорганизмов за счет увеличения экспрессии эпителиального TNF- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B *in vitro* и восстанавливает адекватный ответ иннатной иммунной системы [40].

При изучении в экспериментах на мышах влияния пробиотиков, в частности *Lactobacillus rhamnosus*, на стресс обсуждалось их возможное прямое воздействие на рецепторы нейротрансмиттеров (ГАМК) в центральной нервной системе. Изменение экспрессии ГАМК-рецепторов вовлечено в патогенез тревоги и депрессии, которые достаточно часто выявляются у больных как с функциональными, так и с воспалительными заболеваниями кишечника. При применении *L. rhamnosus* отмечалось увеличение экспрессии ГАМК в поясной, прелимбической извилинах головного мозга, полосатом и миндалевидном теле, гиппокампе, ядрах ствола мозга. Кроме того, использование *L. rhamnosus* уменьшало выработку стресс-индуцированного гормона кортикостерона [41].

Таким образом, с учетом доказанных механизмов действия пробиотиков применение их представляется обоснованным у пациентов, страдающих ВЗК.

### Эффективность пробиотиков в терапии ВЗК

Эффективность пробиотиков оценивалась у пациентов с ЯК, БК и хроническим резервуаритом (паучитом) — табл. 2.

### Эффективность пробиотиков для индукции ремиссии ЯК

Выполнен ряд исследований для оценки эффективности пробиотиков у пациентов с ЯК в стадии обострения. При этом в протоколах различных исследований допускались значительные вариации в отношении изучаемых бактериальных штаммов, доз препаратов, продолжительности лечения и методики обследования больных.

Так, в 2009 г. E. Miele и соавт. [42] было выполнено первое рандомизированное двойное слепое исследование для оценки эффективности пробиотических препаратов в достижении ремиссии у детей с ЯК. В исследовании приняли участие 29 детей в возрасте от 1 года и 7 месяцев до 16 лет с впервые выявленным ЯК. Все больные были разделены на две группы: в первой группе ( $n=14$ ) проводилась стандартная терапия стероидами, месалазином, а также VSL#3 (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*) в дозе  $450-1800 \times 10^9$  КОЕ в день в зависимости от массы тела; во второй группе ( $n=15$ ) проводилось лечение стероидами, месалазином и плацебо вместо пробиотика. Ремиссии заболевания удалось достичь у 13 из 14 пациентов в первой группе (92,8%), и у 4 из 15 (28,6%) во второй.

В исследовании A. Tursi и соавт. [43] изучалась эффективность комбинированной терапии балсалазидом и VSL#3 для индукции ремиссии при легком и среднетяжелом обострении ЯК. Пациенты первой группы получали балсалазид (2,25 г в сутки) и VSL#3 ( $1500 \times 10^9$  КОЕ в сутки), во второй группе — только балсалазид в дозе 4,5 г в сутки, в третьей — месалазин 2,4 г в сутки. Назначение комбинированной терапии балсалазидом и VSL#3 позволило достичь ремиссии заболевания за более короткий срок, чем при проведении лечения балсалазидом и месалазином ( $p < 0,05$ ).

R. D'Inca и соавт. [44] обследовали пациентов с легким и среднетяжелым обострением левосторонней формы ЯК. В течение 8 нед наблюдаемые больные получали препараты 5-АСК (2,4 г в сутки) или 5-АСК в комбинации с *Lactobacillus casei* per os, или в комбинации с *Lactobacillus casei* per rectum. Для оценки эффективности применяемых препаратов исследовали состав кишечной микрофлоры и уровень мРНК TLR до и после лечения. Оказалось, что у больных, получавших

Таблица 2

Эффективность пробиотиков у пациентов с ВЗК (на основании литературных данных)

Заболевание	Группа больных, получающих пробиотик	Контрольная группа	n	Длительность терапии (месяцы)	Результат	Источник
ЯК (обострение)	Стероиды + 5-АСК + VSL#3 (450–1800×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	ГКС+ 5-АСК + плацебо	29	12	Ремиссия достигнута в 92,8/28,6%	[41]
ЯК (обострение)	Балсалазид (2,25 г/сут) + VSL#3 (1500×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	1) Балсалазид (4,5 г/сут) 2) Месалазин (2,4 г/сут)	90	2	Ремиссия достигнута в 80/77/53,3%	[42]
ЯК (обострение)	1) 5-АСК (2,4 г/сут) + <i>Lactobacillus casei</i> per os 2) 5-АСК (2,4 г/сут) + <i>Lactobacillus casei</i> per rectum	5-АСК (2,4 г/сут)	26	2	—	[43]
ЯК (ремиссия)	<i>Bifidobacterium</i> в составе молочнокислого продукта	Плацебо	21	12	Рецидив в 27/90%	[45]
ЯК (ремиссия)	1) <i>Lactobacillus GG</i> (18×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут) 2) Месалазин (2,4 г/сут) + <i>Lactobacillus GG</i> (18×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Месалазин (2,4 г/сут)	187	12	Рецидив в 15/16/20%	[46]
Хронический паучит в стадии обострения	VSL#3 (3600×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	—	23	1	У 69% клиническое улучшение	[55]
Хронический паучит в стадии клиничко-эндоскопической ремиссии	VSL#3 (3000×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Плацебо	40	9	Рецидив в 15/100%	[56]
Профилактика паучита	VSL#3 (900×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Плацебо	40	12	Паучит у 10/40%	[57]
Хронический рефрактерный паучит, после достижения ремиссии	VSL#3 (1800×10 <sup>9</sup> КОЕ/сут)	Плацебо	36	12	Рецидив у 15/94%	[58]
БК (обострение, >150 баллов по индексу Беста)	ГКС + <i>E. coli</i> (Nissle 1917)	ГКС + плацебо	28	12	Ремиссия у 85,7/91,7%	[61]
БК (обострение, 250–450 баллов по индексу Беста)	Стандартная терапия + фруктоолигосахарид (ФОС) + <i>Bifidobacterium longum</i>	Стандартная терапия + плацебо	24	6	Ремиссия у 62/45%	[62]
БК (после оперативного лечения)	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	Плацебо	70	—	Рецидив у 21/15%	[65]

5-АСК — 5-аминосалициловая кислота; VSL#3 — комбинированный пробиотик, содержащий 3 штамма *Bifidobacterium spp.*, 4 штамма *Lactobacillus spp.* и штамм *S. salivarius thermophilus*; ГКС — глюкокортикостероиды

5-АСК и 5-АСК в комбинации с *Lactobacillus casei* per os, состав микрофлоры и уровень экспрессии TLR не изменились, у получавших 5-АСК в комбинации с *Lactobacillus casei* per rectum. увеличилось количество *Lactobacillus spp.* и снизился уровень экспрессии мРНК TLR.

В 2013 г. был опубликован мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 362 пациента

с ЯК в стадии легкого и среднетяжелого обострения. Изучалась эффективность включения пробиотиков в стандартные схемы лечения, применяемые для достижения ремиссии заболевания. В качестве пробиотика в различных исследованиях применялись смесь штаммов бифидум- и лактобактерий VSL#3, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri*, *E. coli* (Nissle 1917) и кисломолочный продукт, содержащий *Bifidobacteria*.

В четырех исследованиях пациенты контрольной группы получали плацебо, в одном — балсалазид. В четырех исследованиях пробиотический препарат назначали per os, в одном per rectum. При статистической обработке полученных результатов оказалось, что клинического улучшения (*клиническое улучшение — уменьшение выраженности клинических симптомов по шкале Truelove—Witts*) удалось добиться у 51,1% пациентов, в схему лечения которых были включены пробиотики, и у 28,7% получавших вместо пробиотика плацебо. Клинической ремиссии (*клиническая ремиссия — исчезновение основных клинических симптомов заболевания без заживления слизистой оболочки толстой кишки*) достигли 53,6% больных, получавших в схемах лечения пробиотики, и 38,9% получавших плацебо.

Таким образом, включение в схему лечения пробиотиков достоверно увеличивает вероятность наступления клинического улучшения и, на уровне статистической тенденции, достижения клинической ремиссии ЯК [45].

#### **Эффективность пробиотиков для поддержания ремиссии ЯК**

В исследовании Н. Ishikawa и соавт. [46] оценивалась эффективность для поддержания ремиссии ЯК *Bifidobacterium* в составе молочнокислого продукта. Больные из основной группы получали пробиотический продукт как дополнение к основному рациону на протяжении года, в контрольной группе принимали плацебо. Количество рецидивов в течение этого года составило 27 и 90% соответственно.

М. Zosso и соавт. [47] обследовали 187 пациентов с ЯК в стадии ремиссии. Все больные путем случайной выборки были разделены на три группы: в первой ( $n=65$ ) назначали терапию *Lactobacillus GG*  $18 \times 10^9$  КОЕ в день, во второй ( $n=60$ ) — месалазин 2,4 г в день, в третьей ( $n=62$ ) — комбинированную терапию месалазином и *LGG*. У всех пациентов оценивали длительность ремиссии. Через 12 мес после начала исследования ремиссия заболевания сохранялась у 85% больных, получавших *LGG*, у 80% получавших месалазин и у 84% получавших комбинированную терапию. Таким образом, достоверного различия в эффективности указанных схем лечения не отмечалось.

Эффективность комбинированного препарата *Probio-Tec AB-25*, в состав которого входят *Lactobacillus acidophilus La-5* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, для поддержания ремиссии у больных с левосторонней формой ЯК оценивалась в исследовании S. Wildt и соавт. [48]. Были обследованы 32 пациента с ЯК в стадии ремиссии. Длительность наблюдения составила 52 нед. При этом 20 пациентов получали пробиотический препарат, 12 — плацебо. Другой под-

держивающей терапии не проводилось. В конце наблюдения (52-я неделя) ремиссия сохранялась у 25% обследованных, получавших терапию *Probio-Tec AB-25*, и у 8% получавших один из пробиотиков. В данном исследовании не было выявлено достоверного различия в эффективности пробиотика по сравнению с плацебо, что может быть связано с малым количеством пациентов.

Согласно мета-анализу пяти рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков *Escherichia coli* (Nissle 1917), *Escherichia coli* (serotype O6: K5: H1), *Lactobacillus GG* и *Probio-Tec AB-25* для поддержания ремиссии у 638 больных ЯК, установлено, что у получавших пробиотические препараты обострение возникло в 25,0% случаев, а у получавших месалазин — в 26,3%, т. е. эффективность пробиотических препаратов для поддержания ремиссии ЯК была сравнима с эффективностью месалазина [45].

#### **Эффективность пробиотиков при паучите**

Пациентам с тяжелым течением ЯК, у которых исчерпаны все возможности консервативной терапии, а также при развитии таких осложнений, как перфорация толстой кишки, массивное кровотечение, дисплазия, токсический мегаколон, показано хирургическое лечение. Оптимальным вариантом выполнения оперативного вмешательства, позволяющим избежать пожизненного наложения илеостомы, сохранить функцию ануса и адекватный акт дефекации, служит создание тонкокишечного резервуара, или пауча (от англ. *pouch*), низведение его в малый таз и формирование илеоанального анастомоза, что обеспечивает естественный пассаж кишечного содержимого.

Данная операция выполняется в два этапа, первым этапом проводится колэктомия с выведением на переднюю брюшную стенку илеостомы, а затем, после окончания периода заживления (в среднем через 6 мес), осуществляется реконструктивная операция с формированием пауча (второй этап). Однако в слизистой оболочке сформированного пауча возможно развитие воспаления — паучита (резервуарита) [49]. Этиология паучита окончательно не изучена, вероятнее всего, немаловажную роль играют изменения бактериальной микрофлоры и снижение скорости эвакуации кишечного содержимого [50]. Так, в исследовании J.G.H.R. Vanembden и соавт. было показано, что в кишечном микробиоме пациентов с паучитом снижено количество *Lactobacilli* и *Bifidobacterium* [51].

Клиническими проявлениями паучита служат учащение стула, недержание каловых масс, подтекание кишечного содержимого в ночные часы, спастическая боль в животе, ощущение дискомфорта в малом тазу [52]. Для лечения применяются антибактериальные средства, аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, изучается также

эффективность пробиотических препаратов для поддержания ремиссии и профилактики обострения. У некоторых больных заболевание, несмотря на проводимую терапию, принимает хроническое рефрактерное течение [53].

В 2007 г. было выполнено исследование эффективности пробиотиков у 23 пациентов с хроническим паучитом легкого течения в стадии обострения (индекс активности 7–12 согласно шкале активности паучита) [54]. Назначалось лечение VSL#3 в дозе  $3600 \times 10^9$  КОЕ в сутки на протяжении 28 дней. Положительный эффект терапии (снижение активности заболевания ниже 4 баллов по шкале активности паучита) был достигнут у 16 из 23 пациентов (69%). Для поддержания ремиссии применялся VSL#3 в дозе  $1800 \times 10^9$  КОЕ бактерий в день в течение 6 мес. Лишь у одного пациента из 16, достигших ремиссии, отмечалось обострение заболевания. Уровень качества жизни, оцениваемый при помощи специализированного опросника для больных ВЗК (IBDQ – inflammatory bowel disease questionnaire) [55], оказался достоверно выше у пациентов после лечения пробиотиком, чем до лечения [56].

В исследовании P. Gionchetti и соавт. [57] 40 пациентов с хроническим паучитом в стадии клинико-эндоскопической ремиссии путем случайной выборки были разделены на две группы: 20 получали монотерапию VSL#3 в дозе  $3000 \times 10^9$  КОЕ в течение 9 мес, 20 на протяжении того же времени – плацебо. По завершении срока наблюдения рецидивы возникли у 3 пациентов, принимавших пробиотик (15%), и у всех больных, которые получали плацебо. В 2003 г. той же группой авторов была проанализирована эффективность VSL#3 у 40 пациентов с ЯК непосредственно после выполнения операции формирования тонкокишечного резервуара. Одной группе больных ( $n=20$ ) с целью профилактики паучита назначалась терапия VSL#3 в дозе  $900 \times 10^9$  КОЕ в день, другой ( $n=20$ ) – плацебо. В результате за первый год наблюдения паучит развился у 10% пациентов первой группы и у 40% второй [58].

T. Mimura и соавт. [59] обследовали 36 пациентов с рефрактерным течением паучита. В исследование были включены больные с двумя и более обострениями заболевания за истекший год, ремиссия у которых была достигнута лишь благодаря приему ципрофлоксацина и метронидазола в течение 4 нед. Пациенты были разделены на две группы: 20 на протяжении года получали монотерапию VSL#3 в дозе  $1800 \times 10^9$  КОЕ в день, 16 в течение того же периода принимали плацебо. Рецидив заболевания за время наблюдения развился у 3 больных из первой группы (15%) и у 15 из второй (94%). Кроме того, в данном исследовании с помощью специализированного опросника IBDQ оценивалось качество жизни пациентов, которое оказалось достоверно выше в группе получавших пробиотик.

В 2012 г. M. Ritchie и соавт. [60] был опубликован мета-анализ 84 оригинальных исследований, посвященных эффективности различных пробиотиков при заболеваниях ЖКТ (паучите, инфекционной диарее, синдроме раздраженного кишечника, антибиотико-ассоциированной диарее, диарее путешественников, ишемической колите). Согласно обобщенным данным, из всех перечисленных заболеваний наибольшая эффективность пробиотиков продемонстрирована для лечения и профилактики паучита, при этом пробиотическая смесь VSL#3 обладала неоспоримым преимуществом перед монокомпонентными препаратами для терапии обострений у пациентов с хроническим паучитом легкого течения и поддержания ремиссии заболевания.

### Эффективность пробиотиков для индукции ремиссии БК

В работе J.L. Benjamin и соавт. [61] изучалась эффективность пребиотика *фруктоолигосахарид* (ФОС). В исследование были включены 103 пациента с БК умеренной и высокой активности (250–450 баллов по индексу Беста). Больным одной группы к стандартной терапии был добавлен ФОС, в другой группе – плацебо. Положительным результатом считалось снижение индекса активности БК на 70 единиц и более. Достоверного различия между двумя группами выявить не удалось.

В исследовании H.A. Malchow и соавт. [62] в этих целях по сравнению с плацебо изучалась эффективность непатогенного штамма *E. coli* (*Nissle 1917*). В исследовании приняли участие 28 пациентов с активным течением БК (>150 баллов по индексу Беста). Для достижения ремиссии больные первой группы получали ГКС в сочетании с *E. coli* (*Nissle 1917*), во второй группе – ГКС и плацебо в течение года. Ремиссия была достигнута у 85,7% пациентов из первой группы и у 91,7% из второй. Однако в течение этого года следующее обострение возникло у 66,3% пациентов, получавших ГКС + плацебо, и лишь у 33,3% больных, получавших ГКС + *E. coli* (*Nissle 1917*).

В исследовании H. Steed и соавт. [63] приняли участие 24 пациента с БК активного течения (150–450 баллов по индексу Беста). Одной группе пациентов проводилась стандартная терапия (ГКС, азатиоприн, 5-АСК) в сочетании с синбиотиком (препарат, состоящий из пробиотика *Bifidobacterium longum* и пребиотика ФОС), больные другой группы получали стандартную терапию и плацебо. В результате 62% пациентов из первой группы и 45% из второй достигли ремиссии. После проведения статистического анализа оказалось, что добавление синбиотического препарата к стандартной терапии достоверно не увеличило вероятность достижения ремиссии по сравнению с плацебо.

### Эффективность пробиотиков для поддержания ремиссии БК

В исследовании А. Vovsvaros [64] изучалась эффективность *Lactobacillus GG* в комплексной терапии БК у детей. Для поддержания ремиссии в одной группе назначалась стандартная терапия в сочетании с *LGG*, в другой — стандартная терапия и плацебо. Обострение развилось у 31% пациентов из группы получавших пробиотик и у 17% получавших плацебо. Таким образом, был сделан вывод, что назначение *LGG* неэффективно для поддержания ремиссии заболевания у детей с БК.

Согласно результатам мета-анализа, включившего четыре рандомизированных плацебоконтролируемых исследования, посвященных изучению эффективности пробиотиков *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus johnsonii LA1* для поддержания ремиссии у больных БК ( $n=280$ ), не было выявлено достоверных различий эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо: обострение заболевания возникало в 26,5% случаев у пациентов, которым в составе стандартной терапии назначались пробиотики, и у 29,6% из тех, кому назначалось плацебо [45].

Был проведен ряд исследований для оценки возможности применения пробиотических препаратов для поддержания ремиссии у пациентов с БК после оперативного вмешательства, (резекция кишечника, стриктуропластика) [65]. Так, А. van Gossom и соавт. [66] изучали эффективность *Lactobacillus johnsonii* в лечении лиц, перенесших резекцию подвздошной кишки. Пациенты были разделены на две группы: 34 больным назначали пробиотик *Lactobacillus johnsonii* в дозе  $10^{10}$  КОЕ, 36 получали плацебо. Обострение заболевания возникло у 21% обследованных из группы получавших пробиотик и у 15% из группы плацебо. Разница между группами оказалась незначительной.

В мета-анализе G. Doherty и соавт. [67] были обобщены результаты применения пробиотиков для поддержания ремиссии у пациентов с БК

после хирургического лечения, полученные в семи рандомизированных исследованиях. Изучалась эффективность *Lactobacillus johnsonii*, *LGG*, а также комбинированного препарата VSL#3 и *Synbiotic 2000*, состоящего из 4 видов лактобактерий (*Pediococcus pentoseceus*, *L. raffinolactis*, *L. paracasei susp paracasei 19*, *L. plantarum 2362*) и 4 типов пищевых волокон ( $\beta$ -глюкан, инулин, пектин, крахмал). Достоверных различий продолжительности ремиссии в группах больных, в схему лечения которых включались или не включались пробиотики, выявлено не было.

### Заключение

С учетом значимой роли кишечной микрофлоры в развитии ВЗК назначение препаратов, способных влиять на качественный и количественный состав кишечного микробиома, представляется обоснованным.

Исследования, выполненные для оценки эффективности пробиотиков у пациентов с ВЗК, в основном подтверждают целесообразность назначения данной группы препаратов, в частности, для достижения и поддержания ремиссии ЯК, достижения и поддержания ремиссии паучита. Вместе с тем в протоколах различных исследований допускались значительные вариации в отношении количества обследуемых пациентов, изучаемых бактериальных штаммов, доз препарата, продолжительности лечения и методики обследования больных, что затрудняет проведение мета-анализа.

Поликомпонентные пробиотики, содержащие композицию штаммов бифидо- и лактобактерий, обладают преимуществом перед монокомпонентными пробиотиками.

Остается актуальной необходимость выполнения дальнейших клинических исследований для определения наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов, длительности терапии и ее безопасности, в частности, у пациентов, получающих лечение иммуносупрессорами и/или биологическую терапию.

#### Список литературы

1. Hanson C.E. Clinical and histological implications of genotyping in Crohn's disease, 2011. [https://theses.ncl.ac.uk/dspace/bitstream/10443/1334/1/Hanson,%20C.%2011%20\(M.D.\).pdf](https://theses.ncl.ac.uk/dspace/bitstream/10443/1334/1/Hanson,%20C.%2011%20(M.D.).pdf)
2. Naser S.A., Arce M., Khaja A., Fernandez M., Naser N., Elwasila S., Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:412-24.
3. Bartnik W. Inflammatory bowel disease — Polish contribution. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 Suppl 3:205-10.
4. Mayberry J.F., Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature. *Gut* 1984; 25:886-99.
5. Del Prete R., Quaranta M., Lippolis A., Giannuzzi V., Mosca A., Jirillo E., Miragliotta G. Detection of

6. Feller M., Huwiler K., Stephan R., Altpeter E., Shang A., Furrer H., Pfyffer G.E., Jemmi T., Baumgartner A., Egger M. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:607-13.
7. Norby E., Oxman M.N. In: B.N. Fields Virology, Ed. Raven: New York, 1990:1013-44.
8. Hadfield G. The primary histological lesion of regional ileitis. *Lancet Infect Dis* 1939; 2:773-5.
9. Feeney M., Clegg A., Winwood P., Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet* 1997; 350:764-6.

10. Videla S., Vilaseca J., Guarner F., Salas A., Treserra F., Crespo E., Antolin M., Malagelada J.R. Role of intestinal microflora in chronic inflammation and ulceration of the rat colon. *Gut* 1994; 35:1090-7.
11. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134:577-94.
12. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Hamer H.M., Lindsey P.J., Koek G.H., Jonkers D.M., Kodde A., Venema K., Brummer R.J. Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *Plos One* 2009; 4:e6759. DOI: 10.1371/journal.pone.0006759.
13. Giaffer M.H., Holdsworth C.D., Duerden B.I. Virulence properties of *Escherichia coli* strains isolated from patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33:646-50. DOI: 10.1371/journal.pone.0006759
14. Barnich N., Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* and Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23:16-20.
15. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of *Lactobacilli* in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12:856-72.
16. Mandar R., Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69:30-5.
17. Huurre A., Kalliomaki M., Rautava S., Rinne M., Salminen S., Isolauri E. Mode of delivery – effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008; 93:236-40.
18. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1035-45.
19. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt P.A., Stobberingh E.E. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118:511-21.
20. Zoetendal E.G., Akkermans A.D.L., Akkermans-van Vliet W.M., de Visser J.A.G.M., de Vos W.M. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13:129-34.
21. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:11070-5.
22. Frick J.S., Fink K., Kahl F., Niemiec M.J., Quitadamo M., Schenk K., Autenrieth I.B. Identification of commensal bacterial strains that modulate Yersinia enterocolitica and dextran sodium sulfate-induced inflammatory responses: implications for the development of probiotics. *Infect Immun* 2007; 75:3490-7.
23. De Filippo C., Cavalieri D., di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:14691-6.
24. Ng K.M., Ferreyra J.A., Higginbottom S.K., Lynch J.B., Kashyap P.C., Gopinath S., Naidu N., Choudhury B., Weimer B.C., Monack D.M., Sonnenburg J.L. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature* 2013; 502:96-9.
25. Rogler G., Sandborn W. The keys to IBD 2010: treatment, diagnosis and pathophysiology. Proceedings of Falk Symposium 172. March 26-27, 2010. Miami, Florida, USA. *Dig Dis* 2010; 28:385-568.
26. Frank D.N., Robertson C.E., Hamm C.M., Kpadeh Z., Zhang T.Y., Chen H.Y., Zhu W., Sartor R.B., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R., Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:179-84.
27. Picard C., Fioramonti J., Francois A., et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents - physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:495-512.
28. Claes I.J.J., De Keersmaecker S.C.J., Vanderleyden J., Lebeer S. Lessons from probiotic-host interaction studies in murine models of experimental colitis. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:1441-53.
29. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А., Лим В.В., Еремеева А.В. Значение кооперации транскрипционных факторов STAT6, STAT4, GATA-3 и T-bet при бронхиальной астме. *Мед академ журн* 2013; 13:67.
29. Trofimov V.I., Mineyev V.N., Sorokina L.N., Nema M.A., Lim V.V., Yermeyeva A.V. Value of transcriptional factors STAT6, STAT4, GATA-3 And T-bet cooperation at bronchial asthma. *Med akad zhurn* 2013; 13:67.
30. Sancez B., De Los Reyes-Gavilan C.G., Margolles A., Gueimonde M. Probiotic fermented milks: Present and future. *Intern J Dairy Technology* 2009; 62:472-83.
31. Veiga P., Gallini C.A., Beal C., Michaud M., Delaney M.L., DuBois A., Khlebnikov A., Vlieg J.E.T.V., Punit S., Glickman J.N., Onderdonk A., Glimcher L.H., Garrett W.S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes (vol 107, pg 18132, 2010). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:21943. <http://www.pnas.org/content/107/42/18132.full>
32. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, Gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol* 2011; 17:252-66.
33. Ohland C.L., Macnaughton W.K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:807-19.
34. Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., Pakanati K.C. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:81-94.
35. Weber C.R., Turner J.R. Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? *Gut* 2007; 56:6-8.
36. Biancone L., Palmieri G., Lombardi A., Vavassori P., Monteleone I., Blanco G.D., Colantoni A., Spagnoli L., Tonelli F., Pallone F. Cytoskeletal proteins and resident flora. *Dig Liver Dis* 2002; 34:34-6.
37. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. *Детские инфекции* 2007; 3:64-9.
37. Kornienko Ye.A. Modern principles of probiotics choice. *Pediatric infections* 2007; 3:64-9.
38. Kailasapathy K., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp.* *Immunol Cell Biol* 2000; 78:80-8.
39. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:293-6.
40. Pagnini C., Saeed R., Bamias G., Arseneau K.O., Pizarro T.T., Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:454-9.
41. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:16050-5.
42. Miele E., Pascarella F., Giannetti E., Quaglietta L., Baldassano R.N., Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:437-43.
43. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Forti G., Modeo M.E., Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2004; 10:126-31.

44. D'Inca R., Barollo M., Scarpa M., Grillo A. R., Brun P., Vettorato M. G., Castagliuolo I., Sturniolo G. C. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1178-87.
45. Fujiya M., Ueno N., Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7:1-13.
46. Ishikawa H., Akedo I., Umesaki Y., Tanaka R., Imaoka A., Otani T. Randomized controlled trial of the effect of *Bifidobacteria*-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:56-63.
47. Zocco M.A., Dal Verme L.Z., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C., Candelli M., Novi M., Rigante D., Cazzato I.A., Ojetti V., Armuzzi A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1567-74.
48. Wildt S., Nordgaard I., Hansen U., Brockmann E., Rumessen J.J. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis subsp lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5:115-21.
49. Андреев М. Кайзер. Пер. с англ. / Под ред. Ю.А. Шельгина, С.Е. Урядова. Колоректальная хирургия; Издательство Панфилова, БИНОМ 2011:751 с.
49. Andreas M. Kaiser. Russian transl. / Ed. Yu.A. Shelygin, S.Ye. Urjadov. Colorectal surgery; Panfilov's Publishing house, BINOM 2011:751 с.
50. Yamamoto T., Umegae S., Kitagawa T., Matsumoto K. The impact of the fecal stream and stasis on immunologic reactions in ileal pouch after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: A prospective, pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2248-53.
51. Vanembden J. G.H.R., Schouten W. R., Vanlieshout L.M.C. Pouchitis – result of microbial imbalance. *Gut* 1994; 35:658-64.
52. Pardi D.S., D'Haens G., Shen B., Campbell S., Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1424-31.
53. Shen B., Fazio V. W., Remzi F. H., Bennett A. E., Lopez R., Brzezinski A., Oikonomou I., Sherman K. K., Lashner B.A. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:498-508.
54. Sandborn W.J., Tremaine W.J., Batts K. P., Pemberton J.H., Phillips S.F. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis – a pouchitis disease-activity index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:409-15.
55. Irvine E.J., Zhou Q., Thompson A.K., et al. The short inflammatory bowel disease questionnaire: A quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1571-8.
56. Gionchetti P., Rizzello F., Morselli C., Poggioli G., Tambasco R., Calabrese C., Brigidi P., Vitali B., Straforini G., Campieri M. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:2075-82.
57. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Brigidi P., Matteuzzi D., Bazzocchi G., Poggioli G., Miglioli M., Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-9.
58. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., Venturi A., Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Poggioli G., Miglioli M., Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-9.
59. Mimura T., Rizzello F., Helwig U., Poggioli G., Schreiber S., Talbot I. C., Nicholls R. J., Gionchetti P., Campieri M., Kamm M.A. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-14.
60. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *Plos One*. 2012; 7:e34938. DOI: 10.1371/journal.pone.0034938 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034938>.
61. Benjamin J. L., Hedin C. R., Koutsoumpas A., Ng S.C., McCarthy N.E., Hart A. L., Kamm M.A., Sanderson J.D., Knight S. C., Forbes A., Stagg A. J., Whelan K., Lindsay J. O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011; 60:923-9.
62. Malchow H.A. Crohn's disease and *Escherichia coli* – A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:653-8.
63. Steed H., Macfarlane G.T., Blackett K. L., Bahrami B., Reynolds N., Walsh S. V., Cummings J. H., Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption – a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:872-83.
64. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R. N., Botelho C., Evans J., Ferry G. D., Goldin B., Hartigan L., Kugathasan S., Levy J., Murray K. E., Oliva-Hemker M., Rosh J.R., Tolia V., Zholudev A., Vanderhoof J.A., Hibberd P.L. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:833-9.
65. Yamamoto T., Fazio V. W., Tekkis P.P. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1968-86.
66. Van Gossum A., Dewit O., Louis E., de Hertogh G., Baert F., Fontaine F., Devos M., Enslin M., Paintin M., Franchimont D. Multicenter randomized-controlled trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:135-42.
67. Doherty G.A., Bennett G. C., Cheifetz A.S., Moss A. C. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:802-9.

# Этиопатогенез и хирургическое лечение эпителиального копчикового хода

(Обзор литературы)

А. Ю. Титов, И. В. Костарев, А. К. Батищев

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Etiopathogenesis and surgical treatment of epithelial pilonidal sinus

(Review of the literature)

A. Yu. Titov, I. V. Kostarev, A. K. Batischev

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

**Цель обзора.** Предоставить данные о современных подходах к хирургическому лечению пациентов с хроническим воспалением эпителиального копчикового хода (ЭКХ), эффективности применяемых методов терапии, частоте осложнений и рецидивов.

**Основные положения.** До сих пор нет единого мнения относительно этиологии и патогенеза эпителиального копчикового хода. Все теории, касающиеся указанной проблемы, условно можно разделить на две основные — врожденный и приобретенный ЭКХ. При этом в России взгляды на возникновение данного заболевания кардинально отличаются от взглядов зарубежных ученых. Так, традиционно в отечественной литературе ЭКХ считается врожденной патологией, тогда как зарубежные исследователи склоняются к приобретенной этиологии этой болезни. Также не решены пока вопросы выбора наиболее оптимального способа хирургического лечения. Длительный период заживления раны, послеоперационный болевой синдром и нередко возникающие рецидивы заболевания остаются достаточно частыми при лечении таких больных. По наблюдениям различных авторов, рецидив ЭКХ составляет от 20 до 40% независимо от используемых методов терапии.

Стремление найти радикальный метод лечения ЭКХ, обеспечивающий минимальный болевой синдром, небольшую раневую поверхность, а также позволяющий максимально снизить период потери

**The aim of review.** To present modern approaches to surgical management of chronic inflammation of epithelial pilonidal sinus (EPS), efficacy of treatment methods, rates of complications and relapses.

**Summary.** Up to now there is no common judgment on etiology and pathogenesis of epithelial pilonidal sinus. All theories may be divided to two basic classes: congenital and acquired EPS. In the Russia opinions on development of this disease cardinally differ from that of foreign scientists. Traditionally in Russian domestic literature EPS is considered as congenital anomaly, while foreign researchers decline acquired etiology of this disease. Furthermore issues of optimal surgical treatment choice are solved. The long period of wound healing, postoperative pain and quite frequent disease relapses remain common in such patients. According to various authors, EPS relapse rate makes 20 to 40% irrespective of treatment method.

Attempts to find the radical EPS treatment method providing the lowest pain level, small wound surface and allowing the lowest possible disability period and motor activity limitation, stimulate development of new surgical treatment methods and improvement of already established operations.

**Conclusion.** Now methods of EPS surgical treatment should meet following requirements: be simple in performance, provide low pain, rapid restoration of work capacity and social activity. Application of modern surgical approaches strictly following indications and

Батищев Александр Корнеевич — аспирант ФГБУ ГНЦК Минздрава России.

Контактная информация: batischev.aleksan@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адила, д. 2

Batischev Alexander K. — post-graduate student, Federal government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: batischev.aleksan@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

трудоспособности и ограничение в двигательной активности, стимулирует к разработке новых хирургических методов лечения и усовершенствованию уже имеющихся оперативных пособий.

**Заключение.** В настоящее время методы хирургического лечения ЭКХ должны соответствовать следующим требованиям: быть простыми в исполнении, обеспечивать низкий болевой синдром, быстрое восстановление трудоспособности и социальной активности. Применение современных хирургических подходов при четком соблюдении показаний и индивидуальном подходе к выбору операции позволяет обеспечить максимальное соответствие указанным требованиям.

**Ключевые слова:** эпителиальный копчиковый ход, этиопатогенез, хирургическое лечение.

**Э**пителиальный копчиковый ход (ЭКХ) представляет собой узкий канал, выстланный эпителием, содержащим сальные железы, волосяные луковицы и открывающийся на коже в межъягодичной складке одним или несколькими точечными отверстиями. Они носят название первичных отверстий [1].

Дискуссии относительно этиологии и патогенеза ЭКХ ведутся с середины XVIII века. По мнению И. А. Лурина и Е. В. Цема [2], теории этиопатогенеза данной патологии можно подразделить следующим образом.

1. Эмпирические теории, основанные на абстрактных предположениях развития заболевания, в настоящее время представляют исторический интерес.

2. Теория нейрогенного происхождения — предложена в 1887 г. F. Toupneaux и G. J. Hermann. Согласно этой теории, ЭКХ является рудиментарным остатком спинной хорды. В дальнейшем нейрогенная теория не приобрела широкого распространения. Как отмечают в своей монографии Ю. В. Дульцев и В. Л. Ривкин (1988), доказанный факт существования каудального мозгового остатка в области копчика еще не означает что именно он дает начало кожной инвагинации.

3. Теории эктодермальной инвагинации. Одна из таких теорий была разработана O. L. Lannelongue и L. Ashoff в 90-х годах XIX века. Авторы предположили, что неравномерный рост позвоночного столба и спинного мозга в эмбриональный период приводит к фиксации кожи у верхушки копчика, что ведет к развитию эпителиального копчикового хода. Одним из вариантов теории эктодермальной инвагинации является теория «тракционного дивертикула», предложенная H. L. Newell в 1935 г. Причину тракции автор видел в натяжении *filium terminale* (дистальный отдел спинного мозга, ставший тонкой связкой на определенном этапе развития человеческого зародыша), что приводит к вентральному смещению копчика с хво-

individual approach to choice of surgery provides maximal conformity to the specified requirements.

**Key words:** epithelial pilonidal sinus, etiopathogenesis, surgical treatment.

стойкой связки и натяжению кожи на дне межъягодичной складки в месте фиксации указанной связки.

Сюда же можно отнести и ставшую наиболее популярной теорию «хвостовой связки», разработанную L. Tait в 1924 г. Автор выявил, что у эмбриона имеется 9 копчиковых позвонков. В процессе внутриутробного развития происходит уменьшение количества позвонков до 4–5. В результате нарушения процессов редукции возникает подкожный копчиковый ход. В отечественной медицине подобную теорию развития заболевания описывал в своих трудах С. Б. Раменский (1961) [3]. Высказанная в 1903 г. Н. Н. Петровым мысль о том, что ЭКХ является врожденной аномалией развития, связанной с неполной редукцией мышечных и соединительнотканых элементов хвоста у человека, и в наши дни имеет множество сторонников [1, 4, 12, 17, 24, 25]. Впоследствии эту теорию подтвердил В. Л. Ривкин, который на основании исследований 500 трупов доказал, что в некоторых случаях редукция хвоста не происходит до конца [4].

4. Теории приобретенного происхождения ЭКХ. Данные теории основаны на патологическом вращении, «погружении» волос в подкожно-жировую клетчатку с образованием свищевых ходов. Следует сказать, что в отечественной медицине очень мало исследований, посвященных такому механизму развития ЭКХ. Выделить можно лишь работу С. З. Оганесяна, который в 1971 г. подробно описал механизм попадания волос в эпителиальные копчиковые ходы извне [5]. Однако объяснить, почему волосы в копчиковом ходе встречаются лишь в половине случаев, автор не смог. В свое время его теория не приобрела должного количества сторонников.

Впервые предположение о том, что волосы играют важную роль в развитии заболевания, высказал еще R. M. Hodges в 1880 г. Было указано, что волосы попадают в копчиковые ходы

извне, а не закладываются там изначально. Но ответить на ключевой вопрос о причинах первичного происхождения эпителиальных ходов, автор не сумел. Указанная теория на долгие годы была забыта и лишь в 1958 г. D. H. Patey и R. W. Scarff вернулись к ней [6]. Авторы дополнили теорию приобретенного трихогенного происхождения ЭКХ, впервые описав помповый механизм проникновения волос в подкожно-жировую клетчатку. Исследователи предположили, что при ходьбе в межъягодичной складке, за счет напряжения и расслабления ягодичных мышц, периодически создается отрицательное давление. Благодаря этому изменяется направление роста волос, которые начинают врастать в глубь кожи. Затем вокруг волос формируется соединительно-тканная капсула, эпителизирующаяся со временем за счет врастания эпителия кожи по ходу волос. Таким путем формируются первичные свищевые отверстия, давая начало развитию заболевания. Более подробно и стадийно трихогенно-помповый механизм развития заболевания описал J. Bascom в 1980 г. [7].

Таким образом, все теории этиопатогенеза ЭКХ условно можно разделить на две основные — врожденный и приобретенный характер заболевания. При этом в России взгляды на возникновение ЭКХ кардинально отличаются от взглядов зарубежных ученых. Так, традиционно в отечественной литературе ЭКХ считается врожденной патологией, тогда как зарубежные исследователи склоняются к приобретенной этиологии этой болезни. Несмотря на множество проведенных исследований, единой теории возникновения копчикового хода, подтвержденной достоверными данными, в настоящее время не существует.

## Лечение

Общепринято, что основным радикальным способом лечения ЭКХ является хирургический. Считается, что идеальная техника должна:

- обеспечить полное излечение с минимальным риском рецидивов;
- быть простой в исполнении;
- иметь непродолжительные сроки госпитализации;
- давать наименьший риск осложнений;
- гарантировать возможность быстрого восстановления трудоспособности.

Ни один из существующих методов хирургического лечения не соответствует в полной мере перечисленным требованиям. Длительный период заживления раны, послеоперационный болевой синдром и нередко возникающие рецидивы остаются достаточно частыми при лечении заболевших. По данным различных авторов, рецидив ЭКХ составляет от 20 до 40% независимо от используемых методов лечения [8].

Выбор метода хирургического лечения во многом зависит от выраженности воспалительных явлений в крестцово-копчиковой области. Некоторые авторы дополнительно учитывают особенности анатомического строения крестцово-копчиково-ягодичной области, выделяя такие параметры, как длина межъягодичной складки, высота и угол межъягодичного углубления, а также количество и расположение свищевых отверстий [9, 10]. Принимая во внимание, что в 60% случаев болезнь манифестирует с образования абсцесса в межъягодичной складке, отдельного рассмотрения заслуживают вопросы лечебной тактики в стадии острого воспаления ЭКХ (абсцесса).

Накопленные отечественные и зарубежные данные свидетельствуют о том, что наиболее рациональным при остром воспалении ЭКХ является двухэтапный метод лечения с отсроченной радикальной операцией. При таком подходе на первом этапе проводится вскрытие и дренирование абсцесса, затем активная санация полости гнойника антисептиками и мазевыми аппликациями на водорастворимой основе и уже после стихания воспалительного процесса вторым этапом выполняется отсроченная радикальная операция — иссечение ЭКХ в пределах здоровых тканей с ушиванием раны одним из известных способов [11–14].

Сроки последующих радикальных операций, по сообщениям разных авторов, варьируют. Так, Э.Э. Алекперов считает, что после адекватно проведенного первого этапа лечения выполнение радикальной операции возможно через 5 сут [12]. Аналогичные данные приводит В.Л. Богданов [13]. В.Л. Ермолаев и соавт. в своей работе подтвердили преимущества двухэтапного лечения с выполнением отсроченной радикальной операции через 4–5 нед после вскрытия абсцесса [15]. С.В. Васильев и соавт. рекомендуют выполнять первый этап оперативного лечения в амбулаторных условиях. Подобная тактика признается обоснованной и экономически эффективной. Преимуществом является уменьшение количества койко-дней и снижение экономических затрат, связанных с пребыванием пациента в стационаре [16].

За многолетний период изучения заболевания в арсенале хирургов накопилось множество радикальных оперативных методов лечения ЭКХ в стадии ремиссии и хронического воспаления. Способы наиболее часто используемых хирургических вмешательств по характеру завершения можно условно разделить на следующие группы: 1) иссечение ЭКХ без ушивания раны; 2) иссечение ЭКХ с ушиванием раны наглухо; 3) иссечение ЭКХ с подшиванием краев раны ко дну; 4) операции с закрытием раны пластическим материалом, чаще всего это кожная пластика лоскутом из ягодичной области (Z-, W-, S-пластика, ромбовидная пластика).

Одним из наиболее давних радикальных способов хирургического лечения ЭКХ является открытый способ, когда после иссечения пораженной ткани образовавшуюся рану не ушивают. Впервые открытую методику применил Н. Мауо (1883). По мнению многих исследователей, положительной стороной данного метода при правильном послеоперационном ведении раны является довольно низкая частота рецидивов. Согласно ряду наблюдений, рецидивы заболевания не превышают 4–11%. Однако существенный недостаток открытого ведения послеоперационной раны — довольно продолжительный период заживления раневого дефекта, колеблющийся по данным литературы от двух до нескольких месяцев [8, 11, 17–19]. По сообщениям некоторых авторов, период заживления открытых ран может достигать до 1 года [20].

Для ускорения процессов заживления таких ран неоднократно делались попытки интраоперационного использования расфокусированного луча CO<sub>2</sub>-лазера до образования коагуляционной пленки, ультразвукового и ультрафиолетового облучения послеоперационной раны, а также применения разного вида лазерного излучения [21, 22].

Длительно сохраняющаяся рана требует ежедневных перевязок и продолжительного амбулаторного нахождения больного под наблюдением врача. Все это сопровождается дискомфортом для пациента, является причиной длительного снижения трудоспособности и физической активности. Кроме этого, нередко образующийся послеоперационный рубец вызывает стойкие болезненные ощущения при физической нагрузке и в положении сидя [23].

Немаловажную роль играет и неудовлетворительный косметический эффект при формировании широкого послеоперационного рубца в межъягодичной складке. Вместе с тем следует сказать, что в случаях, когда образуется слишком большая (плоская) послеоперационная рана, ушивание которой сопровождается чрезмерным натяжением тканей, метод открытого ведения вполне приемлем. А в ситуации, когда в межъягодичной складке отмечается выраженный воспалительный процесс, имеются множественные вторичные свищи и инфильтраты, лечение раны открытым способом наиболее целесообразно [15, 17, 24, 25].

Абсолютно противоположным является метод, когда после иссечения ЭКХ послеоперационную рану ушивают наглухо (преимущественно швами по Донати). Первичное ушивание раны с формированием ее по средней линии — довольно распространенная техника хирургического лечения ЭКХ во всем мире. По данным многих исследователей, преимуществами этой методики являются сокращение сроков заживления раны, довольно быстрая реабилитация пациентов и хороший косметический эффект [8, 11, 23, 26, 27].

При неосложненном послеоперационном течении первично ушитые раны заживают через 12–14 дней, а трудоспособность пациента восстанавливается через 21,7 дня [25, 26, 28]. Однако данные преимущества актуальны только при благоприятном течении послеоперационного периода. У значительной части больных развивается такое осложнение, как нагноение ушитой наглухо раны, возникающее, по ряду наблюдений, в 10–35% случаев. Также часто регистрируются и рецидивы заболевания — по различным данным от 13,2 до 42% [17, 29, 30]. S. Petersen и соавт., собравшие объединенные сведения литературы о более чем 10000 операций с первичным закрытием раны при иссечении ЭКХ, отмечают, что раневые осложнения возникли в среднем у 12,4% больных, колеблясь от 3 до 40% [31].

Неоднократно предпринимались попытки выяснить причины такого большого количества неудовлетворительных результатов. Высказывались предположения, что послеоперационная рана, сформированная на дне межъягодичной складки, находится в неблагоприятных для заживления условиях. Из-за близкого расположения анального канала к дистальной части раны неизбежно происходит вторичное инфицирование последней. Постоянное бактериальное загрязнение при недостаточной гигиене ведет к росту большого количества микроорганизмов в межъягодичной области и поддержанию воспалительных явлений в ране.

Ушитая на дне межъягодичной складки рана испытывает также максимальное давление на ткани при движении и сидячем положении, что способствует натяжению, раннему прорезыванию швов и расхождению краев раны. Образующееся при этом «замкнутое пространство» в подкожной клетчатке приводит к неправильному заживлению раны либо трансформируется в инфицированную гематому, что в конечном итоге вызывает необходимость раннего снятия швов и перехода на открытый метод ведения раны. При таком подходе теряются все преимущества ушитой наглухо раны и существенно увеличиваются сроки ее заживления. Некоторые авторы считают, что анатомическое строение крестцово-копчиковой области не позволяет полностью ликвидировать остаточную полость при использовании вертикальных П-образных швов. Объясняется это тем, что ткани, расположенные ближе к фасции, являются более фиксированными и менее подвижными, чем поверхностные, в результате чего при ушивании над крестцово-копчиковой фасцией остается полость, ликвидация которой представляет значительные трудности [25, 30, 32, 33].

В связи со сказанным предпринималось множество попыток усовершенствовать методику. У пациентов с выраженным натяжением краев раны делали послабляющие кожные разрезы, модифицировались технические приемы ушива-

ния раны, наложения двухрядных швов (первый ряд — ушивание дна раны с захватом надкостницы крестца и копчика, второй — ушивание отдельными узловыми швами кожи), глухого ушивания через все слои с проведением лигатур через надкостницу крестца. Применялись П-образные швы на марлевых шариках с давящей повязкой. В последующие годы использовались 8-образные швы. В. В. Арсенюк использовал метод программированной ревизии раны. Пациентам запрещались любая физическая нагрузка и сидячее положение сроком на 2–3 недели [3, 17, 34, 35]. М. С. Алексеев в ходе проведенного исследования установил, что наложение вертикальных матрацных швов способствует идеальному сопоставлению боковых стенок раны только при клиновидной (V-образной) форме раны. Применение таких швов для ран с широким дном (U-образное сечение раны) закономерно приводит к формированию «остаточной полости». По мнению автора, для U-образных ран наиболее подходит методика, когда края раны подшивают отдельными узловыми швами ко дну. Следуя этим правилам, автору удалось снизить количество нагноений до 2,8%, частоту рецидивов до 7%, а пребывание пациента в стационаре до 6,8 койко-дня [25].

Предпринимались попытки использования дренажей и микроирригаторов для промывания раны растворами антисептиков в послеоперационный период с целью снижения частоты гнойно-септических осложнений. Это позволяло очистить рану от гнойного и раневого отделяемого, а также от некротических тканей. Однако данные мероприятия оказались малоэффективными, что в очередной раз подтвердилось в одном из последних мета-анализов. У пациентов с наглухо ушитой раной без дренирования воспалительные явления возникли в 11,4% случаев, с использованием дренажа — в 8,28%. В наблюдениях с дренированием раны рецидивы выявлены в 6,79% случаев, без дренирования — в 8,36% [36].

До сих пор остается спорным вопрос о целесообразности применения в послеоперационном периоде антибактериальной терапии. Н. S. Brieller провел рандомизированное исследование включавшее 332 пациента после оперативного лечения ЭКХ различными способами. В указанной работе все больные были разделены на две группы: в первой использовалась антибактериальная терапия в послеоперационном периоде, во второй — нет. Подводя итоги, автор делает вывод, что применение антибактериальной терапии не ускоряет заживление раны и не приводит к какому-либо существенному уменьшению послеоперационных осложнений [37].

В 2008 г. были опубликованы результаты мета-анализа, в котором сравнивались между собой два хирургических метода лечения хронического воспаления ЭКХ: иссечение с ушиванием послеопера-

ционной раны наглухо и иссечение с ее открытым ведением. Критериями сравнения являлись время заживления раны, частота гнойных послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания. На основании данных 18 независимых исследований было показано, что использование закрытых методов приводит к более быстрому заживлению раны, однако процент послеоперационных нагноений и рецидивов превосходит показатели при ведении раны открытым способом [38].

На наш взгляд, операция иссечения ЭКХ с глухим ушиванием раны по средней линии должна иметь строгие показания. У пациентов с минимально выраженными проявлениями воспаления в крестцово-копчиковой области (при отсутствии инфильтратов, гнойных затеков, небольшом отстоянии вторичных свищевых отверстий от межъягодичной линии и относительно далеком расположении самого нижнего свищевого отверстия от ануса) применение указанной методики вполне оправдано.

Сторонники приобретенной теории заболевания, основанной на врастании волос в кожу и подкожную клетчатку, рекомендуют по-иному взглянуть на методы оперативного лечения ЭКХ. Было предложено после иссечения ЭКХ формировать послеоперационную рану не на дне межъягодичной складки, а смещать ее на ягодицу, латеральнее срединной линии на 3–4 см. Благодаря такой методике происходит уплощение межъягодичной складки, что, по мнению авторов, предотвращает как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде врастание волос в кожу, и тем самым обеспечивается надежная профилактика возникновения рецидива заболевания. Перенос послеоперационной раны позволяет также снизить риск формирования «остаточной полости» на дне раны за счет лучшего сопоставления стенок и уменьшения натяжения тканей.

Впервые эксцентричное формирование послеоперационной раны предложил G. E. Karydakakis [39]. В 1992 г. он обобщил опыт использования своего способа лечения, примененного на 6545 пациентах, с довольно хорошими результатами. Частота рецидивов не превышала 1%, время пребывания в стационаре составляло в среднем 3 дня. Важным являлось и быстрое восстановление повседневной работоспособности, ориентировочно на 15-й день послеоперационного периода [40]. Впоследствии операция была названа в честь ее автора. Методика стала довольно популярной во многих странах мира и обрела множество последователей и сторонников [7, 40–42]. Правда, несмотря на хорошие результаты, отрицательной стороной данной операции является то, что происходит существенное анатомическое видоизменение крестцово-копчиковой области. «Уплощение» межъягодичной складки, безусловно, отрицательный косметический эффект операции Каридакиса.

Компромиссным решением между ушиванием раны наглухо и открытым ее ведением стал метод, предложенный W. McFee (1942) и получивший широкую популярность среди проктологов. Основной его целью являлась попытка сократить время заживления раны путем уменьшения ее размеров. Суть метода состоит в том, что после иссечения ЭКХ края раны подшивают отдельными узловыми швами к ее дну. Этот прием дает возможность фиксировать низводимые кожные края раны к фасции крестца с оставлением небольшой по ширине срединной открытой раны, предназначенной для оттока раневого отделяемого. Не следует путать эту операцию с марсупиализацией, предложенной несколько раньше. Смысл марсупиализации заключался в частичном удалении копчикового хода, а именно только его верхней стенки. К оставленным же боковым стенкам и дну подшиваются кожные края раны.

Полное иссечение ЭКХ с подшиванием краев раны к дну позволило значительно уменьшить ее размеры с сохранением основного преимущества открытых способов лечения — хорошего оттока раневого отделяемого по срединной линии [12, 17]. Следует отметить, что данный метод является достаточно универсальным и может применяться практически у всех больных с ЭКХ. Подшивание краев раны к дну применимо у пациентов с наличием инфильтрата в крестцово-копчиковой области, множественных рубцов после ранее перенесенных неудачных операций, расположении вторичных свищевых отверстий далее 2–3 см от межъягодичной складки. Иначе говоря, если после операции будет сформирована большая рана, ушить которую наглухо без сильного натяжения тканей невозможно, хирургическое вмешательство можно закончить подшиванием краев раны к дну [17, 24].

За длительный период существования метода были предложены различные модификации фиксации краев раны к дну — наложение швов друг против друга или в шахматном порядке, использование П-образных швов. Если швы удерживают низведенные края раны по всей ее длине с обеих сторон, то сроки заживления раны несколько сокращаются по сравнению с заживлением полностью открытой раны. При благоприятном послеоперационном течении данный метод позволил сократить время заживления раны до 38,8 сут с восстановлением трудоспособности пациентов через 33 дня. В отдаленном периоде количество рецидивов заболевания колеблется от 7 до 11% [12, 17, 25, 43].

Тем не менее и этот метод не лишен недостатков. Регистрируется немало осложнений, с которыми приходится сталкиваться хирургам. Нередко наблюдается прорезание швов, и низведенные края раны либо полностью, либо частично отходят от ее дна. Происходит это вследствие выражен-

ного натяжения тканей и возникающей ишемии с краевым некрозом кожи. Как и при полностью открытом ведении раны, существует проблема вторичного инфицирования. Недостаточный гемостаз приводит к формированию гематомы под низведенными кожными лоскутами, что в конечном итоге также может вызвать нагноение. При таком развитии событий возникает необходимость раннего снятия швов с переходом на полностью открытый метод ведения раны. Естественно, что указанные осложнения увеличивают период заживления в среднем до 8–12 нед с формированием грубого, широкого рубца, деформирующего крестцово-копчиковую область. Следует сказать еще об одном недостатке данного метода — это нередко возникающая, довольно выраженная и продолжительная болезненность в послеоперационном периоде вследствие захвата лигатурой надкостницы крестца и копчика [17].

В литературе встречается множество работ, посвященных пластическому закрытию больших по размерам послеоперационных раневых поверхностей путем перемещения кожно-подкожного, фасциального лоскута и ягодичных мышц. F. Lahey (1929) впервые применил кожно-подкожный лоскут на питающей ножке, но из-за большого числа послеоперационных осложнений и технической сложности операция не приобрела популярности. R. S. Monroge, F. T. McDermott, пытаясь улучшить результаты лечения, разработали Z-пластику [44]. Последствия данной операции были неоднозначны. Так, A. Mansooru, O. Dickson, применяя Z-пластику у 120 пациентов, в 2,5% случаев обнаружили развитие некроза перемещенных лоскутов, а рецидив заболевания наблюдали в 2% случаев [28]. M. D. Middletone, используя Z-пластику у 40 пациентов, не выявил ни одного рецидива [45]. Напротив, R. Mouly, F. F. Martin отметили 19,5% рецидивов [46]. J. Tschudi и соавт. сообщают, что подобные виды оперативных вмешательств в 14% случаев осложняются некрозами перемещенного лоскута и в 38% приводят к возникновению абсцессов в послеоперационной ране [47].

Впоследствии R. F. Roth, W. L. Moorman несколько изменили методику, предложив W-пластику [48]. По мнению авторов, данная модификация позволила устранить некоторые недостатки Z-пластики. Однако по причине технической трудности выполнения данная методика не получила широкого распространения. Одной из последних успешных модификаций пластических операций является S-пластика [49]: послеоперационные осложнения составляют 4,8%, рецидивы заболевания 6%, средний период восстановления работоспособности 13,5 дня.

Среди пластических способов закрытия послеоперационной раны наибольшую популярность приобрел метод ромбовидной пластики, разра-

ботанный А. Limberg. Множество проведенных исследований доказывают преимущества такой пластики над другими способами ушивания раны. Метод заключается в том, что ромбовидным разрезом иссекается ЭКХ, далее образовавшуюся раневую поверхность укрывают соответствующим дефекту кожно-подкожным лоскутом из ягодичной области. Главными преимуществами ромбовидной пластики являются короткий срок пребывания в стационаре, низкая частота рецидивов (около 6%), минимальный болевой синдром и удовлетворительный косметический эффект [43, 50, 51].

Таким образом, применение пластических операций при лечении ЭКХ обеспечивает хорошие результаты как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Однако техническая сложность исполнения таких операций ограничивает их массовое использование.

Параллельно с хирургической тактикой лечения ЭКХ делались попытки применения безоперационных методов лечения. Но в связи с низкой эффективностью и частыми рецидивами большинство из них представляют сегодня лишь исторический интерес. К консервативным способам лечения относится довольно популярное в свое время у зарубежных хирургов введение в ходы склерозирующих веществ. Исторический интерес представляют и другие консервативные методы, такие как прижигание ходов азотнокислым серебром или соляной кислотой, электрокоагуляция гальваническим током и рентгенотерапия. Использование в лечебных целях фенола впервые было описано в 1964 г. Maurice и Greenwood. Метод является альтернативой хирургическому лечению, прост в исполнении и выполняется в амбулаторных условиях путем введения в полость 80% фенола. Данный вид лечения получил определенную популярность и в некоторых клиниках используется и в настоящее время [52].

В 2013 г. Р. Meinego предложил промежуточный метод между консервативным и хирургическим [53]. Суть его заключается в деструкции стенок копчикового хода при помощи электрокоагулятора под контролем фистулоскопа. Электрокоагулятор вводится в полость копчикового хода через вторичное свищевое отверстие. Встроенная в фистулоскоп видеокамера позволяет под контролем зрения специальным зажимом очистить полость хода от его содержимого (волосы, детрит, грануляции) и затем при помощи введенного через фистулоскоп электрода подвергнуть деструкции стенки хода. Фактическое отсутствие послеоперационной раны обеспечивает минимальную болезненность и скорейшее восстановление работоспособности пациента.

Автор приводит результаты лечения 11 пациентов с максимальным периодом послеоперационного наблюдения 6 мес. Не было отмечено ни одного рецидива и ни одного осложнения в после-

операционный период. Вместе с тем данный метод вызывает множество вопросов. *Во-первых*, не осуществляется иссечение копчикового хода, а выполняется лишь деструкция его стенок электрокоагулятором, что ставит под сомнение радикальность такого лечения. *Во-вторых*, не совсем ясно, можно ли использовать этот метод при наличии двух и более вторичных свищевых отверстий, а также при наличии только первичных свищевых отверстий. Малое количество пролеченных пациентов и отсутствие отдаленных результатов лечения (более 6 мес) вынуждают с осторожностью относиться к применению данного варианта хирургического лечения. Может ограничить массовое его применение потребность в дорогостоящей аппаратуре.

В настоящее время общепризнанно, что хирургическое лечение представляет основной радикальный метод для избавления от рассматриваемой патологии, тогда как консервативные методы являются паллиативными и могут применяться в качестве предоперационной подготовки, при лечении хронического воспаления ЭКХ в стадии инфильтрата, с целью остановки дальнейшего развития воспалительного процесса, а также в послеоперационный период.

В начале 2000 г. был разработан метод, позволяющий радикально иссечь ЭКХ с образованием минимальной послеоперационной раны. Впервые он был предложен и апробирован С. Soll [54]. Суть метода состоит в подкожном иссечении ЭКХ в пределах здоровых тканей, включая первичные и вторичные свищевые отверстия. Скальпелем производятся небольшие окаймляющие разрезы проксимальная и дистальная части копчикового хода. После этого мобилизованные части хода поочередно берут на зажимы и путем их тракции выделяют копчиковый ход из окружающих тканей при помощи электрокоагулятора и ножниц. В итоге после удаления препарата образуется подкожная раневая полость в виде «тоннеля», соединяющая дистальное и проксимальное отверстия, между которыми в зависимости от глубины расположения копчикового хода остается полнослойная кожная или кожно-подкожная перемычка. Преимущества заключаются в том, что образуется небольшая по площади послеоперационная рана, а за счет сохраненной кожной перемычки не происходит деформации крестцово-копчиковой области.

По сообщению автора, в большинстве случаев выполнение операции возможно под местной анестезией в амбулаторных условиях. В 2011 г. им были представлены результаты лечения 257 пациентов в период с 2001 по 2010 г. [54]. Рецидивы заболевания отмечены в 7% случаев. Наблюдались минимальная болезненность в послеоперационный период и, что очень важно, работоспособность

восстанавливалась через 7 дней. Однако для выполнения операции необходим четкий отбор пациентов. Наиболее целесообразно применять ее у больных с хроническим воспалением ЭКХ, у пациентов, ранее не оперированных и имеющих не более одного вторичного свищевого отверстия. Новизна и недостаточно подробная изученность ограничивают широкое использование данного метода. Проведя мониторинг отечественной литературы, мы не встретили публикаций, касающихся его применения в России.

## Заключение

Подводя итог проведенному обзору, следует сказать, что проблема лечения ЭКХ имеет важное социально-экономическое значение, поскольку пациентами обычно являются лица молодого трудоспособного возраста (16–25 лет). Применяемые оперативные методы далеко не всегда удовлет-

воряют как самих пациентов, так и хирургов. Обусловлено это частыми неудовлетворительными результатами. Рецидивы заболевания, осложнения и длительный период снижения работоспособности вынуждают не останавливаться на достигнутом и стимулируют к разработке новых либо усовершенствованию уже имеющихся методик.

Несмотря на многочисленные исследования, выбор наиболее оптимального способа хирургического лечения рассматриваемой категории больных до сих пор является вопросом спорным. Сложность заключается в том, что операции при ЭКХ почти невозможно унифицировать. Следует выбирать методику сугубо индивидуально в зависимости от анатомического расположения и количества вторичных свищевых отверстий, размеров пораженной поверхности (площади инфильтрации), состояния кожи, количества и сроков предыдущих вмешательств. От всех этих данных зависят объем и характер оперативного пособия.

## Список литературы

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литтерра, 2012. С. 135-42.
1. *Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A.* Coloproctology: manual. M.: Litterra, 2012. P. 135-42.
2. Лурин И.А., Цема Е.В. Этиология и патогенез пилонидальной болезни. Колопроктология 2013; 3:35-49.
2. *Lurin I.A., Tsema Ye.V.* Pilonidal sinus etiology and pathogenesis. *Koloproktologiya* 2013; 3: 35-49.
3. Раменский С.Б. Эпителиальные кисты и ходы крестцово-копчиковой области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1961.
3. *Ramensky S.B.* Epithelial cysts and sinuses of sacral and coccygeal areas. Author's abstract. MD degree thesis. M., 1961.
4. Ривкин В.Л. Эпителиальные ходы копчиковой области. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1959.
4. *Rivkin V.L.* Epithelial pilonidal sinuses. MD degree thesis. M., 1959.
5. Оганесян С.З. Предупреждение рецидивов эпителиальных ходов копчиковой области. Хирургия 1971; 11:126.
5. *Oganesyanyan S.Z.* Prevention of relapses of epithelial pilonidal sinus. *Surgery* 1971; 11: 126.
6. Patey D.H., Scarff R.W. The hair of the pilonidal sinus. *Lancet* 1958; 268(9):772-3.
7. *Bascom J.* Pilonidal disease: origin from follicles of hairs and results of follicle removal as treatment. *Surgery* 1980; 87(5):567-72.
8. Othman I. Skin glue improves outcome after excision and primary closure of sacrococcygeal pilonidal disease. *Indian J Surg* 2010; 72(6):470-4.
9. Муртазаев Т.С. Клинико-анатомическое обоснование выбора метода хирургического лечения эпителиального копчикового хода и его осложнений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2008.
9. *Murtazayev T.S.* Clinical and anatomical substantiation of surgical treatment choice for epithelial pilonidal sinus and its complications. Author's abstract. MD degree thesis, 2008.
10. Никулин Д.Ю. Дифференцированный подход к выбору метода хирургического лечения эпителиального копчикового хода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2011.
10. *Nikulin D.Yu.* Differentiated approach to choice of surgery for epithelial pilonidal sinus. Author's abstract. MD degree thesis. 2011.
11. Sunkara A., Wagh D., Harode S. Intermammary pilonidal sinus. *Int J Trichology* 2010; 2(2):116-8.
12. Алекперов Э.Э. Отсроченные радикальные операции при остром нагноении эпителиального копчикового хода. Дис. ... канд. мед. наук, 2002.
12. *Alekperov E.E.* Delayed radical surgery at acute suppuration of epithelial pilonidal sinus. MD degree thesis, 2002.
13. Богданов В.Л. Обоснование тактики хирургического лечения нагноившегося эпителиального копчикового хода на стадии абсцесса. Дис. ... канд. мед. наук, 2011.
13. *Bogdanov V.L.* Validation of surgical approach at suppuration of epithelial pilonidal sinus at abscess stage. MD degree thesis, 2011.
14. Валиева Э.К. Оптимизация хирургических методов лечения больных с нагноившимся эпителиальным копчиковым ходом. Дис. ... канд. мед. наук, 2006.
14. *Valieva E.K.* Improvement of surgical treatment of suppuration of epithelial pilonidal sinus. MD degree thesis, 2006.
15. Ермолаев В.Л., Шурыгина Е.П., Барышев В.Е. Тактика лечения больных с осложненными формами эпителиального копчикового хода. Уральский мед журн 2010; 4:35-8.
15. *Yermolayev V.L., Shurygina Ye.P., Baryshev V.E.* Treatment approach for complicated forms of epithelial pilonidal sinus. *Uralsky med zhurn* 2010; 4:35-8.
16. Васильев С.В., Щербakov И.Е. Опыт организации колопроктологической помощи в медицинском центре специализированной хирургии с круглосуточным стационаром кратковременного пребывания. В кн.: Актуальные проблемы колопроктологии М., 2005: С. 50-1.
16. *Vasil'yev S.V., Scherbakov I.Ye.* Organization of coloproctological aid in the specialized surgical center with short-term stay hospital. In.: Actual issues of coloproctology M., 2005:С. 50-1.

17. Дульцев Ю. В., Ривкин В. Л. Эпителиальный копчиковый ход. М.: Медицина, 1988. С. 125.
17. Dultsev Yu. V., Rivkin V. L. Epithelial pilonidal sinus. M.: Meditsina, 1988. P. 125.
18. Marks J., Harding K. G., Hughes L. E. Pilonidal sinus excision - healing by open granulation. Br J Surg 1985; 72:637-40.
19. Menzel T., Durner A., Cramer J. Excision and open wound treatment of pilonidal sinus. Rate of recurrence and duration of work incapacity. Dtsch med wochenschr 1997; 122:1447-52.
20. Ersoy O. F., Karaca S., Kayaoglu H. A., Ozkan N., Celik A., Ozum T. Comparison of different surgical options in the treatment of pilonidal disease: retrospective analysis of 175 patients. Kaohsiung J Med Sci 2007; 23(2):67-70.
21. Привалов В. А., Ткачев А. Н. Малоинвазивный подход в лечении эпителиального копчикового хода с помощью инфракрасного диодного лазера. Раны и раневая инфекция. Материалы IV Всерос. конф. общих хирургов с международным участием и пленума проблемной комиссии «Инфекции в хирургии». Ярославль, 2007. С. 193-6.
21. Privalov V. A., Tkachev A. N. Noninvasive approach in treatment of epithelial pilonidal sinus by infra-red diode laser. Wounds and wound infection. Abstracts of the IV All-Russia general surgeons' conference with international participation and «Infections in surgery» task group plenary session. Yaroslavl, 2007. P. 193-96.
22. Звольская Е. Ю. Применение ультразвуковой обработки ран в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями промежности и копчиковой области. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1996; 6(2):57-61.
22. Zvol'skaya Ye. Yu. Application of ultrasound study of wounds in complex treatment of inflammatory perineal and coccygeal diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1996; 6 (2): 57-61.
23. Petersen S., Koch R., Stelzner S., et al. Primary closure techniques in chronic pilonidal sinus. A survey of the results of different surgical approaches. Dis Col Rect 2002; 45:1458-67.
24. Гостищев В. К., Шалчкова Л. П. Гнойная хирургия таза. М.: Медицина, 2000. С. 79-97.
24. Gostishchev V. K., Shalchkova L. P. Surgery of suppurative pelvic diseases. M.: Medicine, 2000. P. 79-97.
25. Алексеев М. С. Разработка и обоснование дифференцированной тактики хирургического лечения эпителиального копчикового хода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
25. Alekseyev M. S. Development and validation of differentiated approach at pilonidal sinus surgery. Author's abstract. MD degree thesis. M., 1990.
26. Azizi R., Alemrajabi M. Trends in surgical treatment of pilonidal sinus diseases: primary closure or flap? World J Surg 2012; 36(7):1713-4.
27. Lorant T., Ribbe I., Mahteme H., Gustafsson U. M., Graf W. Sinus excision and primary closure versus laying open in pilonidal disease: a prospective randomized trial. Dis Colon Rect 2011; 54(3):300-5.
28. Mansoor A., Dickson O. Z-plasty for treatment of diseases of the pilonidal sinus. Surg Gynec Obst 1982; 155(3):409-11.
29. Iesalnieks I., Fürst A., Rentsch M., Jauch K. W. Primary midline closure after excision of a pilonidal sinus is associated with a high recurrence rate Chirurg 2003; 74(5):461-8.
30. Khanzada T. W., Samad A. Recurrence after excision and primary closure of pilonidal sinus. Pakistan J Med Sci 2007; 23(2):375-9.
31. Petersen S. Long-term effects of postoperative razorepilation in pilonidal sinus disease. Dis Colon Rect 2009; 52(1):131-4.
32. Помазкин В. И. Модифицированный метод асимметричного иссечения в лечении эпителиального копчикового хода. Журн им. Н. И. Пирогова 2008; 12:40-3.
32. Pomazkin V. I. Modified method of asymmetric resection in treatment of epithelial pilonidal sinus. Zhurn im. N. I. Pirogova 2008; 12:40-3.
33. Karydakakis G. E. Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. Aust N Z J Surg 1992; 62:385-9.
34. Арсеньюк В. В., Бортоси А. Н., Горбань В. Р. и др. Программированная ревизия раны после радикального иссечения эпителиального копчикового хода. Клинический журнал 1993; 1:27-9.
34. Arsenyuk V. V., Bortosh A. N., Gorban V. R., et al., Programmed wound revision after radical resection of epithelial pilonidal sinus. Klin khir 1993; 1: 27-9.
35. Тренин С. О., Гельфенбейн Л. С., Шишков А. В. и др. Лечение эпителиального копчикового хода. Журн им. Н. И. Пирогова 2005; 2:43-8.
35. Trenin S. O., Gelfenbeyn L. S., Shishkov A. V., et al., Treatment of epithelial pilonidal sinus. Zhurn im. N. I. Pirogova 2005; 2: 43-8.
36. Milone M., DiMinno M. N., Musella M. The role of drainage after excision and primary closure of pilonidal sinus: a meta-analysis. Tech Coloproctol 2013; 11:34-8.
37. Brieller H. S. Infected pilonidal sinus. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997; 4:497-500.
38. McCallum I. J., King P. M., Bruce J. Healing by primary closure versus open healing after surgery for pilonidal sinus: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336(7649):868-71.
39. Karydakakis G. E. New approach to the problem of pilonidal sinus. Lancet 1973; 2:1414-5.
40. Can M. F., Sevinc M. M. Multicenter prospective randomized trial comparing modified Limberg flap transposition and Karydakakis flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease. Am J Surg 2010; 200:318-27.
41. Can M. F., Sevinc M. M., Yilmaz M. Comparison of Karydakakis flap reconstruction versus primary midline closure in sacrococcygeal pilonidal disease: results of 200 military service members. Surgery Today 2009; 39:580-6.
42. Bessa S. S. Comparison of short-term results between the modified Karydakakis flap and the modified Limberg flap in the management of pilonidal sinus disease: a randomized controlled study. Dis Colon Rect 2013; 56(4):491-8.
43. Алчаков А. М. Оптимизация методов лечения эпителиального копчикового хода. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2000.
43. Alchakov A. M. Improvement of epithelial pilonidal sinus treatment methods. Author's abstract. MD degree thesis, 2000.
44. Monroe R. S., McDermott F. T. The elimination of causal factors in pilonidal sinus treated by Z-plasty. Br J Surg 1965; 52:177.
45. Middleton M. D. Treatment of pilonidal sinus by Z-plasty. Br J Surg 1968; 55:516-8.
46. Mouly R., Martin F. F. Plase de la chirurgie plastique dans le traitement chirurgical du sinus pilonidale. Gastroenterol Clin Biol 1977; 1(2):933-9.
47. Tschudi J., Ris H. Morbidity of Z-plasty in the treatment of pilonidal sinus. Chirurg 1988; 59:486-90.

48. *Roth R.F., Moorman W.L.* Treatment of pilonidal sinus and cyst by conservative exision and W-plasty closure. *Plastic Reconstructive Surg* 1977; 60(3):412-5.
49. *Yildar M., Cavdar F., Yildiz M.K.* The evaluation of a modified dufourmental flap after S-type excision for pilonidal sinus disease. *Sci World J* 2013; 17:345-7.
50. *Osmanoglu G., Yetisir F.* Limberg flap is better for the surgical treatment of pilonidal sinus. Results of a 767 patients series with an at least five years follow-up period. *Chirurgia (Bucur)* 2011; 106(4):491-4.
51. *Kaya B., Eris C., Atalay S., Bat O., et al.* Modified Limberg transposition flap in the treatment of pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol* 2012; 16(1):55-9.
52. *Gulpinar K., Pampal A., Ozis S.E.* Non-operative therapy for pilonidal sinus in adolescence: crystallised phenol application, «report of a case». *BMJ Case Rep* 2013; 3:67-71.
53. *Meinero P., Mori L., Gasloli G.* Endoscopic pilonidal sinus treatment (E.P. Si.T.). *Tech Coloproctol* 2013; 17:54-9.
54. *Soll C., Dindo D., Steinemann D.* Sinusectomy for primary pilonidal sinus: less is more. *Surgery* 2011; 150(5):996-1001.

# Мультиспиральная компьютерная томография как эффективный метод диагностики болезни Крона

А. А. Тихонов, А. В. Горинов, И. В. Зароднюк,  
И. Л. Халиф, Е. С. Королевский

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## Multi-detector computer tomography as effective method for Crohn's disease diagnostics

A. A. Tikhonov, A. V. Gorinov, I. V. Zarodnyuk, I. L. Khalif, Ye. S. Korolevsky

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

**Цель исследования.** Улучшение диагностики и повышение эффективности лучевых методов исследования с помощью методики компьютерно-томографической (КТ) энтерографии при воспалительных заболеваниях кишечника.

**Материал и методы.** Материалом для настоящего исследования послужили данные комплексного клинично-инструментального обследования 111 больных с подозрением на наличие болезни Крона (БК). В комплекс обследования входили колоноскопия, УЗИ брюшной полости, КТ-энтерография, рентгенологическое исследование тонкой кишки. С помощью КТ-энтерографии признаки БК были диагностированы у 62 из обследованных пациентов (55,9%), во всех этих случаях удалось установить локализацию процесса, оценить его распространенность, выявить осложнения.

**Результаты.** Данные сравнительного анализа рентгенологического и КТ-исследований были сопоставимы. Таким образом, методика КТ-энтерографии при диагностике БК может считаться альтернативой рентгенологическому исследованию тонкой кишки или важным дополнением к алгоритму диагностических мероприятий у этой категории больных.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, тонкая кишка, мультиспиральная компьютерная томография.

**Aim of investigation.** Improvement of diagnostics and efficacy of radiological methods of investigation by technique *computer-tomography* (CT) enterography at inflammatory bowel diseases.

**Material and methods.** Original investigation was based on the data of comprehensive clinical and instrumental investigation of 111 patients with suspected *Crohn's disease* (CD). The set of tests included colonoscopy, abdominal US, CT-enterography, X-ray investigation of small intestine. Signs of CD were obtained by CT-enterography in 62 patients (55,9%), in all of these cases it was possible to establish localization of process, to estimate its spread and reveal complications.

**Results.** Data of roentgenological and CT investigation comparative analysis were similar. Thus, CT-enterography technique of can be regarded either as alternative to X-ray investigation of the small intestine at CD diagnostics or important addition to diagnostic algorithm for this group of patients.

**Key words:** Crohn's disease, the small intestine, multi-detector computer tomography.

Тихонов Андрей Александрович — доктор медицинских наук, ФГБУ ГНЦК Минздрава России.

Контактная информация: drtikhonov@yandex.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2

Tikhonov Andrey A. — MD, PhD, Federal government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: drtikhonov@yandex.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

Одним из наиболее частых заболеваний тонкой кишки является *болезнь Крона* (БК) [1, 6, 7]. Болезнь Крона может поражать любой отдел *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), от желудка и двенадцатиперстной кишки до прямой кишки включительно. В связи с этим при подозрении на БК в алгоритме диагностических мероприятий обязательным считается исследование тонкой кишки [1, 11].

Долгое время (более 50 лет) основным методом диагностики заболеваний тонкой кишки оставалось рентгенологическое исследование, которое осуществлялось по методикам пассажа бариевой взвеси по ЖКТ с двойным контрастированием и энтерографии — ретроградной или антеградной [2].

Сегодня исследование тонкой кишки возможно выполнять с помощью УЗИ, *рентгеновской компьютерной томографии* (РКТ), *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), *позитронной эмиссионной томографии* (ПЭТ) [2, 3, 7], энтероскопии и капсульной видеоэндоскопии [4, 9].

В последние годы в широкую практику внедрена методика КТ-энтерографии, позволяющая в течение 30–40 мин осмотреть всю тонкую кишку и определить наличие патологического процесса в ней [4, 8, 10].

В ГНЦК Минздрава РФ данная методика применяется с 2009 г. [5]. Рентгенологи и клиницисты ставят ряд вопросов по ее применению, в том числе по диагностической ценности, в сравнении с альтернативными ей методами исследования. В этой связи актуальным является оценка эффективности КТ-энтерографии в обследовании пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности при болезни Крона.

**Цель** исследования состояла в улучшении диагностики воспалительных заболеваний кишечника с помощью методики КТ-энтерографии. Основной задачей настоящего сообщения является обобщение результатов обследования по методике КТ-энтерографии пациентов с болезнью Крона, определение ее основных симптомов и предварительная оценка диагностической эффективности полученных данных у рассматриваемой категории больных.

## Материал и методы исследования

В изучаемую группу включены 111 пациентов с воспалительными заболеваниями тонкой кишки, обследованных и пролеченных в клинике ГНЦК в 2009–2013 гг. Показанием к обследованию этой категории больных являлось подозрение на наличие БК. Среди обследованных мужчин было 60 (54%), женщин — 51 (46%) в возрасте от 15 лет до 81 года. Основную группу составили пациенты в возрасте до 40 лет (74,7%), 28 человек (25,3%) были старше 40 лет. Средний возраст составил

33,05±1,42 года, что коррелирует с данными медицинской литературы [3].

Всем 111 больным были выполнены колоноскопия, УЗИ брюшной полости и КТ-энтерография, 52 пациентам проводилось рентгенологическое исследование тонкой кишки. Окончательный диагноз БК был установлен на основании интраоперационной ревизии и гистологического исследования операционного материала, а также комплекса диагностических мероприятий и повторных диагностических исследований.

### Методика выполнения КТ-энтерографии.

Исследование проводилось на 6-срезовом РКТ «Philips Brilliance 6» в отделе лучевой диагностики ГНЦК после предварительной подготовки толстой кишки (голод и прием осмотических слабительных за 12 ч до начала исследования), перорального контрастирования тонкой кишки 1500 мл 3% раствора водорастворимого контрастного вещества (урографин или триомбаст) в течение 30–40 мин. Через 40–60 мин после приема контрастного вещества выполнялась обзорная топография. При выявлении контрастного вещества в слепой кишке ободочная кишка через задний проход заполнялась рентгенонегативным контрастом (воздухом или водой). При отсутствии появления контрастного препарата в слепой кишке обзорную топографию повторяли через каждые 30–40 мин до его обнаружения. Максимальное время заполнения всей тонкой кишки составило 3 ч. Такая протяженность исследования по времени отмечена у 9 (8,1%) пациентов, в остальных случаях процесс заполнения тонкой кишки был более коротким — в пределах 40–60 мин. Затем осуществлялось спиральное сканирование брюшной полости и малого таза с коллимацией 6×1,5, толщиной среза 3 мм, шагом 3 мм, питчем 1. Таким образом, достигалось равномерное контрастирование разными контрастными средами всего кишечника, что позволяло дифференцировать тонкую и толстую кишку, выявлять изменения в обоих отделах кишечника.

## Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных результатов КТ-энтерографии признаки болезни Крона были диагностированы у 62 (55,9%) из 111 обследованных пациентов, у 49 из них (44,1%) диагноз не подтвердился, в 5 случаях (4,5%) обнаружены другие заболевания (рак, криптогенные свищи, дивертикулез). Во всех 62 наблюдениях с помощью КТ-энтерографии удалось установить локализацию процесса, оценить его распространенность, выявить осложнения.

Наиболее часто (58,1%) поражение регистрировалось в дистальных отделах тонкой кишки, в 29% оно сочеталось с аналогичными изменениями в толстой кишке и в 12,9% болезнь Крона

локализовалась изолированно в левых отделах ободочной кишки. Всего поражение тонкой кишки выявлено в 54 (87,1%) наблюдениях. Данные КТ соответствовали результатам других методов исследования, в том числе рентгенологического. Из 62 больных хирургическое вмешательство выполнено у 39 (62,9%) пациентов, в остальных случаях лечение было консервативным.

Анализ скиалогической оценки полученных результатов выявил следующие типичные КТ-симптомы болезни Крона: утолщение стенки тонкой кишки у 54 (100%) больных, стриктуры — у 6 (11,1%), воспалительный инфильтрат — у 18 (33,3%), свищи — у 12 (22,2%), уплотнение клетчатки — у 27 (50,0%), увеличение регионарных лимфатических узлов — у 18 (33,3%).

**Утолщение стенки тонкой кишки** обнаружено у всех больных. Протяженность пораженного заболеванием участка или участков тонкой кишки находилась в пределах от 4 до 45 см: до 5 см — у 8 (14,82%) пациентов, 6–10 см — у 22 (40,74%), 11–15 см — у 8 (14,82%), 16–20 см — у 8 (14,82%), 21–30 см — у 5 (9,25%), свыше 30 см — у 3 (5,55%). Утолщение кишечной стенки обычно сопровождалось **относительным сужением просвета измененного отдела** до 1–3 см (рис. 1 и 2.). В 4 случаях на основании симптома «утолщение кишечной стенки» диагностика была не убедительна, а заключения не конкретные: «нельзя исключить» или «можно предположить» болезнь Крона. На этом фоне не исключалось утолщение стенки за счет гипертрофии баугиниевой заслонки или изолированного спазма кишечной стенки. В дальнейшем при оценке других КТ-симптомов степень достоверности заключений возрастала.

Одновременно с этим у 6 (11,11%) пациентов выявлялись **воспалительные стриктуры пораженного участка кишки**, из них у 4 (7,41%) больных данное сужение привело к развитию частичной тонкокишечной непроходимости. Для стриктур характерны небольшая протяженность (до 2 см) и наличие супрастенотического расширения подвздошной кишки. Расширенный отдел тонкой кишки был шириной более 3 см с наличием уровня жидкости (рис. 3).

Важным признаком активности процесса было выявление **воспалительных инфильтратов**. Они были обнаружены у 18 (33,3%) обследованных. Применение СКТ позволяло точно определить границы инфильтратов, вовлечение в них прилежащих органов и тканей, как это видно на рис. 4 и 5.

У 12 (22,2%) больных развитие воспалительного процесса привело к формированию **свищевых ходов**. Всего зарегистрировано 15 свищей. **Межкишечные соустья** обнаружены в 9 случаях (60,0%). Они выявлялись как между петлями тонкой кишки — 2 свища (13,3%), так и между



Рис. 1. Спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости, аксиальный срез (КТ-энтерография). Утолщение стенки терминального отдела подвздошной кишки на протяжении около 5 см с одновременным сужением просвета измененного участка тонкой кишки обусловлено болезнью Крона



Рис. 2. КТ-энтерография, аксиальный срез. Обусловленное болезнью Крона утолщение стенки пораженного участка подвздошной кишки на протяжении 15 см с одновременным сужением просвета измененного участка тонкой кишки. Распространение воспалительной инфильтрации на окружающие ткани

различными отделами толстой кишки и тонкой кишкой: илеоцекальный — 1 случай (6,7%), илео-асцендо — 1 случай (6,7%), илео-трансверзо — 1 случай (6,7%), илео-сигмоидные — 4 случая (26,6%). **Неполные внутренние свищи** тонкой кишки визуализировались в 2 случаях (13,3%), в обоих определялись паракишечные полости. **Наружные свищи** обнаружены в 4 случаях (26,6%), из них в одном выявлена патологическая паракишечная полость. У некоторых больных одновременно имелись как наружные, так и межкишечные свищи, либо свищи между различными отделами кишечника (рис. 6). Выявить свищевые ходы между кишкой и другими органами брюшной полости и малого таза в исследуемой выборке не удалось.



Рис. 3. КТ-энтерография, аксиальный срез. Рубцово-воспалительная стриктура подвздошной кишки, сопровождающаяся супрастенотическим расширением просвета подвздошной кишки, обусловленная болезнью Крона



Рис. 4. КТ-энтерография, фронтальный срез. Болезнь Крона подвздошной кишки с формированием воспалительного инфильтрата, в который вовлечены петли подвздошной кишки и мочевого пузыря



Рис. 5. КТ-энтерография, аксиальный срез. Болезнь Крона подвздошной кишки с формированием воспалительного инфильтрата, осложнившегося абсцедированием

**Изменения в окружающей клетчатке,** приводящие к ее склерозированию и избыточному разрастанию жировой ткани, определялись у 27 (50,0%) больных (рис. 7).



Рис. 6. КТ-энтерография, фронтальный срез. Болезнь Крона подвздошной кишки с формированием воспалительного инфильтрата, включающего в себя петли подвздошной кишки, сигмовидную ободочную кишку, мочевой пузырь с формированием илео-илеальных свищей и илеосигмоидного свища (белые стрелки)



Рис. 7. КТ-энтерография, аксиальный срез. Болезнь Крона в форме илеоколита, разрастание склерозированной жировой клетчатки с инъецированными сосудами вокруг пораженного участка сигмовидной ободочной кишки

**Увеличение регионарных лимфатических узлов** в брыжейке тонкой кишки и паракишечной клетчатке вследствие текущего воспалительного процесса обнаружено у 18 (33,3%) пациентов с болезнью Крона (рис. 8).

**Сравнительная оценка КТ-энтерографии** и рентгенологического метода исследования проведена на 52 пациентах. Из них у 14 (26,9%) болезнь Крона не подтверждена ни одним из указанных методов. Из 38 больных с выявленной БК (73,1%) у 30 выполнено хирургическое вмешательство с верификацией заболевания (78,9%). Восемь человек (21,1%) с установленным диагнозом не оперированы.

Результаты сравнительного анализа рентгенологического и КТ исследований были сопоставимы. При рентгенологическом исследовании также обнаруживались свищи и инфильтраты, отчетливо



Рис. 8. КТ-энтерография, аксиальный срез. Болезнь Крона тонкой кишки, увеличенные лимфатические узлы в клетчатке по ходу измененного участка подвздошной кишки (указаны стрелками)

прослеживалась локализация изменений и их протяженность.

В недостоверных случаях КТ-диагностики рентгенологически выявлялись также нетипичные признаки болезни Крона в виде дистонии терминального отдела, а заключения были не конкретные.

#### Список литературы

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. Ростов н/Д: Феникс, 2001: 416 с.
1. Vorob'yov G.I. Basics of coloproctology. Rostov-on-Don: Phoenix, 2001: 416 p.
2. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии. М.: Видар-М, 2001: 218 с.
2. Portnoy L.M. Modern radiology in gastroenterology and gastroenterooncology. M.: Vidar-M, 2001: 218 p.
3. Справочник по колопроктологии / Под ред. Ю.А. Шелыгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтерра, 2012: 608 с.
3. Coloproctology: manual / ed.: Yu.A.Shelygin, L.A. Blagodarny. M.: Litterra, 2012: 608 p.
4. Старков Ю.Г. Новые методы диагностики заболеваний тонкой кишки — капсульная эндоскопия и двухбаллонная интестиноскопия. Мед визуализация 2006; 3:65-74.
4. Starkov Yu.G. New methods of diagnostics of small bowel diseases: capsule endoscopy and double-balloon endoscopy. Med visualizatsiya 2006; 3:65-74.
5. Тихонов А.А. Рентгенодиагностика язвенного колита и болезни Крона. В кн: «Воспалительные заболевания кишечника» / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М.: Миклош, 2008; 166-84.
5. Tikhonov A.A. Diagnostic radiology of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: «Inflammatory bowel diseases» / ed. G.I.Vorob'yev, I.L. Khalif. M.: Miklosh, 2008:166-84.
6. Тихонов А.А., Зароднюк И.В. Методики компьютерно-томографического исследования толстой кишки. Диагностическая и интервенционная радиология 2011; 5(2), приложение: с. 436.
6. Tikhonov A.A., Zarodnyuk I.V. Technique of computer-tomography investigation of the colon. Diagnostic and intervention radiology 2011; 5 (2), Suppl.: p. 436.
7. Халиф И.Л. Болезнь Крона: диагностика и лечение. Consilium medicum 2005; 7(6):424-9.
7. Khalif I.L. Crohn's disease: diagnostics and treatment. Consilium medicum 2005; 7(6):424-9.
8. Duigenan S., Gee M.S. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease: A review of old and new techniques. Am J Roengol 2012; 199(4):907-15.
9. Herlinger H, Maglinter D.D.T., Birnbaum B.A. Clinical imaging of the small intestine. Second Edition, 2001.
10. Markova I., Kluchova K., Zboril R., Mashlan M., Herman M. Small bowel imaging — still a radiologic approach? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2010; 154(2):123-32.
11. Present D.H. Crohn's fistula: current concepts in management. Gastroenterology 2003; 124(6):1629-35.

#### Выводы

Таким образом, методика КТ-энтерографии служит современным и надежным методом исследования тонкой кишки. Время исследования в 91,9% случаев составляет не более 1 ч, что по сравнению с рентгенологическим методом в 3–3,5 раза меньше.

Важными скиалогическими признаками болезни Крона являются: утолщение кишечной стенки (94%), рубцово-воспалительные стриктуры (11,1%), воспалительные инфильтраты (33,3%), кишечные свищи (22,2%), уплотнение паракишечной клетчатки (50,0%), увеличение регионарных лимфатических узлов (33,3%). Степень достоверности КТ-заключений возрастает при наличии большего количества скиалогических признаков.

Методика КТ-энтерографии при диагностике болезни Крона может считаться альтернативной методикой рентгенологическому исследованию тонкой кишки или важным дополнением к алгоритму диагностических мероприятий у этой категории больных.

# Возможности лучевых методов исследования в гастроэнтерологии

(По материалам юбилейной Двадцатой Российской объединенной гастроэнтерологической недели)

З. А. Лемешко

Научно-образовательный клинический центр инновационной терапии, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Potential of radiological methods in gastroenterology

(Review of abstracts of the Twentieth Russian anniversary united gastroenterological week)

Z. A. Lemeshko

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, the Russian Federation

**Цель обзора.** Проанализировать сообщения и публикации, посвященные лучевым методам при обследовании и лечении больных гастроэнтерологического профиля и ознакомить врачей-гастроэнтерологов, специалистов по лучевой диагностике, врачей других специальностей с возможностями этих методов.

**Основные положения.** Отражены современные представления о лучевых методах исследования и их использовании при выявлении и дифференциальной диагностике гастроэнтерологических заболеваний. Показаны значительный вклад лучевых методов в определении тактики лечения при терапевтической и хирургической патологии органов пищеварения, необходимость использования лучевых методов при проведении так называемых малоинвазивных лечебных манипуляций, классических хирургических вмешательств, длительном наблюдении за больными.

**Заключение.** Отмечено расширение круга проблем, решаемых с помощью лучевых методов при обследовании пациентов с заболеваниями органов пищеварения. Продемонстрирован приоритет малоинвазивных способов диагностики.

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, лучевая диагностика.

**The aim of review.** To analyze reports and publications devoted to radiological methods at investigation and treatment of gastroenterological patients and to acquaint gastroenterologists, radiologists, doctors of other specialties with potential of these methods.

**Summary.** Modern concepts of radiological methods of investigation and their application at detection and differential diagnostics of gastroenterological diseases are presented. Significant input of radiological methods to assessment of treatment approach at therapeutic and surgical pathology of digestive system, necessity of utilization of radiological methods at non-invasive medical manipulations, classical surgical interventions, long-term monitoring by patients is shown.

**Conclusion.** Expansion of range of issues solved by radiological methods at investigation of patients with digestive diseases is marked. Priority of noninvasive ways of diagnostics is indicated.

**Key words:** gastroenterology, radiology.

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, main research associate, Scientific-educational center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

С 6 по 8 октября 2014 г. в Москве проходила Двадцатая Российская гастроэнтерологическая неделя. Как и в предыдущие годы, диагностике гастроэнтерологических заболеваний уделено большое внимание. Лучевым методам исследования больных была посвящена отдельная секция, эти проблемы обсуждались также на других секциях.

Необходимо отметить, что в последнее время предпочтение отдается неинвазивным технологиям. В частности, для определения степени фиброза тканей в клинической практике все шире внедряется метод ультразвуковой эластометрии. При многолетнем комплексном использовании различных типов данного метода за период с 2007 по 2014 г. А.В. Борсуковым и Т.Г. Морозовой проведены 7405 транзитных эластографий, 54 компрессионные эластографии при эндосонографии и 76 эластографий с применением *сдвиговой волны* (ARFI imaging). Авторами впервые разработана эластографическая «карта» сегментов печени при диффузной патологии органа. Более высокого уровня диагностическая эффективность различных типов эластографии в сравнении с данными биопсии установлена для транзитной эластографии в VII, VI сегментах, для компрессионной эластографии при эндосонографии в I, II, III сегментах печени. Показано, что эластография сдвиговой волны является методом оптимального выбора, так как ее показатели, выраженные в кПа, имеют максимальную корреляционную связь с гистологическими показателями биопсии.

Опыт эластометрии с применением сдвиговой волны в определении стадий фиброза печени поделились Ю.Р. Камалов, А.А. Мегроян, А.В. Филин, А.В. Семенов и М.М. Морозова. Они также пришли к выводу, что эластометрия с применением ARFI imaging является перспективным неинвазивным способом диагностики и позволяет достоверно выявлять выраженные стадии фиброза (F3–F4).

Под флагом внедрения неинвазивных технологий для оценки выраженности нарушений микроциркуляции у 62 пациентов с диффузными заболеваниями печени (циррозами алкогольной этиологии, алкогольным и неалкогольным стеатогепатитами, вирусными гепатитами В и С) была применена функциональная лазерная доплерография. Анализировалась разница показателей перфузии, скорости и концентрации в области *thenar* и *hypothenar* правой и левой руки до и после холодной пробы. Авторы выяснили, что при диффузных заболеваниях печени имеет место прямая пропорциональная зависимость между результатами биопсии и выявленными нарушениями периферической микроциркуляции, нозологической формой и тяжестью клинического течения. Согласно полученным данным, микроциркуляторные нарушения были наиболее выра-

жены у пациентов с циррозом класса В по Child–Pugh, что являлось прогностически неблагоприятным признаком и требовало коррекции лечения. Во всех случаях цирроза класса С холоддовая проба имела отрицательный характер (Гельт Т.Д., Борсуков А.В.).

Для определения степени компенсации цирроза у 209 больных применена эхография печени и селезенки в режиме серой шкалы. Авторами показано, что у больных циррозами класса А отмечались достоверное увеличение хвостатой и левой долей печени и спленомегалия, но в то же время не была увеличена правая доля; при циррозах класса В обнаружены увеличение печени за счет всех долей и спленомегалия; при циррозах класса С наблюдалось уменьшение размера правой доли на фоне явной гиперплазии хвостатой доли и увеличение левой доли, при этом выявлено дальнейшее увеличение селезенки (Куликов В.Е., Корнилова В.А., Кузнецова М.А., Тонеева М.А., Антонова Э.Р. и Емелина Т.А.).

В этой же группе больных отмечены существенные нарушения печеночной гемодинамики, проявляющиеся высоким уровнем портального давления и дилатацией воротной и селезеночной вен. Авторы считают, что *ультразвуковое исследование* (УЗИ) может широко применяться наряду с другими инструментальными методами для ранней диагностики портальной гипертензии в гепатологической практике (Куликов В.Е., Кузнецов М.А., Тонеева М.А., Корнилова В.А., Антонова Э.Р., Хапман М.Э.).

В той же группе пациентов при проведении ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга выявлена взаимосвязь между церебральной гемодинамикой и стадиями хронической печеночной энцефалопатии. Доклиническая форма хронической печеночной энцефалопатии обнаружена у 23,4% больных, у остальных были легкая, средняя и выраженная стадии с соответствующими неврологическими симптомами. Кроме того, в 40,6% случаев наблюдались латентные нарушения параметров мозгового кровотока в виде его гемисферной асимметрии и нарушения ауторегуляции за счет снижения индекса резистентности в пределах  $0,44 \pm 0,03$ . По мнению авторов, изменения церебральной гемодинамики указывают на неблагоприятный прогноз стадии хронической печеночной энцефалопатии (Куликов В.Е., Корнилова В.А., Кузнецова М.А., Тонеева М.А., Емелина Т.А. и Антонова Э.Р.).

С целью выявления дополнительных критериев дифференциальной диагностики узловых образований и оценки состояния перипухолевой паренхимы печени при очаговой узловой гиперплазии и гепатоцеллюлярном раке выполнен анализ результатов *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) с болюсным контрастным усилением, проведенный до операции, с кли-

нико-морфологическими сопоставлениями у 20 оперированных больных. Показано, что использование МСКТ позволяет с высокой степенью точности определять объемные параметры всей печени, ее долей и сегментов. Получены достоверные различия при очаговой узловой гиперплазии и гепатоцеллюлярном раке. Авторы полагают, что данные МСКТ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике очаговых поражений органа, оценке состояния паренхимы и определении прогноза послеоперационной реабилитации (Туманова У. Н., Гепалова Ю. Ю., Федулеев М. Н., Кармазановский Г. Г., Яшина Н. И., Щеголев А. И.).

Различные малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ используются для лечения больных циррозом печени. У 62 пациентов с циррозом вирусной и токсической этиологии Р. В. Карпова, А. Ф. Черноусов и Т. В. Хоробрых пункционным методом под контролем УЗИ внутривенно вводили криопреципитат и аллоплант. До лечения и через год после процедуры выполняли биопсию печени под контролем УЗИ. Авторы показали, что введение криопреципитата улучшает клинические проявления, лабораторные и морфологические показатели у пациентов с циррозом классов А и В по Child–Pugh и продлевает жизнь больных с циррозом класса С. Введение аллопланта эффективно при циррозе печени классов А и В по Child–Pugh. У пациентов с циррозом печени класса С аллоплант был неэффективен, после его введения было отмечено также нарастание холестаза в 65% случаев.

Возможности ультразвуковой диагностики *рака желчного пузыря* (РЖП) представлены в докладах Т. Ю. Данзановой, Г. Т. Синюковой, П. И. Лепэдату и Е. А. Гудиловой. При обследовании 32 больных РЖП конкременты в полости желчного пузыря обнаружены менее чем в половине наблюдений (47,8%); утолщение стенок выявлялось у 60,8% пациентов, из них в 64,3% оно составляло более 1 см. Новообразования в полости желчного пузыря были видны в 73,9% случаев; изолированная локализация наблюдалась в 29,4%, распространение на окружающую паренхиму печени определялось у 70,6% больных. Авторы пришли к выводу, что метод УЗИ имеет ограниченные возможности в диагностике РЖП, причиной этому служит быстрое распространение процесса на печень, что принимается за первичный рак последней с вовлечением желчного пузыря. Сложность диагностики РЖП может быть обусловлена также длительными воспалительными изменениями стенки желчного пузыря с неравномерным ее утолщением и конкрементами, которые при исследовании могут быть интерпретированы как новообразования на фоне утолщенной стенки (ложноположительные результаты). Необходимо отметить, что воспалительные изменения в желч-

ном пузыре и печени были расценены как опухолевые не только специалистами ультразвуковой диагностики, но и хирургами.

Кроме того, авторы отмечают, что УЗИ в состоянии выявить метастазы в печени лучше, чем саму опухоль желчного пузыря и метастатически измененные лимфоузлы. Данное заключение они связывают с тем, что при запущенных процессах, когда опухоль распространяется на паренхиму, невозможно определить первичный процесс, а поскольку рак печени более частое заболевание, чем рак желчного пузыря, то результаты исследования именно так и трактуются. В серии наблюдений за 32 пациентами с РЖП метастазы в печени чаще всего определялись, когда достигали больших размеров — от 6 до 10 см (34,4%), что еще раз подтверждает факт поздней диагностики злокачественного поражения желчного пузыря. Метастазы, как правило, обнаруживались в 4–5 сегментах печени, окружающих желчный пузырь.

При сравнении данных комплексного обследования 32 больных раком желчного пузыря — УЗИ, *рентгеновская компьютерная томография* (РКТ), *магнитно-резонансная томография* (МРТ), *ангиография* (АГ) с хирургической оценкой установлено, что поражение лимфоузлов невозможно было определить при УЗИ в 9,5% случаев, РКТ — в 23%, МРТ — в 25%, при АГ — в 22,2%, при хирургической оценке — в 9,5%. Более низкую специфичность хирургической оценки (63,6%), чем УЗИ (81,8%) авторы объясняют наличием увеличенных гиперплазированных лимфоузлов, которые при хирургическом вмешательстве принимают за метастатические. Лимфоузлы располагались следующим образом: в гепатодуоденальной связке — 34,4%, ретропанкреатическом и парапанкреатическом пространствах — 6,3%, в области чревного ствола — 9,4%, аортокавадные — 3,1% (Данзанова Т. Ю., Синюкова Г. Т., Лепэдату П. И., Гудилова Е. А.).

В то же время авторы считают, что ультразвуковая томография является важным методом мониторинга онкологических больных после операций по поводу РЖП. В приведенной серии наблюдений при УЗИ в 64,3% случаев были выявлены осложнения — свободная и осумкованная жидкость в брюшной полости, плеврит, тромбоз вен нижних конечностей. Авторы подчеркивают, что доступность УЗИ позволяет проводить неоднократный мониторинг больных до нескольких раз в сутки.

С целью повышения диагностической эффективности при выявлении *холедохолитиаза* (ХЛ) обследованы 43 пациента, у которых наблюдались клиничко-лабораторные проявления данной патологии. Всем больным проведена комплексная МРТ, у 15 из них дополнительно выполнена эндосонография. МРТ позволила у 32 пациентов выявить конкременты в просвете гепатикохоледоха раз-

мером от 2 до 12 мм: у 25 они локализовались на уровне панкреатического сегмента, у 9 были размером 2–5 мм в виде дефектов наполнения на уровне интрамурального и папиллярного сегментов холедоха. Результаты эндосонографии у всех больных подтвердили наличие конкремента на уровне панкреатического сегмента, у 5 — на уровне терминального отдела холедоха; у 1 пациента дополнительно выявлен ХЛ папиллярного сегмента, не уточненный по данным МРТ-исследования. На взгляд авторов, сочетание МРТ и эндосонографии позволяет повысить эффективность выявления ХЛ у пациентов с желчнокаменной болезнью (Ратников В. А., Скульский С. К., Солоницын Е. Г., Савельева Т. В., Марченко Н. В.).

Возможности МРТ в оценке состояния холангио-энтероанастомоза после *панкреатодуоденальной резекции* (ПДР) в профилактике гепатобилиарных осложнений билиодигестивного анастомоза основаны на обследовании 26 больных после проведенной операции. При сопоставлении результатов МРТ с лабораторными данными обнаружено наличие цитолитического и холестатического синдромов различной степени выраженности у пациентов с шириной анастомоза до 2,5 мм, диаметр холедоха у которых был более 11 мм. По мнению авторов, при получении таких результатов МРТ можно делать выводы о формировании рубцовой стриктуры анастомоза. У пациентов с шириной анастомоза 2,5–3 мм отмечены эпизоды небольшого повышения уровня печеночных ферментов. Авторы считают, что МРТ является неинвазивным информативным методом оценки состоятельности холангио-энтероанастомоза у пациентов после ПДР и может быть использована как метод контроля (Скульский С. К., Ратников В. А., Марченко Н. В., Кузнецов С. В., Савельева Т. В.).

Опыт диагностики и лечения резидуального холедохолитиаза (т. е. выявленного в срок до одного года после операции на магистральных желчных путях) представлен О. Ю. Кушниренко и М. А. Новиковым. Авторы использовали внутрипротоковую контактную ультразвуковую литотрипсию через холедохостому для ликвидации «забытых» камней холедоха у 19 больных, оперированных по поводу холецистохоледохолитиаза, которым наряду с холецистэктомией была выполнена супрадуоденальная холедохостомия. Размеры резидуальных камней были в пределах от 1,0 до 3,0 см, у 8 пациентов диагностирован множественный ХЛ, в 4 наблюдениях у больных был полный желчный свищ с потерей желчи до 1,2 л в сутки. Разрушение конкрементов контролировалось путем рентгеноконтрастной холангиографии. Размеры фрагментов конкрементов после литотрипсии варьировали от 0,2 до 0,5 см. Окончательная санация желчных путей проводилась посредством эндоскопической папиллосфин-

ктеротомии и литоэкстракции через 1–2 дня после контактной литотрипсии. Осложнений и летальных случаев не наблюдалось.

При изучении сократительной функции желчного пузыря у лиц с билиарным сладжем Е. В. Новоженова, Е. Г. Бурдина, С. А. Васильченко, А. А. Чарная и О. Н. Минушкин обнаружили, что у 48,5% таких пациентов данная функция снижена. Авторы считают, что в лечении этой группы больных необходимо использовать лекарственные средства, повышающие сократительную способность желчного пузыря.

По мнению Н. Б. Губергриц и В. Я. Колкиной, сонография *поджелудочной железы* (ПЖ) является скрининговым методом, оценка результатов которого носит субъективный характер и зависит от опыта и квалификации врача УЗ-диагностики. Авторы предлагают дополнять рутинное УЗ-исследование ультразвуковой гистографией ПЖ, выполняемой во время процедуры УЗИ. Предложенные исследования были выполнены при обследовании 182 больных *хроническим панкреатитом* (ХП). Основным показателем считали индекс  $L$  в области головки железы, который определяется автоматически (у больных ХП он составил  $32,3 \pm 4,1$ , у здоровых —  $18,1 \pm 2,3$ ). Рассчитывали также показатель однородности тканей ПЖ и гистографический коэффициент (у всех больных ХП они были достоверно снижены). Результаты сопоставляли с показателями фекального эластазного теста для выявления корреляции с состоянием внешнесекреторной функции железы. Обнаружена выраженная отрицательная корреляционная связь между индексом  $L$  и результатами фекального эластазного теста при ХП. В контрольной группе такой связи не найдено. Авторы полагают, что для оценки выраженности фиброза ПЖ и диагностики ХП информативным является не только автоматически определяемый показатель  $L$ , но и расчетные показатели однородности ткани железы и гистографический коэффициент.

Для диагностики поражений и дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ предлагается включать в комплексное обследование ультразвуковую эластографию. При обследовании 83 пациентов с различной патологией ПЖ проводились следующие исследования: *трансабдоминальное ультразвуковое исследование* (ТА УЗИ), фиброгастроудоденоскопия и компрессионная эластография при эндосонографии. Все исследования выполнялись в одном кабинете, одним врачом. Эластография при эндосонографии проводилась в два этапа: 1) качественная оценка эластографического изображения отделов железы и выявленных очагов; 2) уточняющий этап — измерение эластографического соотношения в выявленных «зонах интереса» путем вычисления сравнительного коэффициента  $SR$ . По данным авторов, коэффициент разницы  $SR$  при хроническом панкреати-

те составил до 1 у. е., при псевдотуморозном — от 1 до 2,5 у. е., при злокачественных новообразованиях ПЖ — более 2,5 у. е. Чувствительность компрессионной эластографии при эндосонографии достигала 97,4%, специфичность — 90,3%, точность — 95,7%. Авторы пришли к выводу, что эндосонографическая эластография позволяет проводить дифференциальную диагностику между хроническим панкреатитом, псевдотуморозным панкреатитом и злокачественными новообразованиями ПЖ. Дополнительное проведение эндосонографической эластографии помогает установить тактику дальнейшего ведения пациента, а также решать вопрос о необходимости биопсии «зоны интереса» (Морозова Т. Г., Борсуков А. В.).

Приведен сложный диагностический случай и показаны возможности комплексного ультразвукового исследования в уточняющей диагностике сосудистой инвазии и морфологической верификации опухолей ПЖ. Наблюдалась пациентка 18 лет с пальпируемым образованием в верхней половине живота и подтвержденной при компьютерной томографии (КТ) опухолью головки ПЖ размером до 110 мм, с признаками «подрастания» к верхней брыжеечной артерии (ВБА), общей печеночной артерии (ОПА) и верхней брыжеечной вене (ВБВ). В то же время при ТА УЗИ признаки инвазии в стенки сосудов ВБА, ВБВ и ОПА не выявлено, опухоль лишь прилежала к ним. Под УЗ-контролем осуществлена ее пункция с забором достаточного для иммуноцитохимического исследования материала: новообразование определено как умереннодифференцированная (G2) нейроэндокринная опухоль (глюкагонома). Проведено хирургическое лечение в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции. По данным интраоперационной ревизии и морфологического исследования операционного материала подтверждены данные УЗИ (Степанов С. О., Митина Л. А., Казакевич В. И., Прозорова Э. В.).

Комплексное УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на предоперационном этапе выполнено у 109 больных с неорганными забрюшинными опухолями (НЗО), у которых определялись пальпируемые образования в животе. Результаты УЗИ были сопоставлены с данными интраоперационной ревизии и планового морфологического исследования. Авторы пришли к выводу, что УЗИ является ценным методом диагностики при НЗО (их удалось визуализировать у 98% пациентов), однако не всегда позволяет получать полную информацию о местной распространенности опухоли. Чувствительность, специфичность и точность метода по результатам сопоставления данных УЗИ, интраоперационной ревизии и планового морфологического исследования при НЗО составили соответственно: в определении прорастания внутренних органов — 31, 93,4 и 74%, в диагностике инвазии

стенок магистральных сосудов — 60, 97 и 96% (Митина Л. А., Казакевич В. И., Черемисов В. В., Беспалов П. Д., Прозорова Э. В.).

За счет развития методик дооперационной диагностики ценность *интраоперационного ультразвукового исследования* (ИОУЗИ) за последние годы относительно снизилась. Вместе с тем при проведении ИОУЗИ у 54 пациентов с морфологически установленными злокачественными новообразованиями ПЖ были получены дополнительные сведения, в том числе: о выходе опухоли за капсулу железы (чувствительность, специфичность и точность ИОУЗИ составили 97,91, 100 и 98,14% соответственно); об инфильтрации опухолью окружающей клетчатки (выявлено два варианта — очаговый и диффузный); о вовлечении магистральных сосудов (чувствительность, специфичность и точность ИОУЗИ составили 96, 93,3 и 95%); о метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов — обнаружено у 3 пациентов и о метастатическом поражении печени — у 5. Показано также, что морфологическая верификация при выявлении метастазов в печень и в забрюшинные лимфоузлы является важным дополнением и возможна при ИОУЗИ. Представленный С. О. Степановым, В. И. Казакевичем, Л. А. Митиной и Э. В. Прозоровой доклад на эту тему занял второе призовое место в конкурсе стендовых докладов, проведенном в рамках Недели.

Продемонстрирован опыт применения интраоперационных и контролируемых лечебных малоинвазивных вмешательств (МИВ) у 293 больных. Своевременная уточняющая ультразвуковая диагностика различных клинко-морфологических форм острого деструктивного панкреатита в сочетании с введением контрастного вещества при диагностической пункции под флюороскопическим контролем позволяет дифференцированно подойти к выполнению МИВ. По результатам указанных исследований обосновывалась тактическая позиция в хирургическом лечении и выполнялись лечебные МИВ разного объема и характера. Во всех случаях были подтверждены и уточнены данные УЗИ об объеме поражения: в 17% выявлено распространение процесса, не визуализирующееся при ТА УЗИ, в 93,1% выполнение МИВ на фоне активной комплексной консервативной терапии позволило купировать патологический процесс и избежать открытых оперативных вмешательств (Мамошин А. В.).

Течение *острого панкреатита* (ОП) характеризуется не только воспалительным процессом в самой поджелудочной железе, но и изменениями других органов, в частности печени. При обследовании 28 больных с панкреонекрозом алкогольного и неалкогольного генеза во время УЗИ на протяжении всего периода наблюдения была отмечена тенденция к увеличению правой доли печени по сравнению с нормальными зна-

чениями — переднезаднего размера — на 18%, верхненижнего на 14%. При отечной форме ОП неалкогольной этиологии изменения размеров ПЖ отсутствовали, при панкреонекрозе отмечалось увеличение размеров железы на 50% по сравнению с нормой на 3-и сутки наблюдения, причем эти изменения сохранялись на протяжении всего периода исследований. Динамика изменений размеров ПЖ и печени, выявленная при УЗИ, соотносится с динамикой показателей аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы,  $\alpha$ -амилазы, что, по мнению авторов, обусловлено вовлечением при ОП в патологический процесс ткани печени как одного из основных органов детоксикации (Малахова О. С., Мосина Л. М., Голубев А. Г., Давыдкин В. И., Вилков А. В.).

Основные рентгенологические признаки функциональных нарушений *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), которые можно выявить при обзорном рентгенологическом исследовании грудной клетки и брюшной полости, отражены в работе Э. А. Бересневой. При обследовании 397 больных с перитонитом, нарушением брыжеечного кровообращения, экзогенными отравлениями автор пришла к следующим выводам: 1) ведущим признаком *функциональной кишечной непроходимости* (ФКН) является участие в процессе всех отделов ЖКТ; 2) независимо от локализации основного процесса более выраженные изменения выявляются в тощей кишке; 3) имеет место различная степень выраженности ФКН в разные периоды и отчетливо прослеживается стадийность ее развития. В начальной стадии в зоне воспалительного очага определяется умеренное вздутие отдельных петель тонкой кишки без отека складок и стенок, отмечается скопление газа в прилежащих участках толстой кишки. В заключительной стадии (синдром кишечной недостаточности) выявляется паралич кишечника: петли тощей кишки расположены горизонтально, просвет их расширен до 5–7 см, складки и стенки отечны во многих петлях. При перитоните: просвет петель неравномерный, высота отечных складок разная, при других заболеваниях — просвет равномерный, складки одинаковой высоты. В толстой кишке газ распределяется чаще неравномерно — в правой половине его больше, слева газ в виде отдельных скоплений или отсутствует. Наиболее выражены признаки ФКН при аппендикулярном перитоните, при так называемом «каловом» перитоните и нарушении брыжеечного кровообращения.

Возможности УЗИ в диагностике интраабдоминальных заворотов и перекрутов у детей показаны на основании обследования 132 детей за период с 2004 по 2013 г. Авторы пришли к заключению, что для заворота средней кишки при синдроме Ледда диагностическая информативность *whyrpool-sign* очень высока (чувствительность 95,5%, специфичность 100%). При перекру-

тах яичников *whyrpool-sign* не выявляется. Для других вариантов интраабдоминальных заворотов (изолированном завороте средней кишки, завороте петли тонкой кишки вокруг необлитерированного *ductus omphaloentericus*, изолированном завороте кишечной петли у новорожденных, завороте кишечных петель в дефекте брыжейки, гастрошизисе, при лимфангиоме брыжейки, перекруте большого сальника) частота выявления *whyrpool-sign* невысока и колеблется от 5 до 20% (Ольхова Е. Б., Шумейко Н. К., Карцева Е. В., Кузнецова Е. В., Бормотин А. В., Кирсанов А. С. и Вилесов А. С.).

С целью определения возможностей УЗИ в оценке состояния ЖКТ при *сочетанной травме* (СТ) обследованы 48 больных с развившимся после ее получения парезом кишечника. В процессе исследования определяли свободную жидкость в брюшной полости, оценивали паренхиматозные органы, кишечную стенку, моторно-эвакуаторную функцию кишечника, ткани брыжейки тонкой кишки, в режиме цветового доплеровского картирования изучали кровотоки в сосудах брыжейки. 21 пациент оперирован по поводу травмы брыжейки тонкой кишки, разрыва селезенки, повреждения мочевого пузыря. Авторы считают, что проведение УЗИ в динамике позволяет выявлять нарушения работы ЖКТ, посттравматические изменения кишечной стенки, оценивать кровообращение в тканях брыжейки тонкой кишки и кишечной стенке в ранние сроки, что дает возможность выбрать оптимальный метод лечения и прогнозировать исход заболевания (Алексеечкина О. А., Абучина В. М., Владимирова Е. С., Титова Г. П.).

Проведен ретроспективный анализ комплексного обследования 40 пациентов, оперированных по поводу болезни Крона (30 мужчин и 10 женщин в возрасте от 15 до 75 лет), которым выполнялись ректороманоскопия, колоноскопия, обзорная рентгеноскопия, *ирригоскопия* (ИС), рентгеноскопия желудка с *пассажем бария* (ПБ) по тонкой кишке, МСКТ брюшной полости, ТА УЗИ. Авторы считают, что наиболее информативным методом при установлении болезни Крона, а также определении ее локализации, слежении за динамикой и выявлении рецидивов являются рентгенологические исследования (ИС и рентгеноскопия с ПБ). Дополнительные сведения можно получить при проведении ТА УЗИ и МСКТ. Трудности диагностики болезни Крона обусловлены маскировкой ее под другие заболевания (Ильсова Е. Б., Чехонацкая М. Л., Приезжева В. Н., Кочанов С. В., Хмара Т. Г., Никольский Ю. Е., Климашин Д. Ф., Чапурин А. Н.).

При обследовании 47 пациентов с *дивертикулярной болезнью* (ДБ) А. А. Рунова, Н. И. Жулина, Л. А. Калининкова и М. В. Кужутина показали, что данная патология встречается преимущественно у женщин. Авторы отмечают, что для

выявления ДБ основным способом диагностики является ирригоскопия. У лиц пожилого и старческого возраста при наличии клинической симптоматики со стороны кишечника ДБ встречается почти у четверти больных — в 24% случаев.

За последние годы растет выявляемость случаев туберкулеза, в том числе его генерализованных форм (ТВС). Продемонстрирован следующий клинический случай: больная 32 лет с гепатитом С в анамнезе, ВИЧ-инфекцией и нераспознанным при жизни генерализованным туберкулезом предъявляла жалобы на одышку, кашель со скудной слизистой мокротой, лихорадку до 40 °С, частый жидкий стул, похудание; заболела остро. При обследовании в стационаре последовательно ставили диагноз: острый инфекционный перикардит (изменения в печени и селезенке расценивались как гепатит С с начальными проявлениями цирроза печени); пневмония (при КТ органов грудной клетки выявлялись периферические гиподенсные очаги и увеличенные медиастинальные лимфоузлы; энцефалопатия токсикометаболического генеза (после повторной КТ и консультации фтизиатра диагноз очагового ТВС легких отвергнут). На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, выписана домой, Через 3 нед поступила вновь в тяжелом состоянии с подозрением на правостороннюю среднедолевую пневмонию (подтверждена рентгенологически); значительно увеличилась селезенка. Лечение антибактериальными препаратами не приносило успеха, состояние прогрессивно ухудшалось, нарастала неврологическая симптоматика, появились квадрипарез, признаки отека головного мозга.

На 9-й день пребывания в стационаре наступил летальный исход. Патологоанатомический диагноз: генерализованный туберкулез, крупноочаговый туберкулез легких, казеозная пневмония в верхних долях обоих легких, крупноочаговый туберкулез бифуркационных и брыжеечных лимфоузлов, почек, печени, селезенки, поджелудочной железы, туберкулезный менингоэнцефалит. Авторы считают, что в диагностике не был учтен тот факт, что у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции может поражаться множество органов, при этом органы брюшной полости являются одной из преобладающих локализаций специфического процесса (Аснер Т. В., Калягин А. Н., Зимица И. А., Федотова В. Н.).

С трудностями диагностики диссеминированного ТВС процесса столкнулись также З. А. Лемешко,

М. В. Маевская, И. Н. Тихонов, М. С. Жаркова, Н. П. Мусина, Е. В. Фоминых, Н. В. Гагарина и В. Т. Ивашкин. Ими наблюдалась пациентка 25 лет, которая предъявляла жалобы на тяжесть и «припухание» в правом подреберье, слабость, субфебрилитет, малопродуктивный кашель, периодические перебои в области сердца, пастозность стоп и голеней. Неоднократно обследовалась и в течение 10 лет наблюдалась по поводу цирроза печени неуточненной этиологии.

При обследовании в клинике во время проведения УЗИ, кроме подтверждения гепато- и спленомегалии, портальной гипертензии, было обращено внимание на наличие признаков значительно выраженной недостаточности кровообращения по большому кругу. При рентгенографии грудной клетки выявлены уровень жидкости до пятого межреберья, зона уплотнения паренхимы в нижней доле правого легкого. При эхо-КТ — расширение предсердий (больше правого) и уплотнение листков перикарда. Заподозрен констриктивный перикардит, высказано предположение о ТВС природе процесса. При КТ грудной клетки обнаружены уплотнение и кальциноз листков перикарда, плевральный выпот справа, не исключалась специфическая природа процесса. При КТ брюшной полости — выраженные диффузные изменения печени, портальная гипертензия; незначительный асцит; лимфаденопатия мезентериальных лимфоузлов. ТВС-пробы оказались резко положительными. Проконсультирована фтизиатром. Клинический диагноз: генерализованный туберкулез с поражением легких, сердца, перикарда, плевры, мезентериальных лимфоузлов, печени (?), впервые выявленный, хронический туберкулезный плеврит справа с плеврциррозом; констриктивный перикардит с явлениями правожелудочковой недостаточности; кардиальный фиброз печени (псевдоцирроз Пика); смешанная портальная гипертензия (спленомегалия, расширение и извитость селезеночной вены, спленогастральные и спленоренальные анастомозы). Направлена в специализированный стационар.

По мнению авторов, подробный анализ клиники заболевания, объективных данных, а также использование комплекса визуальных методов исследования расширяют возможности диагностики генерализованных форм туберкулезного процесса.

## Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний

Заседание Экспертного совета (17–18.01.2015 г.) проходило под председательством В. Т. Ивашкина, академика РАН, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», главного внештатного специалиста-гастроэнтеролога Министерства здравоохранения РФ, президента Российской гастроэнтерологической ассоциации. В работе Совета приняли участие Е. К. Баранская (Москва, ГБОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»), К. В. Ивашкин (Москва, ГБОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»), Н. В. Корочанская (Краснодар, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»), О. В. Крапивная (Хабаровск, Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»), Т. Л. Лапина (Москва, ГБОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»), К. М. Николаева (Якутск, Якутская городская клиническая больница), Н. Н. Николаева (Красноярск, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет»), В. И. Симаненков (Санкт-Петербург, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»), А. С. Трухманов (Москва, ГБОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»), И. Б. Хлынов (Екатеринбург, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»), А. А. Шептулин (Москва, ГБОУ «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»).

### Statement of The expert council on acid-related diseases diagnostics and treatment

V.T. Ivashkin, Ye.K. Baranskaya, K.V. Ivashkin, N.V. Korochanskaya, O.V. Krapivnaya, T.L. Lapina, K.M. Nikolayeva, N.N. Nikolayeva, V.I. Simanenkov, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov, A.A. Sheptulin

Кислотозависимые заболевания остаются крайне актуальной проблемой практического здравоохранения. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, клинические симптомы которого (в частности, изжога) значительно снижают качество жизни таких больных. Отмечается повышение доли пациентов с пищеводом Баррета в структуре ГЭРБ, что ведет к увеличению частоты аденокарциномы пищевода.

По данным Министерства здравоохранения РФ, за период с 2006 по 2009 г. уменьшилось как общее число больных *язвенной болезнью* (ЯБ) — с 1663660 до 1522938 и в пересчете на 100000 населения — с 1446,5 до 1314,6, так и, что особенно важно, число больных с впервые выявленной ЯБ — с 148019 до 136363 в абсолютных цифрах и с 128,7 до 117,7 — в пересчете на 100000 населения. Тенденция к снижению заболеваемости может быть связана с широким вне-

дрением эрадикационной терапии при выявлении инфекции *H. pylori*. Однако важной проблемой остается увеличение процента осложненных форм ЯБ, главным образом кровотечений.

Современные представления о патогенезе и порядок диагностики и лечения ЯБ и ГЭРБ отражены в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации ([www.gastro.ru](http://www.gastro.ru)). Возрастающее число пациентов с кислотозависимыми заболеваниями на приеме у участкового врача и врача общей практики, особенности течения различных форм этих заболеваний делают актуальным обсуждение вопросов, связанных с ведением таких пациентов, на Совете экспертов.

В ходе обсуждения представленных докладов Совет экспертов пришел к следующему заключению.

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации описывают диагностику и лечение ГЭРБ на поликлиническом и стационарном

этапах оказания медицинской помощи. Следует констатировать существование этапа самолечения, когда пациент, страдающий изжогой, принимает лекарственные препараты по совету провизора, родственников и знакомых. Концепция ответственного самолечения, предложенная ВОЗ, допускает самостоятельное применение безрецептурных средств при некоторых заболеваниях, которые не требуют вмешательства врача или при которых больной уже получил консультации медицинских работников. Безрецептурными средствами для самолечения изжоги могут служить антацидные препараты, альгинаты и рабепразол (Парет) в дозе 10 мг в сутки.

2. Следует сконцентрировать усилия на повышении информированности общества о значении симптома изжоги. При обращении в аптеку больной должен получить совет о необходимости обследования и установления точной причины изжоги.

3. Симптом изжоги служит основанием для постановки врачом клинического диагноза ГЭРБ и назначения лечения — эмпирической терапии с применением *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) с последующим решением о сроках проведения *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) для уточнения диагноза.

4. Целесообразно профилактическое применение ИПП без проведения ЭГДС у больных, длительно получающих аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства. У этих групп пациентов показано предварительное тестирование на наличие инфекции *H. pylori*.

5. ИПП остаются наиболее эффективными лекарственными препаратами в лечении ГЭРБ и их назначают на всех этапах течения заболевания, но в разных дозах и курсами разной продолжительности. При лечении обострений ГЭРБ ИПП применяют в половинной или полной дозе (например, рабепразол 10–20 мг в сутки) в течение 4 недель при *неэрозивной форме рефлюксной болезни* (НЭРБ) и в полной дозе (например, рабепразол 20 мг с сутки) в течение 8 недель — при эрозивной форме, в том числе при внепищеводных

проявлениях ГЭРБ. Вне зависимости от формы и тяжести заболевания необходимо своевременное назначение адекватной терапии.

6. Для поддержания ремиссии ГЭРБ ИПП назначают в половинной дозе (например, рабепразол в дозе 10 мг в сутки), в том числе в режиме «по требованию» (при НЭРБ) и в полной или половинной дозе (например, рабепразол 10/20 мг) в режиме постоянного приема в течение 6–12 месяцев (при эрозивной форме болезни). При установленном диагнозе НЭРБ поддерживающая терапия в режиме «по требованию» способствует высокой приверженности больных к лечению. Безрецептурный прием рабепразола в дозе 10 мг служит оптимальным выбором для такого лечения благодаря скорости развития (в течение 1 часа) и длительности (до 48 часов) антисекреторного эффекта.

7. ИПП следует применять в минимальных терапевтически эффективных дозах. Двойная доза для лечения ГЭРБ не предусмотрена инструкцией по применению этих лекарственных средств. Избыточное назначение ИПП, как правило, не делает терапию более эффективной. Если стандартная доза не приводит к купированию изжоги и/или заживлению эрозий пищевода, то далее должна последовать оценка правильности диагноза. При рефрактерном течении ГЭРБ целесообразно проведение рН-импедансометрии.

8. Условием эффективного лечения является повышение приверженности пациентов к соблюдению общих рекомендаций и назначенного врачом режима приема ИПП.

9. Критерии качества оказания медицинской помощи больным ГЭРБ и ЯБ основываются на клинических рекомендациях, содержащих конкретные показания для проведения диагностических исследований и применения различных методов лечения. Целесообразной представляется публикация клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации вместе с критериями качества оказания медицинской помощи.