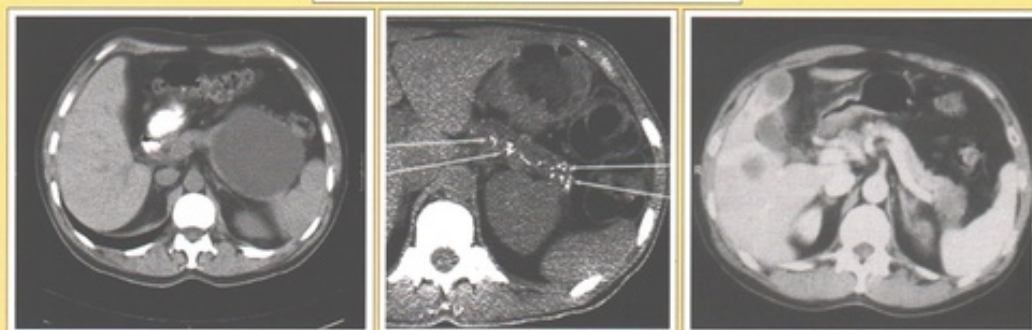




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Морфологическая картина и данные компьютерной томографии
при хроническом панкреатите. Пояснения на С. 6–14

№ 4

XXV
Том

2015

От редактора номера	4
Лекции и обзоры	
<i>В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин, А.В. Охлобыстин</i> Хронический панкреатит: вопросы остаются (Материалы авторской программы академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина на портале internist.ru 6 марта 2015 г.)	6
<i>И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева, Ю.С. Субботина</i> Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии	15
Оригинальные исследования	
<i>А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, А.А. Никифоров, О.В. Зайцев, О.Д. Песков</i> Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF- α и IL-4 в развитии механической желтухи	23
<i>А.М. Кузьминов, С.А. Фролов, А.С. Бородкин, Ю.Ю. Чубаров, В.Ю. Королик, И.Ф. Борисов</i> Опыт лечения пациентов с внеорганными опухолями таза	29
Гепатология	
<i>В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин</i> Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени	34
<i>Н.В. Бивалькевич, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева</i> Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени	39
<i>И.В. Кудяева, Л.А. Бударина, О.А. Дьякович</i> Изменение уровня ферментов печени в ходе динамического обследования лиц, экспонированных винилхлоридом	46
<i>С.И. Семенов, Р.Г. Саввин, С.Г. Никитина, С.С. Максимова, В.Г. Кривошапкин, С.С. Слепцова</i> Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам В в Республике Саха (Якутия)	53
Клинический разбор	
<i>А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин, Т.П. Некрасова</i> Клиническое наблюдение пациентки 65 лет с артралгией и болью в животе	59
Клинические рекомендации	
<i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, Е.К. Баранская, М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, О.М. Дранкина, А.А. Шептулин, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева, Н.В. Корочанская, В.И. Мордасова, Е.А. Полуэктова, Л.В. Прохорова, А.С. Трухманов, Л.П. Фаизова, С.В. Черемушкин</i> Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью	71
Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов	
<i>Е.А. Лосик, В.Т. Ивашкин</i> Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка	81
Новости колопроктологии	
<i>О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина</i> Современные возможности колопроктологии: трансанальная эндоскопическая хирургия	86
<i>И.С. Богормистров, С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, А.С. Бородкин, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев</i> Хирургические методы лечения экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки (Обзор литературы)	92
Обмен опытом	
<i>Т.Л. Лапина, А.С. Тертычный, Э.Р. Насретдинова, И.М. Картавенко, А.В. Параскевова, Е.Ю. Юрueva, О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин</i> Итоги длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции <i>H. pylori</i>	101
Школа клинициста	
Школа клинициста	109

Editorial.....	4
The lectures and reviews	
<i>V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin, A.V. Okhlobystin</i> Chronic pancreatitis: issues remain unresolved (Data of the author's program of academician of the Russian Academy of Science, professor Vladimir T. Ivashkin at internist.ru www-portal, March, 6, 2015)	6
<i>I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy, D.T. Dicheva, Yu.S. Subbotina</i> Present-day pathophysiological concept of functional dyspepsia.....	15
Original investigation	
<i>A.A. Natal'skiy, S.V. Tarasenko, A.A. Nikiforov, O.V. Zaytsev, O.D. Peskov</i> Genetic polymorphism of xenobiotic biotransformation genes, TNF- α and IL-4 in obstructive jaundice	23
<i>A.M. Kuzminov, S.A. Frolov, A.S. Borodkin, Yu.Yu Chubarov, V.Yu. Korolik, I.F. Borisov</i> Experience of treatment of presacral tumors.....	29
Hepatology	
<i>V.V. Tsukanov, E.V. Kasparov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin</i> New aspects of non-alcoholic fatty liver disease.....	34
<i>N.V. Bivalkevich, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva</i> Methodical approaches in experimental modelling of non-alcoholic fatty liver disease	39
<i>I.V. Kudayeva, L.A. Budarina, O.A. Dyakovich</i> Change of liver enzymes level during follow-up of patients exposed to vinylchloride	46
<i>S.I. Semenov, R.G. Savvin, S.G. Nikitina, S.S. Maksimova, V.G. Krivoschapkin, S.S. Sleptsova</i> Viral hepatitis B epidemiology in Sakha republic (Yakutia).....	53
Клинический разбор	
<i>A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin, T.P. Nekrasova</i> Clinical case of 65 year-old patient with arthralgia and abdominal pain	59
Clinical guidelines	
<i>V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, T.L. Lapina, Ye.K. Baranskaya, M.F. Osipenko, M.A. Livzan, V.B. Grinevich, Ye.I. Sas, O.M. Drapkina, A.A. Sheptulin, D.I. Abdulganiyeva, O.P. Alekseyeva, N.V. Korochanskaya, V.I. Mordasova, E.A. Poluektova, L.V. Prokhorova, A.S. Trukhmanov, L.P. Faizova, S.V. Cheremushkin</i> Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association	71
National college of gastroenterologists, hepatologists	
<i>Ye.A. Losik, V.T. Ivashkin</i> Autoimmune gastritis pathogenesis and risk factors of stomach malignant neoplasia	81
News of coloproctology	
<i>O.I. Kit, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina</i> Modern options in coloproctology: transanal endoscopic surgery.....	86
<i>I.S. Bogormistrov, S.A. Frolov, A.M. Kuzminov, A.S. Borodkin, V.Yu. Korolik, Sh.T. Minbayev</i> Surgical methods of treatment of extrasphincter and transsphincteric fistulas of the rectum (literature review)	92
Exchang of experience	
<i>T.L. Lapina, A.S. Tertychny, E.R. Nasretidinova, I.M. Kartavenko, A.V. Paraskevova, Ye.Yu. Yur'yeva, O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin</i> Results of long-term follow-up of patients with chronic gastritis after <i>H. pylori</i> eradication.....	101
Tutorial for clinician	
Tutorial for clinician	109

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. Алексеев
О.Я. Бабак
Э.И. Белобородова
Э.Г. Григорян
Г.Ф. Коротко
С.А. Курилович
В.А. Максимов
С.Н. Маммаев
Ю.Х. Мараховский
Г.А. Минасян
О.Н. Минушкин
И.А. Морозов
Ю.Г. Мухина
А.И. Пальцев
В.Д. Пасечников
С.Д. Подымова
Г.В. Римарчук
В.И. Симоненков
А.С. Тertychny
А.В. Ткачев
Е.Д. Федоров
И.Л. Халиф
Г.В. Цодиков
А.В. Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Ставрополь
Москва
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Москва
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
Москва
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. Lemesko
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
O.Ya. Babak
E.I. Byeloborodova
E.G. Grigoryan
G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov
S.N. Mammayev
Yu.Kh. Marakhovskiy
G.A. Minasyan
O.N. Minushkin
I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina
A.I. Pal'tsev
V.D. Pasychnikov
S.D. Podymova
G.V. Rimarchuk
V.I. Simonenkov
A.S. Tertychny
A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov
I.L. Khalif
G.V. Tsodikov
A.V. Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Stavropol
Moscow
Moscow
Saint-Petersburg
Moscow
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

Глубокоуважаемые коллеги!



Предлагаем Вашему вниманию очередной номер журнала. Примечательно, что номер открывается материалом по такой весьма актуальной проблеме патологии поджелудочной железы, как *хронический панкреатит* (ХП). За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза среди как взрослого, так и детского населения, и Россия здесь не исключение. Немаловажным в клиническом и социальном плане являются такие особенности болезни, как прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности, опасность малигнизации, персистенция болей и диспептического синдрома, необходимость соблюдения диеты и постоянного, вплоть до пожизненного, приема ферментных препаратов.

В настоящее время для диагностики ХП используется около 90 различных методов исследования, однако большинство из них не позволяет установить диагноз на ранней стадии. При этом ошибки в диагностике обострений заболевания могут составлять до 90% на догоспитальном этапе и около 17% — в стационаре. Многие в проблеме страдания до сих пор остаются не решенным. К неуточненным факторам приходится отнести и такую важнейшую характеристику, как границы самой нозологической формы «хронический панкреатит».

Наиболее сложным разделом панкреатологии остается лечение заболеваний поджелудочной железы. Большое количество используемых в этих целях средств часто ставит перед практикующим врачом сложную задачу выбора наиболее эффективных их комбинаций с учетом индивидуальной характеристики пациента.

Материал, предложенный читателю, делает акцент именно на трудностях диагностики, оценке канцерогенного потенциала хронического панкреатита и результатах терапии трофологической недостаточности на основе применения современных ферментных средств, убедительно иллюстрируя их эффективность на конкретных клинических наблюдениях.

В определенной степени продолжает проблему хронической абдоминальной патологии и рубрика «Клинический разбор», в которой на клинических примерах обсуждаются вопросы патологии внутренних органов, коморбидности и системности в гастроэнтерологии. Весьма показательна дидактическая роль подобного преподнесения материала именно в виде клинического разбора, что буквально приковывает внимание читателя, заставляя его размышлять вместе с врачами, обследовавшими больного. Отдельно хочется подчеркнуть важность верификации, в конечном итоге, IgG4-ассоциированного системного заболевания, являющегося возможной причиной иммуноопосредованного (аутоиммунного) воспалительного процесса с выраженным фиброзом поджелудочной железы, желчных протоков, системными проявлениями, необходимость тщательного изучения непростой на сегодняшний день патологии.

Гепатологическую тему продолжают статьи, посвященные неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Повышенный интерес к данной проблеме обусловлен отсутствием достаточной информации о патогенезе заболевания и причинах его прогрессирования, распространенности в популяции и среди пациентов с заболеваниями печени, взаимосвязи с нарушениями обмена веществ, состоянием пищеварения и биоценоза кишечника. Незаметное прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса в гепатоцитах предопределяет риск возможного развития цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы.

В этой связи сведения, приведенные в обзоре литературы В.В. Цукановым и соавт., приоткрывающие завесу над причинами тяжелого, прогрессирующего варианта болезни (генетическая детерминированность), являются весьма ценными для тактики ведения больных, определения прогноза. Двум направлениям — развитию патологии печени, вызванной генетической мутацией, и формированию НАЖБП вследствие воздей-

ствия алиментарного фактора посвящена статья Н.В. Бивалькевич и соавт. О полиморфизме генов детоксикации ксенобиотиков, про- и противовоспалительных интерлейкинов как возможной причине поражения паренхимы печени при синдроме механической желтухи идет речь и в собственном оригинальном исследовании А.А. Натальского и соавт. В целом же роль генетических факторов в патогенезе заболеваний печени очевидна и материалы, посвященные им в данном номере журнала, представляют для врачей как теоретический, так и практический интерес.

Нашла в гепатологической части место и тема вирусных гепатитов, в частности оценена эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам В и С в Республике Саха. Значительный рост больных гепатитом С наряду со снижением инфицированности вирусом гепатитов В дает пищу для размышлений, так как считается, что распространение заболеваемости гепатитом С в большинстве регионов совпадает с распространением гепатита В, включая и территорию Сибири.

Не обойдена вниманием также проблема хронического гастрита, в том числе в аспекте канцеропревенции, функциональной диспепсии, диагноз которой продолжает быть у наших врачей казуистикой. Вместе с тем диагноз хронического гастрита — морфологический и не может ставиться только на основе клинических и визуальных эндоскопических данных, которыми хронический гастрит в большинстве случаев и не сопровождается, а имеющиеся симптомы это как раз симптомы функциональной диспепсии. Несомненно, особого внимания заслуживает обмен опытом по оценке длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации *H. pylori*. Здесь еще много вопросов, требующих ответа, причем как и по другим актуальным проблемам современной гастроэнтерологии. Задача журнала и, в частности, данного номера попытаться найти на них ответ, в том числе в весьма привлекательной рубрике «Школа клинициста».

Редактор номера, член-корреспондент РАН, профессор **И.В.Маев**

Хронический панкреатит: вопросы остаются

(Материалы авторской программы академика РАН,
профессора В.Т. Ивашкина на портале internist.ru 6 марта 2015 г.)

В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин, А.В. Охлобыстин

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

Chronic pancreatitis: issues remain unresolved

(Data of the author's program of academician of the Russian Academy
of Science, professor Vladimir T. Ivashkin at internist.ru
www-portal, March, 6, 2015)

V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin, A.V. Okhlobystin

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

Основные положения. Статья посвящена одному из важнейших синдромов, возникающих при хроническом панкреатите – экзокринной панкреатической недостаточности поджелудочной железы. Клинические проявления экзокринной недостаточности – диарея со стеатореей, вздутие живота (неспецифичны и неустойчивы). Лабораторная диагностика в нашей стране основывается на единственном методе – определении величины панкреатической эластазы в кале; тест имеет низкую чувствительность и специфичность, характеризуется плохой воспроизводимостью.

В связи с этим в практических условиях целесообразно контролировать как тяжесть нарушений панкреатической секреции, так и эффективность ферментной заместительной терапии по показателям трофологического статуса пациента с использованием как клинических (индекс массы тела), так и лабораторных данных (уровень преальбумина, ретинол-связывающего белка, холестерина, магния в сыворотке крови).

Key points. Article is devoted to one of the major syndromes of chronic pancreatitis — exocrine pancreatic insufficiency. Clinical symptoms of exocrine insufficiency: diarrhea with steatorrhea and flatulence are nonspecific and inconsistent. Laboratory diagnostics nowadays in our country is based on a single method — pancreatic elastase stool test which has low sensitivity and specificity, moreover it is characterized by low reproducibility.

Thus, in practical situation it is reasonable to control both severity of disorders of pancreatic secretion, and efficacy of enzyme replacement therapy according to scores of trophological status of the patient both clinical (BMI), and laboratory (serum levels of prealbumin, retinol-binding protein, cholesterol, magnesium).

Treatment should include high dose microgranulated enzymes in the form of capsules (the starting dose should be no less than 40 U of lipolytic activity per meal) as well as proton pump inhibitors. Replacement treatment should be life-long.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreas.

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: okhlobystin@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»

Okhlobystin Alexey V — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: okhlobystin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH#2, «Sechenov First Moscow state medical university»

Лечебная схема должна включать капсулированные микротаблетированные ферменты в высокой дозе (от 40 тыс. ед. на прием пищи), а также ингибиторы протонной помпы. Заместительная терапия назначается пожизненно.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная панкреатическая недостаточность, поджелудочная железа.

Хронический панкреатит (ХП) и другие заболевания *поджелудочной железы* (ПЖ) — это классическая проблема внутренней медицины по разным причинам, в частности в силу локализации органа. Многие характерные особенности симптоматики панкреатита связаны с тем, что поджелудочная железа, как и почки, мочеточники, восходяще-нисходящий отдел толстой кишки, локализуются забрюшинно. Ретроперитонеальная локализация железы часто делает симптоматику панкреатита неотчетливой, смазанной. В результате, несмотря на кажущееся абсолютно ясное клиническое представление о пациенте, могут обнаруживаться изменения ПЖ, которые, вероятно, оказывают влияние на исход заболевания и в полной мере не распознаются ни терапевтами, ни хирургами.

Так, в одну из клиник поступила пациентка с тяжелым финальным циррозом печени (класс С по Child–Turcotte–Pugh) с резистентным асцитом и болями в левом боку. Дифференциальный диагноз был сложен из-за прогрессирующего ухудшения состояния больной, которое не позволяло применить весь арсенал диагностических средств. Определялись боли в левом боку, левой половине грудной клетки, левой половине живота с иррадиацией в левое плечо и гиперамилаземией. В качестве одного из компонентов диагноза был установлен «острый панкреатит». Вскоре пациентка погибла. На секции были обнаружены многоочаговые деструктивные некротические изменения в хвосте поджелудочной железы и левосторонний поддиафрагмальный абсцесс, т. е. сочетание деструктивного панкреатита и некроза внепанкреатической клетчатки с формированием абсцесса. Специалисты, работающие в многопрофильных клиниках, знают, что вовлеченность железы в воспалительный процесс остается довольно высокой, и ее заболевания часто служат или фоном, или дают тяжелые осложнения, которые могут стать причиной декомпенсации других хронических заболеваний.

Хронический панкреатит — воспалительное заболевание, которое постепенно приводит к развитию необратимых морфологических изменений паренхимы ПЖ и снижению ее функциональной активности. Несмотря на то, что это заболевание известно очень давно, в настоящее время у каждого больного наблюдаются свои особенности. Основным клиническим симптомом хронического

панкреатита является прежде всего абдоминальная боль, чаще в эпигастральной области, возникающая или усиливающаяся после еды. Боль может быть настолько сильной, что пациенты отказываются от приема пищи. Нередко она иррадирует в поясничную область или распространяется по типу пояса (полупояса), охватывая эпигастрий, подреберье и поясницу. У некоторых пациентов приступы могут быть не выраженными или отмечаются постоянные боли [1].

По мере снижения функции поджелудочной железы уменьшается количество вырабатываемых ею ферментов и нарушается процесс переваривания пищи, в связи с чем больных могут беспокоить метеоризм, вздутие, урчание в животе. Главным показателем снижения функции железы выступает стеаторея, которую можно оценить по количеству нейтрального жира в кале. В настоящее время основным диагностическим маркером нарушения функции ПЖ является снижение активности эластазы кала. В дальнейшем при усугублении недостаточности функции железы нарушается всасывание жиров и жирорастворимых витаминов. В результате развивается трофологическая недостаточность вплоть до алиментарного маразма и квашиоркора.

В помощь практикующему врачу разработана Марсельская классификация хронического панкреатита (табл. 1), представляющая систематический подход к анализу конкретного случая с нескольких точек зрения [2, 3]. Сначала об этиологии заболевания. Для оценки прогноза важно понимать, что привело к развитию панкреатита и какие профилактические меры могут быть приняты, чтобы исключить его прогрессирование. Одна из основных причин развития хронического панкреатита — это, безусловно, употребление алкоголя. Вот почему врачу крайне важно убедить пациента отказаться от его приема. Если это лекарственно-индуцированный панкреатит, необходимо исключить применение лекарственных препаратов, которые привели к его развитию. Если у пациента желчнокаменная болезнь, следует оценить уровень и тяжесть вызванных холелитиазом нарушений и возможность эндоскопического или хирургического лечения для предотвращения эпизодов острого панкреатита.

Клинически наиболее яркой является болевая форма. В этом случае диагноз не вызывает сомне-

Таблица 1.

Марсельская классификация хронического панкреатита

1. По этиологии – Билиарно-зависимый – Алкогольный – Дисметаболический – Инфекционный – Лекарственный – Идиопатический 2. По клиническим проявлениям – Болевой – Диспептический – Сочетанный – Латентный	3. По морфологическим признакам – Интерстициально-отечный – Паренхиматозный – Фиброзно-склеротический – Гиперпластический – Кистозный 4. По характеру клинического течения – Редко рецидивирующий – Часто рецидивирующий – С постоянно присутствующей симптоматикой ХП
--	--

ний уже на этапе сбора анамнеза. Часто на первый план выступают диспептические синдромы, и на ранних стадиях заболевания, вплоть до развития необратимых морфологических изменений, захватывающих большую часть поджелудочной железы, воспалительный процесс может протекать латентно. С точки зрения морфолога выявленные изменения могут проявляться в виде воспалительного инфильтрата в ткани железы, отека паренхимы. Возможно развитие выраженных фиброзных, склеротических изменений железы, липоматоза (рис. 1). У некоторых больных наблюдается формирование псевдокист на фоне воспалительно-деструктивных изменений (рис. 2). Клинически хронический панкреатит может протекать с различной частотой обострений.

Таким образом, оценив больного по указанным четырем критериям, можно предположить этиологию, вариант течения и прогноз пациента с хроническим панкреатитом.

Рис. 3 иллюстрирует основные этапы патогенеза панкреатита. При повреждении клеток ПЖ происходит внутриклеточная активация зимогенов, в результате чего развивается некроз ацинарных клеток.

При нарушении оттока секрета железы нарушается целостность мелких дуктулов и постепенно атрофируются дольки. Это приводит к активации ферментов непосредственно в ткани поджелудочной железы, где появляются участки некроза и геморрагии, формируется воспалительный инфильтрат, исходом которого может быть отложение ионов кальция. В зависимости от степени выраженности воспаления развивается поражение интерстиция, возникает очаговый острый панкреатит или некроз ткани железы.

В процессе лечения у пациентов с билиарным или алкогольным панкреатитом следует учитывать сопутствующую медикаментозную терапию. В клинической практике можно столкнуться с панкреатитами, индуцированными приемом эстрогенов и препаратов 5-аминосалициловой кислоты, известны случаи лекарственных панкреатитов, вызванных приемом антибактериальных препаратов и иммуносупрессоров.

Как было упомянуто выше, исходом воспалительных изменений в ткани поджелудочной железы является нарушение ее функций с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности. Эти состояния, бесспорно, подлежат коррекции как

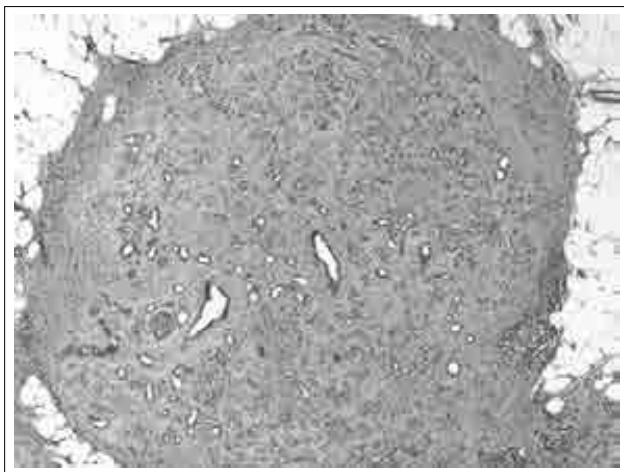


Рис. 1. Разрушение паренхимы экзокринной части поджелудочной железы, замещение ее фиброзной и жировой тканью [4]



Рис. 2. Псевдокиста хвоста поджелудочной железы (Соколова И.А., 1996)



Рис. 3. Патогенез панкреатита

гастроэнтерологами, так и терапевтами и эндокринологами. Нарушение внешнесекреторной функции в первую очередь проявляется развитием стеатореи, увеличением частоты дефекаций и объема каловых масс. Безусловно, оценить количество каловых масс сложно, однако при сборе анамнеза стоит уделять внимание не только частому неоформленному стулу, но и увеличению его объема. Постепенно у пациента наблюдается потеря массы тела с уменьшением мышечной массы. За счет нарушения всасывания жирорастворимых витаминов появляются сухость и шелушение кожных покровов. Эти симптомы указывают на постепенное развитие трофологической недостаточности. Исходом нарушений эндокринной функции бывает развитие сахарного диабета. При этом уровень глюкозы зачастую возможно корректировать лишь инсулинотерапией [5].

Говоря о канцерогенном потенциале хронического панкреатита, стоит отметить, что в большинстве случаев злокачественные опухоли возникают в уже измененной ткани железы. Согласно мировой статистике, рак поджелудочной железы не имеет лидирующих позиций и в 2008 г. занимал 13-е место среди всех новообразований. Однако по смертности он находится на 8-м месте, что свидетельствует о двух факторах. *Во-первых*, его ранняя диагностика — до сих пор очень трудная задача, даже при наличии гистологического материала (рис. 4). Нередко самые современные методы исследования могут давать противоречивые результаты и не позволяют надежно дифференцировать воспалительные изменения от опухолевых, особенно при их сочетании. *Во-вторых*, это связано со сложностью радикального лечения

данной патологии и низкой эффективностью паллиативных методов у пациентов с метастатическим раком. Показатели заболеваемости и смертности от панкреатической аденокарциномы практически равны [6].

Следует отметить, что на поздних стадиях оперативное лечение рака поджелудочной железы практически невозможно, а на ранних стадиях это заболевание, к сожалению, диагностируется редко. Часто на момент установления диагноза выживаемость пациентов составляет лишь 10% в течение года и менее 1% — в течение пяти лет. Модель развития рака поджелудочной железы включает ускоренную пролиферацию клеток

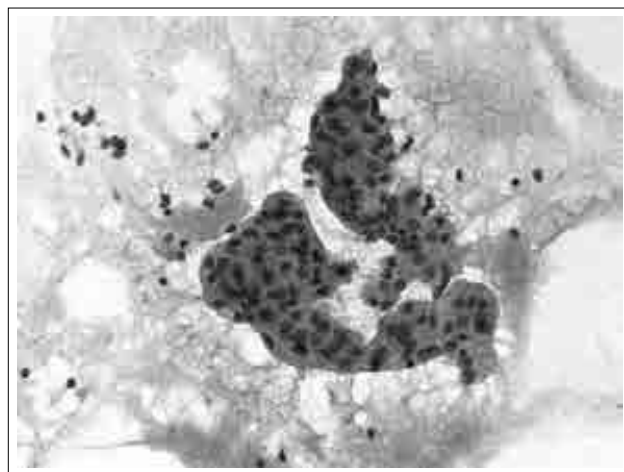


Рис. 4. Биоптат поджелудочной железы больного хроническим панкреатитом. Видны две группы клеток цилиндрического эпителия с измененной архитектурой, крупными ядрами с нарушенной полярностью [4]

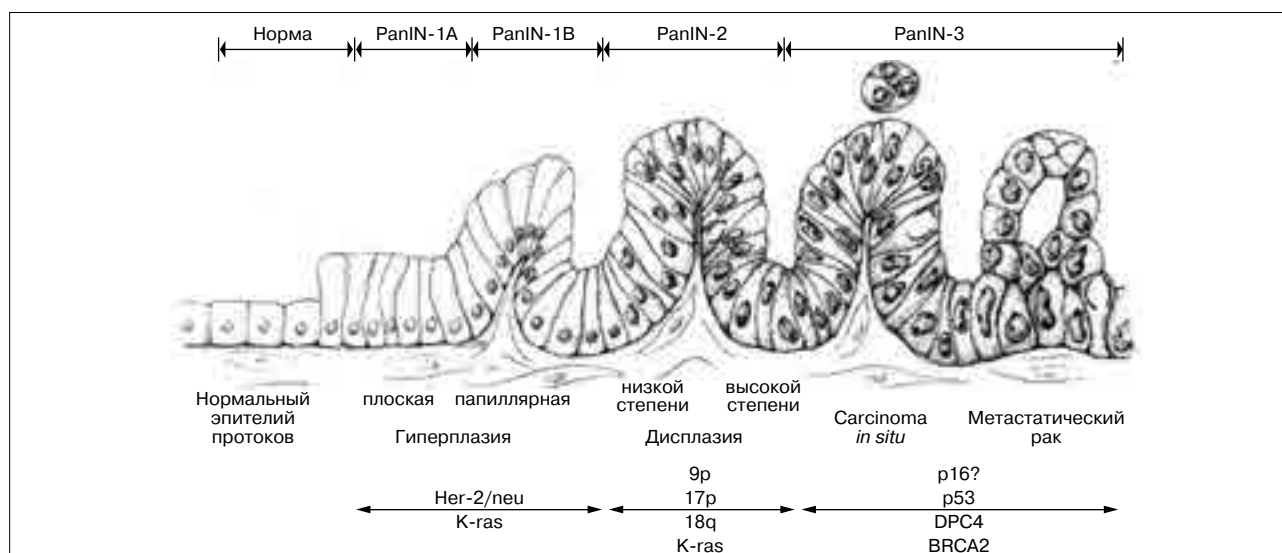


Рис. 5. Модель опухолевой прогрессии для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

с развитием их гиперплазии, метаплазии, дисплазии, формированием аденокарциномы и метастазированием в последующем (рис. 5 и 6). Другим вариантом развития рака считается возникновение опухолевых клеток уже на этапе ускоренной клеточной пролиферации [7–10].

При выявлении рака поджелудочной железы чувствительность и специфичность трансабдоминального ультразвукового исследования составляет от 40 до 98%, однако диагностические возможности этого метода ограничены при ожирении, метеоризме и небольших размерах образований (менее 2 см). Компьютерная и магнитно-резонансная томографии имеют высокую диагностическую точность при размере опухоли от 1 см, но не могут применяться для проведения скрининга ввиду высокой стоимости исследования [11]. Инвазивный характер таких методов, как эндоско-

пическая ретроградная холангиопанкреатография или эндоскопическое ультразвуковое исследование [12], исключает их применение в качестве скрининга при отсутствии клинических симптомов.

Различные сывороточные онкомаркеры имеют разные чувствительность и специфичность (табл. 2). Традиционно наиболее специфичным для рака поджелудочной железы считается СА 19-9. Он может применяться в сочетании с методами лучевой диагностики для оценки опухолевой прогрессии, в основном у пациентов с уже установленным диагнозом аденокарциномы после проведения хирургического лечения или в ходе лучевой и химиотерапии.

Поскольку хронический панкреатит считается предраковым заболеванием, такие пациенты подлежат обязательному амбулаторному наблюдению для выявления опухоли на возможно более ранней стадии.

В каждом случае перед началом лечения необходимо взвешивать факторы, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы. Считается, что у мужчин он возникает

Таблица 2

Чувствительность и специфичность
опухолевых маркеров, %

Маркер	Чувствительность	Специфичность
СА 19–9	70–90	68–97
СА 50	60–96	58–99
СА 242	57–81	79–91
СА 125	45–59	76–94
СЕА	30–92	58–95
РОА	72–81	84–86
Эластаза 1	35–72	60–82



Рис. 6. Опухоль хвоста поджелудочной железы. Визуализируются метастазы в печень

чаще, причем преимущественно в старшей возрастной группе. Особое значение имеют социально-экономические факторы: особенности диеты, наличие вредных привычек, а также отягощенная наследственность. Перед врачом стоит несколько основных задач — это купирование боли, лечение эндо- и экзокринной недостаточности поджелудочной железы, коррекция возможных нарушений трофологического статуса.

Для купирования боли при обострении хронического панкреатита, в первую очередь, необходимо создание функционального покоя поджелудочной железе, что достигается путем прекращения приема алкоголя, курения, строгим соблюдением диеты на момент обострения вплоть до голодания в первые дни. В тяжелом случае показано применение октреотида. В качестве препаратов, способствующих уменьшению панкреатической секреции и предупреждению осложнений, используют ингибиторы протонной помпы и ферментные препараты [13]. Обезболивание может достигаться путем назначения спазмолитиков, при их недостаточной эффективности применяются нестероидные противовоспалительные препараты или анальгетики.

Переходя к вопросу коррекции трофологической недостаточности, сначала следует дать определение данному типу нарушений. Трофологическая недостаточность — это нарушение баланса между потребностями организма и поступлением питательных веществ из-за недостаточного их потребления или неправильной утилизации в организме.

При хроническом панкреатите существуют две основные группы причин трофологической недостаточности. Первая — голодание или недоедание в связи с выраженными болями, возникающими после еды, или однообразное питание у пациента с низким социально-экономическим статусом. Вторая группа причин включает факторы, связанные с нарушением пищевого поведения и наличием хронических заболеваний, а также факторы, связанные с развитием синдрома мальабсорбции и нарушением утилизации питательных веществ.

Не стоит забывать о нарушениях пищевого поведения при выраженных болях, возникающих после приема пищи. Кроме того, и эндо-, и экзокринная недостаточность могут приводить к потере массы тела. Важным фактором является потенцирование воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы при развитии трофологической недостаточности. Экзокринная недостаточность проявляется главным образом нарушением секреции липазы, что приводит к стеаторее. Уменьшается также продукция бикарбонатов с последующим нарушением эмульгации и всасывания жиров.

Во время лечения трофологической недостаточности, в первую очередь, следует обеспечить сбалансированное, полноценное питание больного, возможно, с использованием дополнитель-

ных питательных смесей. При наличии дефицита витаминов и микроэлементов допускается их дополнительное введение или тщательный подбор энтерального питания. Однако даже правильно рассчитанный рацион не может обойтись без ферментных препаратов в необходимых дозах, которые будут обеспечивать правильное пищеварение. Основным принципом питания при хроническом панкреатите является должное содержание белка и жиров в рационе с учетом небольшого количества холестерина. Следует контролировать частоту приема, химическую и термическую обработку пищи. Отказ от алкоголя и курения замедляет прогрессирование панкреатита и наступление экзокринной недостаточности.

В качестве заместительной терапии ферменты применяются при наличии диареи, прогрессирующего похудения, а также диспептических симптомов. При этом абсолютным показанием для их назначения служит стеаторея при потере жиров более 15 г в сутки (при норме 7 г в сутки). Назначая ферментный препарат, врач исходит из того, что в нем содержится заданное количество ферментов. Однако пищеварительные ферменты могут или инактивироваться кислотой желудочного сока, или высвободиться слишком поздно — в дистальных отделах тонкой кишки. Самые первые формы, лишенные энтеросолюбивой оболочки, активировались в желудке. Впоследствии появились капсулы с микрочастицами, которые благодаря своему небольшому размеру вместе с пищевым комком свободно достигают двенадцатиперстной кишки, где и происходит их активация.

Недавно на российском рынке появился инновационный препарат Пангрол® в виде капсул, которые содержат мини-таблетки одинакового размера — 2 мм. Каждая мини-таблетка покрыта кислотоустойчивой функциональной мембраной и содержит ~500 ЕД липазы. Мини-таблетки имеют одинаковый размер, чем достигаются их равномерное перемешивание с пищей и пассаж с химусом в двенадцатиперстную кишку. Благодаря кишечнорастворимой оболочке ферменты защищены от агрессивной среды в желудке. А наличие функциональной мембраны обеспечивает более полное (>95%) и пролонгированное высвобождение ферментов из мини-таблеток [14], их равномерное распределение и высокую концентрацию в кишечнике.

На рис. 7 схематично показано действие ферментных препаратов. Попадая в желудок, капсула разрушается, и мини-таблетки равномерно смешиваются с химусом, а затем попадают в двенадцатиперстную кишку. Только там, в слабощелочной среде, оптимальной для действия ферментов, происходит их активация [15]. Мини-таблетки равномерно распределяются в тонкой кишке и в течение длительного времени поддерживают стабильную

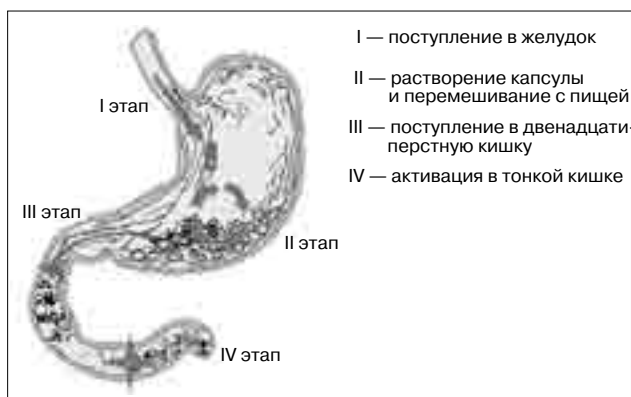


Рис. 7. Этапы активации ферментов микрокапсулированного препарата

концентрацию ферментов, что повышает эффективность пищеварения.

Задачи ферментной заместительной терапии включают в себя прибавку или нормализацию массы тела пациента, купирование стеатореи, урежение стула, а также уменьшение диспептических явлений. Эти параметры являются начальными при подборе дозы препарата. В то же время у части больных нарушение пищеварения сохраняется и после нормализации симптомов, поэтому главными критериями адекватной дозы являются показатели трофологического статуса. Нельзя не отметить, что поджелудочная железа не способна регенерировать, ее функция не восстанавливается и потому заместительная терапия наряду с коррекцией диеты должна проводиться пожизненно.

Рассмотрим все вышесказанное на клиническом примере хронического панкреатита, который можно диагностировать уже на этапе осмотра пациента и сбора анамнеза.

Мужчина 45 лет госпитализирован с жалобами на умеренные боли в эпигастриальной области, иррадиирующие в спину, усиливающиеся после еды, тошноту после приема пищи, жидкий стул до 6–8 раз в сутки. За последние четыре года похудел на 15 кг. Факторами риска развития панкреатита у пациента можно считать, в первую очередь, курение и употребление алкоголя. В течение 20 лет курит по 10 сигарет в день, злоупотребляет алкоголем на протяжении 10 лет, наблюдается абстиненция в течение 5 лет. Семейный анамнез не отягощен. Лекарственной терапии панкреатотоксичными препаратами не получал.

В анамнезе отмечен приступ резких болей в животе, возникший после очередного приема алкоголя, в связи с чем пациент был госпитализирован в хирургическое отделение, где установлен диагноз панкреонекроза и назначено консервативное лечение. После этого эпизода прекратил употреблять алкогольные напитки, однако продолжал курить. Отметил учащение стула до 8 раз в сутки. На иногда появлявшиеся умеренные боли в животе редко обращал внимание. Эпизодически

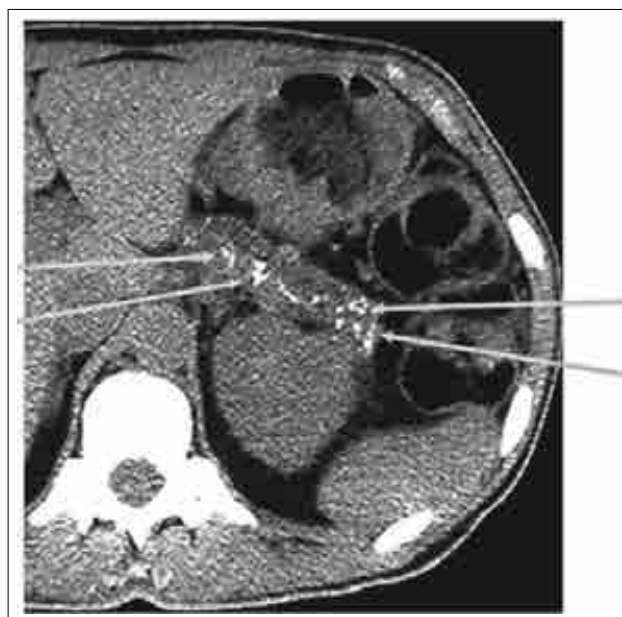


Рис. 8. Компьютерная томограмма больного. Стрелки указывают на кальцификаты тела и хвоста поджелудочной железы

амбулаторно пациенту назначались спазмолитики и ферментные препараты в небольших дозах — до 30 000 ед. липазы в сутки. В итоге за 4 года похудел на 15 кг.

Стоит обратить внимание, что после панкреонекроза в последующем характерные для панкреатита боли могут отсутствовать или быть очень умеренными.

При объективном осмотре у пациента выявлены признаки трофологической недостаточности; снижения уровня общего белка, холестерина и лимфоцитов не отмечено. Диагностирована трофологическая недостаточность по типу алиментарного маразма. По данным компьютерной томографии (рис. 8), в паренхиме поджелудочной железы появились множественные кальцинаты, ткань железы уплотнена, объемных образований не обнаружено.

Какую же тактику лечения следовало избрать? Прежде всего дробное питание, прием достаточного количества белковой пищи и по возможности жира, ферментные препараты (Пангрол) с каждым приемом пищи — начиная с 25 000 ед. 5–6 раз в день с постепенным увеличением дозы вплоть до начала восстановления массы тела, ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе (например, для омепразола 20 мг 2 раза в день), спазмолитики или прокинетики. Наблюдение в течение полугода после выписки из стационара показало, что в результате подбора адекватной дозы ферментных препаратов и индивидуального подбора нутритивной поддержки у пациента увеличилась масса тела на 7 кг, произошло урежение стула до 2 раз в сутки.

На вопросы отвечает академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин.

Возможно ли сочетание у одного больного не только первичной, но и вторичной трофологической недостаточности?

Первичная трофологическая недостаточность — это первичная анорексигенная недостаточность. Для пациентов с панкреатитом первичная трофологическая недостаточность не характерна. У них она носит вторичный характер и обусловлена главным образом болью. Через 10–15 мин после еды, а может и во время еды, появляется боль, иногда сильная. Чтобы избавиться от такой боли, пациенты или минимизируют прием пищи или отказываются от нее совсем — это вторичная трофологическая недостаточность. Возможно развитие и третичной недостаточности. Представьте пациента с абдоминальной болью, который отказывается от еды, худеет. Появляется вздутие живота. В подавляющем большинстве случаев оно рассматривается как диспептический симптом, свидетельствующий о ферментной недостаточности.

Пищеварение состоит из следующих этапов. Сначала происходит грубый гидролиз в желудке — поступающие белки гидролизуются до промежуточных белковых молекул. Эти молекулы поступают затем в двенадцатиперстную кишку и в щелочной среде под воздействием протеаз поджелудочной железы, панкреатина, трипсина и т. д. расщепляются до олигопептидов. Олигопептиды движутся по пищеварительному конвейеру кишки, перемещаются по градиенту к ее стенке, после чего начинается пристеночное пищеварение.

Пристеночное пищеварение осуществляется с помощью кишечных пептидаз, которые локализованы на микроворсинках тонкой кишки. В определенных условиях пристеночное пищеварение нарушается. Это происходит потому, что кишка переполнена промежуточными продуктами гидролиза белков, не доведенных при недостатке панкреатических ферментов до необходимых дипептидов, трипептидов, олигопептидов. Следовательно, промежуточные продукты белкового гидролиза не представляют адекватный пищевой субстрат для пептидаз тонкой кишки, пристеночного пищеварения.

При назначении ферментных препаратов следует учитывать, что концентрация липазы должна быть очень высокой, при выраженной трофологической недостаточности — не менее 30 000 ед. на основной прием пищи. Например, Пангрол® в одной из форм содержит 10 000 ед. в одной капсуле. Значит, надо принять три капсулы, обеспечив тем самым должный гидролиз белков и доведение их до соответствующей деградации — до дипептидов и далее до мелких олигопептидов, чтобы они стали доступными для пептидаз тонкой кишки.

Если ферментов недостаточно, олигопептиды и полисахариды движутся дальше, доходят до толстой кишки и становятся очень питательным субстратом для содержащейся в ней микрофлоры. Последняя бурно размножается и начинается ее экспансия в тонкую кишку. В результате развивается синдром избыточного бактериального роста, при котором грамотрицательные бактерии приобретают липополисахаридную оболочку. Липополисахариды транспортируются из кишки в кровеносное русло системы воротной вены.

У пациентов с обострением панкреатита, как правило, встречаются две формы токсемии. Первая форма обусловлена феноменом уклонения ферментов поджелудочной железы, когда непосредственно в зоне разрушения ацинарных клеток или в зоне главного панкреатического протока вследствие блокады эвакуации (например, из-за белково-кальциевых пробок протока) ферменты поступают в кровь и в ней обнаруживается высокое содержание амилазы, липазы и т. д. Данный феномен приводит к разнообразной симптоматике, особенно при деструктивном панкреатите.

Одновременно развивается токсемия, обусловленная синдромом избыточного бактериального роста за счет поступления липополисахаридов в порталный кровоток, куда, кроме них, могут проникать и микроорганизмы. Циркуляция в порталном кровотоке может привести к развитию инфекционных осложнений, как например, у упомянутой выше пациентки, у которой был обнаружен поддиафрагмальный абсцесс в левой поддиафрагмальной области.

Следовательно, в рассмотренной нетривиальной ситуации назначение препаратов, способных восполнить недостающее звено в пищеварительной цепи (в том числе препаратов панкреатина, к которым относится и Пангрол®, примененный у наблюдавшегося нами пациента), имеет очень большое значение.

В чем преимущество мини-таблеток перед другими формами выпуска панкреатина?

Сегодня выпускается огромное количество средств для лечения панкреатита. Свою эффективность в полной мере показали мини-таблетки (в частности, препарат Пангрол®), обладающие свойством равномерно высвобождаться в двенадцатиперстной кишке. Преимущество мини-таблеток заключается и в том, что происходит более полное (>95%) и пролонгированное высвобождение ферментов, что создает оптимальную концентрацию липазы.

Как обеспечить физиологичность высвобождения липазы из препаратов панкреатина?

Для того чтобы панкреатин попал в щелочную среду, есть два пути. Первый путь: пациентам назначаются ингибиторы протонной помпы вместе с препаратами панкреатина, в частности с Пангролом®. Второй путь: сразу после еды

рекомендуется принимать щелочные минеральные воды. Комбинация ингибиторов протонной помпы и щелочных минеральных вод обеспечивает алкализацию в двенадцатиперстной кишке. Это улучшает «работу» препаратов панкреатина.

Оправданно ли назначение поливитаминных препаратов? Ведь есть исследования, в которых утверждается, что это бесполезно...

Наилучший способ получения организмом витаминов — полноценное питание и регулярное включение в рацион разнообразных овощей

и фруктов. Что касается витаминных и поливитаминных препаратов, то на этот счет существуют очень противоречивые данные. Последние обзоры, в которые включены десятки тысяч наблюдений, свидетельствуют о том, что поливитаминные препараты, пероральные комплексы, включающие 10–15 витаминов плюс минералы, например кальций и магний, а также микроэлементы, различные биологически активные компоненты не дают ожидаемого эффекта. Более того, они могут оказать негативное влияние.

Список литературы

1. Ammann R.W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116(5):1132-40.
2. Sarner M., Cotton P.B. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25(7):756-9.
3. Sarles H. Revised classification of pancreatitis — Marseille, 1984. *Dig Dis Sci* 1985; 30(6):573-4.
4. Ali S.Z., Erozan Y.S., Hruban R.H. Atlas of pancreatic cytopathology with histopathologic correlations: Demos Medical Publishing, 2009. 210 p.
5. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: Литтерра, 2012.
5. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. Chronic pancreatitis and steatosis of the pancreas. M.: Litterra, 2012.
6. Padbury R.T. Survival from pancreatic cancer: it's not just about the surgical mortality. *Med J Aust* 2012; 196(8):491-2.
7. Distler M., Aust D., Weitz J., Pilarsky C., Grutzmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *BioMed Res Int* 2014; 2014:474905.
8. Shi C., Hong S.M., Lim P., Kamiyama H., Khan M., Anders R.A., et al. KRAS2 mutations in human pancreatic acinar-ductal metaplastic lesions are limited to those with PanIN: implications for the human pancreatic cancer cell of origin. *Mol Cancer Res*. 2009; 7(2):230-6.
9. Albazaz R., Verbeke C.S., Rahman S.H., McMahon M.J. Cyclooxygenase-2 expression associated with severity of PanIN lesions: a possible link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology* 2005; 5(4-5):361-9.
10. Takaori K. Dilemma in classifications of possible precursors of pancreatic cancer involving the main pancreatic duct: PanIN or IPMN? *J Gastroenterol* 2003; 38(3):311-3.
11. Ashkar M., Gardner T.B. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: a systematic review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60(4):227-45.
12. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(9):360-8.
13. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2009; 3:3-8.
13. Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful chronic pancreatitis. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2009; 3:3-8.
14. Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Eurand Minitabs — the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10000, 25000). *Polim Med* 2010; 40(2):21-8.
15. Bowler I.M., Wolfe S.P., Owens H.M., Sheldon T.A., Littlewood J.M., Walters M.P. A double blind lipase for lipase comparison of a high lipase and standard pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68(2):227-30.

Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Д.Т. Дичева, Ю.С. Субботина

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

Present-day pathophysiological concept of functional dyspepsia

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy, D.T. Dicheva, Yu.S. Subbotina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Предоставить современные данные о патофизиологических механизмах, лежащих в основе синдрома функциональной диспепсии (ФД).

Основные положения. На текущий момент этиопатогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение релаксационной аккомодации) и сенситивности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД. Указанные изменения выявляются в среднем у 40% таких больных. Помимо этого, в генезе ФД значимую роль могут играть и механизмы альтерации дуоде-

The aim of review. To present modern data on the pathophysiological mechanisms causing *functional dyspepsia* (FD) syndrome.

Key points. Nowadays FD is considered to be a complex multifactor process which cause and effect relationships are under continuous active study. Disorders of stomach motility (delay of evacuation, disorders of relaxation accommodation) and sensitivity (visceral hypersensitivity to distention) are considered to be the basic pathophysiological mechanisms of FD. These changes develop approximately in 40% of FD patients. Besides that, alteration of duodenal sensitivity to hydrochloric acid and lipids can play significant role in genesis of FD.

Conclusion. Mechanisms of FD are based on multiple heterogenous disorders of motor and sensitive functions of the stomach and duodenum. Due to major

Маев Игорь Вениаминович — проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

Mayev Igor V — MD, PhD, professor, vice-rector on academic activity, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of the Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, corresponding member of the Russian Academy of Science, honored doctor of the Russian Federation, honored scientist of the Russian Federation

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

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

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

Kucheryavy Yuri A — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Дичева Диана Тодоровна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук

Dicheva Diana T — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Субботина Юлия Сергеевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Subbotina Yuliya S — resident, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

нальной чувствительности как к соляной кислоте, так и липидам.

Заключение. Патофизиология ФД базируется на большом количестве гетерогенных механизмов, затрагивающих моторную и сенситивную функции желудка и двенадцатиперстной кишки. С учетом столь значимой роли нарушений моторной активности желудка приоритетной группой препаратов для лечения ФД являются прокинетики.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, нарушения моторики, эвакуаторная функция желудка, релаксационная аккомодация, висцеральная гиперчувствительность, соляная кислота, прокинетики.

Функциональная диспепсия (ФД) является чрезвычайно распространенной патологией, охватывающей около 15–20% популяции и в значительной степени снижающей качество жизни пациентов [1–3]. В соответствии с современной дефиницией, предложенной Римскими критериями третьего пересмотра (2006 г.), ФД определяется как гетерогенное расстройство, представляющее собой комплекс симптомов, включающих боли и чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у пациента в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и не могут быть объяснены органическими, системными или метаболическими заболеваниями [4].

В зависимости от превалирования в клинической картине диспептических жалоб выделяют два основных клинических варианта ФД: *синдром эпигастральной боли* (СЭБ) и *постпрандиальный дистресс-синдром* (ПДС) [4]. Согласно современным данным, преобладающей формой ФД является ПДС (55%), реже выявляются СЭБ (30%) и сочетание ПДС и СЭБ (15%) [1].

СЭБ проявляется периодическими болями в эпигастрии (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь с приемом пищи или возникновение натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [4, 5].

Диагностическими критериями ПДС являются возникающее несколько раз в неделю беспокоящее больного чувство переполнения (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство раннего насыщения, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой,

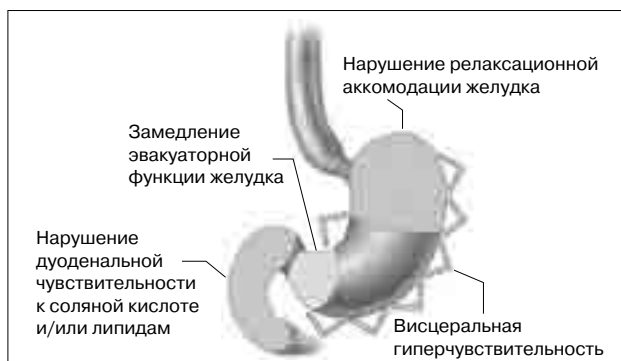
ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью [4–6].

Key words: functional dyspepsia, motility disorders, stomach evacuatory function, relaxation accommodation, visceral hypersensitivity, hydrochloric acid, prokinetics.

ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью [4–6].

Применяемые сегодня методы лечения ФД нельзя признать высокоэффективными, что во многом связано с не до конца изученным патогенезом данного заболевания [6]. Действительно, несмотря на существенные продвижения в исследовании механизмов, индуцирующих симптоматику ФД, к настоящему времени единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой патологии не существует [7]. На текущий момент этиопатогенез ФД расценивается как сложный мультифакторный процесс, причинно-следственные связи которого продолжают активно изучаться. Наиболее вероятно, что сочетание ряда физиологических, генетических, экологических и психологических факторов у конкретного пациента ведет к развитию определенных комбинаций моторных нарушений *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и, как следствие, к проявлению симптомов диспепсии [1, 6–8].

Традиционно нарушения моторики (замедление эвакуаторной функции, нарушение адаптивной релаксации) и чувствительности желудка (висцеральная гиперчувствительность к растяжению) считаются одними из основных патофизиологических механизмов ФД (см. рисунок) [6, 9, 10]. Тем не менее, недавние исследования продемонстрировали, что в генезе изучаемой патологии значимую роль могут играть и механизмы альте-



Основные патофизиологические механизмы ФД

рации дуоденальной чувствительности как к соляной кислоте, так и липидам [8].

Замедление эвакуаторной функции желудка

Повторяющиеся тонические сокращения проксимального отдела желудка способствуют дистальному продвижению его содержимого, а далее за счет перистальтической активности тела органа химус перемещается в направлении антрального отдела [11]. Вместе с сокращениями проксимальных и дистальных отделов происходит открытие и закрытие привратника желудка, т. е. контролируемая желудочная эвакуация [12]. Нарушения этого процесса ассоциированы с замедлением эвакуаторной функции, обуславливая длительную задержку частиц химуса, индуцируя симптоматику ФД [8].

Именно замедление эвакуаторной функции желудка рассматривается как один из ведущих патофизиологических механизмов ФД. Согласно ряду исследований, данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [13–15]. Относительную гетерогенность результатов по идентификации этого явления можно объяснить небольшим размером выборки больных и лиц группы контроля в некоторых работах. В крупных исследованиях, включавших 343, 344 и 392 пациента, замедление эвакуаторной функции желудка регистрировалось в 33,5, 30 и 23% соответственно [14, 16, 17]. В одном из крупнейших мета-анализов (868 больных с симптомами диспепсии и 397 лиц контрольной группы) было показано, что функция опорожнения желудка существенно замедлена примерно у 40% пациентов [15].

Таким образом, роль замедления эвакуаторной функции в генезе ФД не вызывает сомнений. С другой стороны, далеко не во всех исследованиях была выявлена связь между этим механизмом и симптоматикой, характерной для ФД. В ряде крупномасштабных исследований была продемонстрирована высокая распространенность таких симптомов, как тошнота, рвота, постпрандиальное чувство переполнения у пациентов со сниженной эвакуаторной функцией [16–18]. Так, по данным G. Karamanolis и соавт., у больных с симптомами ПДС задержка опорожнения желудка выявлялась в 38% [19]. В свою очередь, многоцентровое исследование, включившее 551 пациента с ФД, не смогло выявить вышеописанные закономерности [20].

Отдельно стоит отметить, что имеются единичные сообщения, свидетельствующие, напротив, о повышенной эвакуаторной функции желудка при ФД. Два исследования выявили высокую распространенность этого явления у 43% больных при корреляции данного механизма с интенсивностью симптомов, характерных для ПДС [21, 22].

Нарушение релаксационной аккомодации желудка

Большое внимание в контексте патогенеза ФД в последнее время уделяется нарушению адаптивной релаксации (релаксационной аккомодации) желудка. Как известно, несмотря на анатомическую близость проксимальный и дистальный отделы желудка выполняют различные моторные функции. Проксимальный отдел является главным образом резервуаром для принятия пищевого комка, в то время как в дистальном отделе происходит его смешивание и «дробление» на более мелкие части для дальнейшего продвижения через пилорический канал [11]. Идеально скоординированная работа между дном, телом и антральным отделом желудка крайне важна для нормальной желудочной аккомодации и эвакуации содержимого в двенадцатиперстную кишку (ДПК) [6, 8].

Процесс желудочной аккомодации состоит из расслабления проксимального отдела, что позволяет обеспечить резервуар для проглоченной пищи без увеличения внутрипросветного давления. При этом релаксация мышечных волокон дна желудка управляется блуждающим нервом, т. е. требует участия ацетилхолина [11]. При нарушении релаксационной аккомодации не происходит адекватного расслабления проксимального отдела органа, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению симптоматики заболывания [23].

При проведении скинтиграфии и ультрасонографии желудка у пациентов с ФД, как правило, выявляется нарушенное внутрижелудочное распределение пищи с преобладающим накоплением химуса в дистальном отделе [24, 25]. Помимо этого, при проведении баростат-теста у пациентов с ФД отмечается снижение расслабления проксимального отдела после принятия пищи [26].

В целом нарушение релаксационной аккомодации выявляется примерно у 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в индукции симптоматики заболевания обсуждается [26, 27].

В одном из ранних исследований при анализе взаимосвязи нарушения аккомодации желудка и симптома «раннего насыщения» данный патофизиологический механизм был выявлен у более чем 90% больных с диагностированной ФД по сравнению с 40% в группе контроля [26]. Однако в более поздних исследованиях подобных ассоциаций не выявлено [27, 28]. Вероятнее всего, такую диссоциацию результатов можно объяснить гетерогенностью популяций пациентов, их культурно-лингвистическими различиями при интерпретации симптомов, а также неоднородностью применявшихся диагностических методик для оценки сократительной активности желудка.

Каузативные факторы, ассоциированные с нарушением аккомодации желудка при ФД, остаются неизвестными. Концептуально этот механизм может быть связан с нарушением вагосвагального рефлекса, дисфункцией ингибирующего звена межмышечного нервного сплетения или гладких миоцитов проксимального отдела желудка [8, 11].

Висцеральная гиперчувствительность

Помимо нарушений желудочной моторики ключевую роль в патогенезе ФД играет феномен *висцеральной гиперчувствительности* (ВГ) [1, 8, 10, 29]. Наличие данного патологического состояния нервно-мышечного аппарата желудка свидетельствует о нарушении сенсорных и афферентных связей между *центральной нервной системой* (ЦНС) и ЖКТ [29, 30].

Некоторые исследования наглядно продемонстрировали, что у пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка [30, 31]. Экспериментально установлено, что у пациентов с ВГ боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления по сравнению со здоровыми лицами за счет феномена гипералгезии [30]. В ряде исследований ВГ к растяжению желудка выявлялась у 34–66% больных, страдающих ФД [28, 31, 32].

С учетом того, что симптомы диспепсии, как правило, развиваются или усугубляются после приема пищи, ВГ к растяжению желудка в постпрандиальный период может иметь непосредственное отношение к генерации проявлений болезни. Тем не менее, не всеми авторами признается наличие достоверных ассоциаций между ВГ и симптоматикой заболевания. Небольшие исследования не выявили достоверной связи между ВГ и паттерном симптоматики ФД [28, 32, 33]. Однако в систематическом анализе 160 пациентов с ФД и 80 лиц группы контроля было продемонстрировано, что ВГ к растяжению желудка ассоциирована с такими симптомами, как отрыжка, боли после приема пищи, а также снижение массы тела [31].

Феномен формирования ВГ при ФД до конца не изучен. Скорее всего он базируется на нарушении механизмов передачи болевого импульса от желудка к мозгу, таких как увеличение частоты передаваемых сигналов от желудка, амплификация нормального сигнала при прохождении через спинной мозг или амплификация сигнала в головном мозге [8, 29].

Определенную роль в развитии ВГ у больных с ФД могут играть и генетические факторы [34]. В ряде исследований, проведенных в США и Европе, было установлено, что полиморфизмы гена GNB3 C825T и T825T являются характерными для пациентов с ФД [35, 36]. Данный ген

кодирует белок G-семейства, функционирующий в качестве мембранного рецептора. Альтерация функций указанного семейства белков может опосредовать нарушения внутриклеточной сигнальной трансдукции, играя непосредственную роль в формировании ВГ и моторных нарушений. Помимо гена GNB3 в недавнем исследовании в Японии была выявлена достоверная ассоциация ФД с полиморфизмом G315C гена TRPV1 [37]. Этот ген кодирует одноименный полимодалный рецептор, воспринимающий различные стимулы, в том числе болевые, и играет непосредственную роль в формировании феномена ВГ [34].

Нарушение дуоденальной чувствительности к соляной кислоте

Как известно, место соляной кислоты в патогенезе ФД оценивается неоднозначно. С одной стороны, у преобладающего большинства таких больных секреция соляной кислоты в желудке находится в пределах нормы, с другой, антисекреторная терапия эффективна у ряда пациентов, преимущественно с СЭБ, что может указывать на роль этого фактора в генезе ФД [1, 10, 38]. В ставшем классическим исследовании S. Klatt и соавт. достоверных различий непосредственно в уровне чувствительности слизистой оболочки желудка к соляной кислоте у больных ФД с наличием болевого синдрома в эпигастрии по сравнению с группой контроля не обнаружено [38]. В недавнем исследовании T. Oshima и соавт. было установлено, что при инфузии кислоты непосредственно в полость желудка такие симптомы, как вздутие живота, тошнота и чувство переполнения возникали быстрее и чаще у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля [39]. Однако, как показывают недавние исследования, патогенетическая роль соляной кислоты может проявляться за счет ее недостаточного клиренса в ДПК и как следствие более длительной экспозиции и контакта со слизистой [8].

Действительно, несмотря на то, что при ФД обычно отмечается нормальный уровень секреции соляной кислоты в желудке, рядом авторов продемонстрирована повышенная экспозиция кислоты в ДПК (в дневное время и после еды) у этой категории больных [40–42].

В некоторых исследованиях показано, что перфузии соляной кислоты в ДПК приводили к возникновению тошноты у пациентов с ФД, но не у здоровых лиц [43, 44]. В другой работе была выявлена гиперчувствительность ДПК к соляной кислоте при ФД. Так, ацидификация ДПК в достоверно существенно большей мере вызывала появление диспептических симптомов у этой категории пациентов в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$) [45].

Особо следует подчеркнуть, что исследования на здоровых добровольцах обозначили роль

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе генерации симптомов при ФД

Механизм	Распространенность у пациентов с ФД, %	Преимущественная связь с симптоматикой
Замедление эвакуаторной функции желудка	20–50	Симптомы ПДС
Нарушение релаксационной аккомодации желудка	40	Чувство раннего насыщения
Висцеральная гиперчувствительность к растяжению желудка	34–66	Боль в эпигастрии
Нарушение дуоденальной чувствительности к соляной кислоте	Нет данных	Симптомы ПДС
Нарушение дуоденальной чувствительности к липидам	Нет данных	Симптомы ПДС, боль в эпигастрии

ацидификации ДПК в регуляции моторной функции желудка, осуществляемой через сенсомоторные дуоденогастральные рефлекторные пути [46–48]. В частности, опорожнение желудка ингибируется пропорционально концентрации кислоты (выраженности ацидификации) в ДПК [46]. Предполагается, что длительная экспозиция соляной кислоты в ДПК напрямую не способствует генерации симптомов ФД, однако приводит к усилению других механизмов (замедлению эвакуаторной функции, нарушению релаксационной аккомодации желудка, висцеральной гиперчувствительности к его растяжению) и таким образом вносит свой вклад в возникновение симптоматики заболевания [8, 41]. Тем не менее, можно констатировать, что необходимы дальнейшие более детальные исследования в этом направлении.

Нарушение дуоденальной чувствительности к липидам

Как правило, при расспросе пациенты отмечают, что симптомы ФД обострялись или возникали после приема пищи, богатой жирами [49]. Помимо этого, сегодня известно, что инфузии липидов в ДПК увеличивают чувствительность к растяжению желудка [50, 51]. Так, у большинства больных с ФД в ответ на инфузии липидов наблюдаются тошнота и вздутие живота, в то время как в контрольной группе указанных симптомов не отмечается [51].

Такой эффект липидов обуславливается процессом их переваривания с активацией выработки *холецистокинина* (ХЦК) [52]. У пациентов с ФД внутривенное введение ХЦК вызывает такие симптомы, как боли в эпигастрии, вздутие живота, чувство переполнения, тошноту, а иногда и рвоту [53]. При этом прием антагонистов холецистокининовых ССК-А рецепторов на фоне инфузии липидов приводит к возникновению менее выраженной симптоматики [54]. Вместе с тем до сих пор неизвестно, насколько внутривенное введение ХЦК воспроизводимо с действием эндогенного гормона. Тем не менее, в целом эти результаты демонстрируют, что эндогенный ХЦК, через активацию ССК-А рецепторов, участвует в формиро-

вании диспептических симптомов на фоне инфузии липидов [55]. С учетом того, что во время инфузии липидов уровни ХЦК плазмы как у пациентов с ФД, так и у здоровых людей сопоставимы, механизм формирования симптомов обусловлен именно повышенной чувствительностью к ХЦК, а не истинной гиперсекрецией этого гормона [51].

Терапевтические подходы

Безусловно, принимая во внимание столь значимую роль нарушений моторной активности желудка, приоритетной группой препаратов для лечения ФД являются прокинетики. Частота ответа на терапию при их использовании составляет 42%, что выше по сравнению с другими распространенными методами лечения ФД (эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* 38%, антисекреторный эффект 34%) [56]. Эффективность прокинетиков заметно выше при ПДС, при СЭБ она ниже [57].

В случае СЭБ приоритет должен отдаваться *ингибиторам протонной помпы* (ИПП) или сочетанию их с прокинетиками [9, 57, 58]. Отметим, что среди ИПП зарегистрированное показание для лечения симптомов диспепсии имеют только омепразол и лансопразол [57–59]. В схемах эрадикационной терапии могут быть использованы любые ИПП, однако предпочтение следует отдавать препаратам «второго поколения» — рабепразолу и эзомепразолу, эффективность которых для эрадикации *H. pylori* оказывается выше [60].

Среди средств с прокинетическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприда гидрохлорид) [6, 57]. Эффективность данной группы препаратов у больных с ФД подтверждена в ряде работ. В частности, в мета-анализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетиков в лечении ФД составила 57%, что значительно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [61].

В настоящее время с учетом субоптимального профиля безопасности метоклопрамида (экстрапирамидальные эффекты, акатизия, фокальная дистония и пр.) его применение в клинической практике ограничено. У домперидона за счет низкой пенетрации гематоэнцефалического барьера уровень побочных эффектов со стороны ЦНС в сравнении с метоклопрамидом минимальный [62]. Однако способность домперидона действовать на аденогипофиз, лишенный гематоэнцефалического барьера, приводит к повышению содержания пролактина в сыворотке крови и возникновению соответствующих побочных эффектов — гиперпролактинемии, галактореи, гинекомастии, нарушениям менструального цикла. Кроме этого, домперидон имеет электрофизиологические свойства, аналогичные III классу антиаритмических средств, а следовательно, может продлевать интервал $Q-T$ и тем самым предрасполагать к желудочковой аритмии [63]. В наиболее крупном популяционном исследовании дизайна случай—контроль был продемонстрирован высокий риск внезапной сердечной смерти у лиц, принимающих домперидон ($ОШ=3,72$; 95% ДИ 1,72–8,08) [64].

В связи с этими сообщениями комиссия по фармаконадзору Европейского медицинского агентства (аналога FDA в Европе) рекомендовала применять домперидон не более 1 недели, а также ограничить показания к его назначению: домперидонсодержащие препараты могут быть использованы только при наличии симптомов тошноты и рвоты, но не должны применяться для лечения симптомов изжоги (т. е. ГЭРБ). Также было рекомендовано снизить максимально допустимые суточные дозы до 30 мг/сут. Данные рекомендации должны быть в ближайшее время введены в инструкции по применению домперидонсодержащих средств.

Итоприда гидрохлорид (Ганатон®; «Abbott GmbH & Co. KG», Германия) — современный прокинетик с двойным комбинированным механизмом действия, представляет собой антагонист дофаминовых D_2 -рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль препарата дает возможность активизации высвобождения ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации [65]. Итоприда гидрохлорид обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала $Q-T$ и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P-450, в том числе с ИПП, часто применяемыми при ФД. Препарат оказывает также

противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет опорожнение. Безусловно, его использование при ФД из-за минимального спектра побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз предпочтительнее при коротких и длительных (не менее месяца) курсах лечения [66]. Вышеперечисленные характеристики итоприда гидрохлорида делают его препаратом выбора для лечения ФД, что подтверждено многочисленными мультицентровыми исследованиями эффективности данного препарата у больных с ФД [67, 68]. В работе В.Т. Ивашкина и соавт. применение итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед привело к полному нивелированию клинической симптоматики заболевания у 46,6% пациентов и значительному уменьшению их выраженности у 47,3% больных [69]. Недавний мета-анализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда гидрохлорида, особенно у больных с преобладанием ПДС, при низком риске развития побочных явлений [70]. Согласно современным рекомендациям *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА), пациентам с ФД, особенно с ПДС, показан прием итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки продолжительностью 4 недели (в среднем) [71, 72].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что ФД является одной из наиболее распространенных патологий ЖКТ и отличается крайним разнообразием симптомов, предъявляемых пациентами. Патогенез ФД базируется на большом количестве гетерогенных механизмов, затрагивающих моторную и сенситивную функции желудка и ДПК (см. таблицу). Дальнейшее изучение патофизиологических процессов, вовлеченных в формирование ФД, в перспективе позволит выработать концепции новых лекарственных препаратов и новых подходов к лечению данной группы пациентов.

Авторы выражают благодарность компании «Эбботт Лэбораториз» за помощь, оказанную при размещении статьи в журнале. Сотрудники медицинского отдела компании имели возможность ознакомиться с предлагаемым текстом и сделать свои комментарии, однако все решения по окончательному варианту статьи были приняты исключительно авторами.

Список литературы

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. Мед вест МВД 2013; 4:38-45.
1. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Subbotina Yu.S., Yashina A.V. Functional dyspepsia: the current state of the problem. Med vest MVD 2013; 4:38-45.
2. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:643-54.
3. Aro P., Talley N.J., Agr us L., Johansson S.E., Bolling-Sternevald E., Storskrubb T., Ronkainen J. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33(11):1215-24.
4. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006; 130:1377-90.
5. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
6. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Stomach diseases. M.: GEOTAR-Media, 2015.
7. Vanheel H., Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. Dig Dis 2014; 32(3):230-4.
8. Vanheel H., Farr  R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(3):142-9.
9. Tack J. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / Eds. M.Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. – 10th ed. 2015.
10. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J., Kondo T., Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 (Suppl. 3):53-60.
11. Kindt S., Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. Gut 2006; 55(12):1685-91.
12. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. Gastroenterology 2003; 124(5):1220-9.
13. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A., Najam-Uddin, Yousaf M. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. Nucl Med Commun 2007; 28:852-8.
14. Maes B.D., Ghos Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1997; 42(6):1158-62.
15. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C., Numans M.E., Smout A.J., Hoes A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. Dig Dis Sci 1998; 43(9):2028-33.
16. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A., Barbara G., Morselli-Labate A.M., Monetti N., Marengo M., Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology 1996; 110(4):1036-42.
17. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2003; 98(4):783-8.
18. Perri F., Clemente R., Festa V., Annese V., Quita-damo M., Rutgeerts P., Andriulli A. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol 1998; 93(11):2082-8.
19. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Gastroenterology 2006; 130:296-303.
20. Talley N.J., Verlinden M., Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? Am J Gastroenterol 2001; 96(5):1422-8.
21. Delgado-Aros S., Camilleri M., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., Burton D.D. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. Gastroenterology 2004; 127(6):1685-94.
22. Kusano M., Zai H., Shimoyama Y., Hosaka H., Kuribayashi S., Kawamura O., Mori M. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 (Suppl. 3):75-8.
23. Piessevaux H., Tack J., Walrand S., Pauwels S., Geubel A. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. Neurogastroenterol Motil 2003; 15:447-55.
24. Gilja O.H., Hausken T., Wilhelmsen I., Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. Dig Dis Sci 1996; 41(4):689-96.
25. Troncon L.E., Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B., Iazigi N., Gallo L.Jr., Foss M.C. Abnormal intra-gastric distribution of a liquid nutrient meal in patients with diabetes mellitus. Dig Dis Sci. 1998; 43(7):1421-9.
26. Tack J., Piessevaux H., Coulie B., Caenepeel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology 1998; 115(6):1346-52.
27. Kim D.Y., Delgado-Aros S., Camilleri M., Samsom M., Murray J.A., O'Connor M.K., Brinkmann B.H., Stephens D.A., Lighvani S.S., Burton D.D. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001; 96(11):3099-105.
28. Boeckstaens G.E., Hirsch D.P., Kuiken S.D., Heisterkamp S.H., Tytgat G.N. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2002; 97(1):40-8.
29. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. World J. Gastroenterol 2006; 12:2672-6.
30. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P., Demyttenaere K., Janssens J., Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? Gut 2005; 54:914-9.
31. Tack J., Caenepeel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 2001; 121(3):526-35.
32. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. Gut 1998; 42(6):814-22.
33. Rhee P.L., Kim Y.H., Son H.J., Kim J.J., Koh K.C., Paik S.W., Rhee J.C., Choi K.W. Evaluation of individual symptoms cannot predict presence of gastric hypersensitivity in functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2000; 45(8):1680-4.
34. Sarnelli G., D'Alessandro A., Pesce M., Palumbo I., Cuomo R. Genetic contribution to motility disorders of the upper gastrointestinal tract. World J Gastrointest Pathophysiol 2013; 4(4):65-73.
35. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castillo E.J., Locke G.R.3rd, Geno D.M., Stephens D.A., Zinsmeister A.R., Urrutia R. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. Am J Gastroenterol 2006; 101(3):581-92.
36. Van Lelyveld N., Linde J.T., Schipper M., Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil 2008; 20(7):767-73.
37. Tahara T., Shibata T., Nakamura M., Yamashita H., Yoshioka D., Hirata I., Arisawa T. Homozygous TRPV1315C influences the susceptibility to functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol 2010; 44(1):1-7.
38. Klatt S., Pieramico O., Guethner C., Glasbrenner B., Beckh K., Adler G. Gastric hypersensitivity in non-ulcer dyspepsia: an inconsistent finding. Dig Dis Sci 1997; 2(4):720-3.
39. Oshima T., Okugawa T., Tomita T., Sakurai J., Toyoshima F., Watari J., Yamaguchi K., Fujimoto K., Adachi K., Kinoshita Y., Kusunoki H., Haruma K., Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(1):175-82.

40. Collen M.J., Loebenberg M.J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34(2):246-50.
41. Lee K.J., Demarchi B., Demedts I., Sifrim D., Raeymaekers P., Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9):1765-73.
42. Bratten J., Jones M.P. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(6):527-33.
43. Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20.
44. Schwartz M.P., Samson M., Smout A.J. Chemospecific alterations in duodenal perception and motor response in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9):2596-602.
45. Ishii M., Kusunoki H., Manabe N., Kamada T., Sato M., Imamura H., Shiotani A., Hata J., Haruma K. Evaluation of duodenal hypersensitivity induced by duodenal acidification using transnasal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(5):913-8.
46. Hunt J.N., Knox M.T. The slowing of gastric emptying by four strong acids and three weak acids. *J Physiol* 1972; 222(1):187-208.
47. Woodtli W., Owyang C. Duodenal pH governs interdigestive motility in humans. *Am J Physiol* 1995; 268(1 Pt 1):146-52.
48. Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(2):278-84.
49. Mullan A., Kavanagh P., O'Mahony P., Joy T., Gleeson F., Gibney M.J. Food and nutrient intakes and eating patterns in functional and organic dyspepsia. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48(2):97-105.
50. Barbera R., Feinle C., Read N.W. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(11):1051-7.
51. Björnsson E., Sjöberg J., Ringström G., Norström M., Simrén M., Abrahamsson H. Effects of duodenal lipids on gastric sensitivity and relaxation in patients with ulcer-like and dysmotility-like dyspepsia. *Digestion* 2003; 67(4):209-17.
52. Feinle C., D'Amato M., Read N.W. Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor responses to gastric distension and duodenal lipid. *Gastroenterology* 1996; 110(5):1379-85.
53. Chua A.S., Dinan T.G., Rovati L.C., Keeling P.W. Cholecystokinin hyperresponsiveness in dysmotility-type nonulcer dyspepsia. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713:298-9.
54. Chua A.S., Bekkering M., Rovati L.C., Keeling P.W. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist lorglumide in nonulcer dyspepsia. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713:451-3.
55. Van Boxtel O.S., ter Linde J.J., Oors J., Otto B., Weusten B.L., Feinle-Bisset C., Smout A.J., Siersema P.D. Functional dyspepsia patients have lower mucosal cholecystokinin concentrations in response to duodenal lipid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(2):205-12.
56. Chen S.L. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14; 623-5.
57. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Мед совет* 2012; 9:13-20.
57. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentiated treatment of functional dyspepsia syndrome. *Med sovet* 2012; 9:13-20.
58. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром функциональной диспепсии: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Фарматека* 2014; 2:80-6.
58. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. The syndrome of functional dyspepsia: Current approaches to diagnosis and treatment. *Farmateka* 2014; 2:80-6.
59. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология* 2014; 1:27-32.
59. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Functional dyspepsia: modern treatment algorithm and the realities of the Russian practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology* 2014; 1:27-32.
60. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:414-25.
61. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD001960.
62. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед совет* 2012; 2:56-60.
62. Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Domperidone in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Med sovet* 2012; 2:56-60.
63. Drolet B., Rousseau G., Daleau P., Cardinal R., Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102:1883-5.
64. Van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G., Verhamme K., Sturkenboom M.C. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010; 33(11):1003-14.
65. Iwanaga Y., Kimura T., Miyashita N., Morikawa K., Nagata O., Itoh Z., Kondo Y. Characterization of acetylcholinesterase-inhibition by itopride. *Jpn J Pharmacol* 1994; 66:317-22.
66. Talley N.J., Tack J., Ptak T., Gupta R., Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57:740-746.
67. Li Y.H., Gong P. L., Hou X.H., Chen J., Liu N.Z., Tian D.A., Tang F.A., Feng C.W., Yang Y.X., Li H.B. Itopride in treatment of 104 patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind controlled clinical trial. *Zhongguo Xinyao Yu Linchuang Zazhi* 2005;7:524-8.
68. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354:832-40.
69. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека* 2009; 13:50-4.
69. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. The effectiveness of Ganaton (itopride hydrochloride) in the treatment of patients with functional dyspepsia. *Farmateka*. 2009; 13:50-4.
70. 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.
71. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей. М.: РГА, 2011.
71. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V. Diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Guidelines for doctors. М.: RGA, 2011.
72. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 22(3):80-92.
72. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(3):80-92.

Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF- α и IL-4 в развитии механической желтухи

А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, А.А. Никифоров,
О.В. Зайцев, О.Д. Песков

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова» Минздрава РФ, кафедра госпитальной хирургии,
г. Рязань, Российская Федерация

Genetic polymorphism of xenobiotic biotransformation genes, TNF- α and IL-4 in obstructive jaundice

A.A. Natalsky, S.V. Tarasenko, A.A. Nikiforov, O.V. Zaytsev, O.D. Peskov

Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Chair of hospital course of surgery, Ryazan, Russian Federation

Цель исследования. Изучение полиморфизма генов CYP2E1-1293 G/C (c1/c2), CYP 3A4 1A/1B, NAT2 Leu161Leu (481 c/t), GSTP1 Ile105Val, IL4 C-589T, TNF- α G-308A у больных с синдромом механической желтухи и неосложненной желчнокаменной болезнью.

Материал и методы. В исследование включены 54 пациента, которые разделены на три группы сравнения: с механической желтухой доброкачественной этиологии, с холестазом злокачественного генеза и неосложненной желчнокаменной болезнью. Анализировали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови с применением реагента «ДНК-экспресс-кровь» при помощи системы «SNP-экспресс-RV» ООО НТП «Литех» (г. Москва).

Результаты. Носительство аллеля С гена CYP2E1 является фактором риска развития заболеваний

Aim of investigation. To study polymorphism of CYP2E1-1293 G/C (c1/c2), CYP 3A4 1A/1B, NAT2 Leu161Leu (481 c/t), GSTP1 Ile105Val, IL4 C-589T, TNF- α G-308A genes at syndrome of obstructive jaundice and uncomplicated gallstone disease.

Material and methods. Overall 54 patients were divided into three comparison groups: those with obstructive jaundice of benign etiology, with cholestasis due to malignancy and uncomplicated gallstone disease. Genomic DNA of patients obtained from blood leukocytes analysed with application of «DNK-ekspress-krov» reagent utilizing «SNP-ekspress-RV» device of LLC Research and production company «Litekh» (Moscow).

Results. Carriage of C allele of CYP2E1 gene is a risk factor of development of biliary diseases. The interrelation of A allele of TNF- α gene G-308A (OR=2,68, 95% CI 1,23-5,84) with high risk of obstructive jaundice due to choledocholithiasis was revealed. At the same

Натальский Александр Анатольевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: lorey1983@mail.ru; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Natalsky Aleksandr A — MD, assistant-professor, Chair of hospital course of surgery, Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: lorey1983@mail.ru; 390026, Ryazan, Vysokovoltynaya street, 9.

Тарасенко Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Никифоров Александр Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Зайцев Олег Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Песков Олег Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Рязанский ГМУ им. И.П. Павлова». Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

желчевыводящих путей. Выявлена взаимосвязь аллеля А гена $TNF-\alpha$ G-308A (OR=2,68, 95% CI 1,23–5,84) с повышенным риском развития механической желтухи вследствие холедохолитиаза. В то же время носительство Т-аллеля генов NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T снижает риск развития механической желтухи доброкачественной этиологии.

Заключение. Повышенный риск развития заболеваний желчевыводящих путей обеспечивает аллель С гена CYP2E1-1293 G/C. У носителей аллеля А гена $TNF-\alpha$ G-308A чаще возникает синдром механической желтухи на фоне желчнокаменной болезни, в то время как аллели Т генов NAT2 Leu161Leu и IL4 C-589T являются протективными факторами подпеченочного холестаза.

Ключевые слова: полиморфизм генов, интерлейкины, механическая желтуха.

time carriage of T-allele of NAT2 Leu161Leu and IL4 C-589T genes reduces risk of obstructive jaundice of benign etiology.

Conclusion. The high risk of biliary diseases is associated to allele C of CYP2E1-1293 G/C gene. Carriers of A allele of $TNF-\alpha$ gene G-308A have higher risk of obstructive jaundice on a background of gallstone disease, while T alleles of NAT2 Leu161Leu and IL4 C-589T genes have protective action for posthepatic cholestasis.

Key words: polymorphism of genes, interleukins, obstructive jaundice.

В Российской Федерации, как и во многих странах мира, за последние десятилетия отмечается неуклонный высокий рост и «омоложение» заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Безусловно, любой морфогенетический патологический процесс является результатом действия многих генов так называемой генной сети, в которой онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль, а другим генам, в том числе генам биотрансформации ксенобиотиков, — роль модификаторов функций главных генов [3, 5, 15]. Генетически запрограммированная система биотрансформации, деградации и выведения ксенобиотиков делает каждого человека уникальным в отношении его адаптационных способностей, т. е. устойчивости или чувствительности к повреждающим внешним факторам.

Биотрансформация ксенобиотиков является трехступенчатым процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение из организма, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты системы детоксикации. Десинхронизация их активности может быть причиной оксидативного стресса, токсичности или мутагенности. Активация обеспечивается суперсемейством цитохромов Р-450, а также многочисленным семейством нецитохромных окислителей, таких как эстеразы, амидазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы. Ферменты активации преимущественно сосредоточены в кишечнике, печени, легких и бронхах — главных путях поступления ксенобиотиков в организм [7]. Все ферменты системы детоксикации отличаются высоким полиморфизмом и существуют в большом количестве изоформ с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью.

Также значительную роль в развитии и течении заболеваний желчевыводящих путей играют цитокины (интерлейкины — IL), фактор некроза опухоли α ($TNF-\alpha$). Так, IL-4 ограничивает син-

тез макрофагами провоспалительных IL-1 β , -6, -8, -12, $TNF-\alpha$, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Известна способность IL-4 генерировать активность лимфокин-активированных киллеров и усиливать противоопухолевую активность макрофагов.

Поражение внепеченочных желчных протоков, вызывающее блок оттока желчи в кишечник, желчную гипертензию и холемию, приводит к эндотоксикации, в основе которой лежат глубокие нарушения детоксикационной и синтетической функций печени [11]. В экспериментах доказано, что в течение 2 нед после внепеченочной обструкции развивается выраженный холестатический гепатит [8], а через 2 мес — цирроз печени. Большая роль в развитии фиброза отводится различным цитокинам, которые регулируют синтез многих ферментов и определяют течение воспалительного процесса. Известно, например, что синтез коллагеназы активируется интерлейкинами 1, 6, 10, β - и γ -интерфероном, $TNF-\alpha$, а тормозится интерлейкинами 4, 11, 13 [1, 2, 14].

Таким образом, представляет большой научный интерес комплексное исследование полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков и про- и противовоспалительных интерлейкинов при синдроме механической желтухи.

Целью исследования было изучение полиморфизма генов алкогольного цитохрома CYP2E1-1293 G/C (c1/c2), цитохрома Р-450 CYP 3A41A/1B, 1N-ацетил-трансферазы-2 NAT2 Leu161Leu (481c/t), π -глутатион S-трансферазы-1 GSTP1 Ile105Val, интерлейкина-4 IL4 C-589T, $TNF-\alpha$ G-308A у больных с синдромом механической желтухи и неосложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Материал и методы исследования

В исследование включили 54 больных, находившихся на стационарном лечении в Центре

хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей г. Рязани. Все пациенты были распределены на три группы сравнения. Первую группу составили 20 больных (14 женщин и 6 мужчин) в возрасте $65,1 \pm 0,84$ года с синдромом механической желтухи доброкачественной этиологии. Всем лицам данной группы был поставлен диагноз ЖКБ. Кроме ЖКБ, у 2 (10%) пациентов диагностировано обострение хронического холецистита, у 6 (30%) — обострение хронического холецистита и холедохолитиаз, у 6 (30%) — обострение хронического холецистита и стриктура большого дуоденального сосочка, у 4 (20%) — холедохолитиаз, у 2 (10%) — билиарный панкреатит. Во вторую группу вошли 10 мужчин и 6 женщин в возрасте $62,9 \pm 0,76$ года с механической желтухой опухолевого генеза. У 7 (43,8%) пациентов имелась аденокарцинома головки поджелудочной железы с прорастанием в холедох, у 3 (18,8%) — опухоль Клатскина, у 4 (25%) — аденокарцинома холедоха, у 1 (6,2%) выявлено метастатическое поражение ворот печени, у 1 (6,2%) обнаружена аденокарцинома большого дуоденального сосочка. В третью группу включили 17 женщин и 1 мужчину в возрасте $56,1 \pm 0,79$ года с неосложненной ЖКБ.

У всех больных осуществлялся анализ геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с применением реагента «ДНК-экспресс-кровь» при помощи системы «SNP-экспресс-PB» ООО НТП «Литех» (г. Москва). С выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации — с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота.

В качестве популяционного контроля использовали выборки проведенных ранее клинических исследований (Pirmohamed M. и соавт. [16], Щепотина Е.Г. [13], Кожекбаева Ж.М. и соавт. [6], Скворцова В.И. и соавт. [12], Петросян Э.К. и соавт. [10], Макарычева и соавт. [9]).

При сравнении встречаемости исследуемых аллелей использовали критерии Фишера (F-критерий), χ^2 и Бартлетта. Для оценки ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития патологии желчевыводящих путей рассчитывали *отношение шансов* OR (Odds Ratio): $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b — частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. OR определены с 95% и 99% *доверительным интервалом* (CI).

OR, равное 1, рассматривали как отсутствие ассоциации, $OR > 1$ — как положительную ассоциацию («повышенный риск развития патологии»), $OR < 1$ — как отрицательную ассоциацию аллеля

или генотипа с заболеванием («пониженный риск развития патологии»).

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение генотипов в исследуемых трех группах оказалось следующим: генотип GG гена CYP2E1 в первой группе определен у 7 (35%) больных, во второй — у 5 (31, 25%), в третьей — у 5 (27,78%). Гетерозиготный вариант GC выявлен у 12 (60%), 11 (68,75%) и 12 (66,67%) соответственно. Патологический гомозиготный генотип встретился только у одного пациента в первой и третьей группе и составил 5 и 5,56% соответственно.

Гомозиготный вариант 1A1A гена CYP 3A4 был обнаружен у большинства больных — у 18 (90%) в первой группе, у 15 (93,75%) — во второй и у 17 (94,44%) — в третьей. Гетерозиготный вариант 1A1B выделен в 2 (10%) случаях в первой группе и по одному — во второй и третьей группах, что составило 6,25 и 5,56% соответственно. Патологических гомозигот 1B1B не выявлено ни в одной из трех групп.

При изучении полиморфизма гена NAT2 обнаружено присутствие гомозигот CC в первой группе у 13 (65%) пациентов, во второй — у 10 (62,5%) и в третьей — у 7 (38,9%). Гетерозиготный вариант CT встречался в 7 (35%), 6 (37,5%) и 10 (55,56%) случаях соответственно. Патологическая гомозигота TT определена только у одного (5,56%) больного в третьей группе.

Заслуживает внимания распределение генотипов, полученное при исследовании полиморфизма гена GSTP1. Гомозиготы IleIle определены в первой группе у 8 (40%) пациентов, во второй — у 10 (62,5%) и в третьей — у 9 (50%). Гетерозиготный вариант получен у 10 (50%), 4 (25%) и 9 (50%) больных соответственно. Количество патологических гомозигот ValVal было максимальным: 2 результата (10%) в первой группе и 2 (12,5%) — во второй. Распределение аллелей изучаемых группах приведено в табл. 1–3.

Гомозиготный вариант TT гена IL4 встречался у большинства больных: в первой группе — у 15 (75%), во второй — у 9 (56,25%) и в третьей — у 11 (61,11%). Гетерозиготы CT выявлены соответственно у 5 (25%), 7 (43,75%) и 6 (33,35%) пациентов. Патологическая гомозигота TT обнаружена только 1 раз в третьей группе (5,56%).

Полиморфизм гена TNF- α также был представлен главным образом гомозиготами GG, которые в первой группе были выявлены у 11 (55%) больных, во второй — у 12 (75%) и третьей — у 11 (61,11%). Гетерозиготный вариант GA встречался соответственно в следующих пропорциях: 8 (40%), 4 (25%) и 7 (38,89%). Патологическая гомозигота AA выявлена только у одного обследуемого первой группы (5%).

Таблица 1

Распределение аллелей у больных с доброкачественной желтухой

Аллель	Группа 1, абс. число/%	Контроль	F-критерий; p	Критерий χ^2 ; p	OR; p
Полиморфизм <i>CYP2E1-1293 G/C</i>					
C	14/35	5/2,4	5,48; <0,01	48,30; <0,01	OR=21; 6,99–63,0999% CI
G	26/65	195/97,6	–	–	–
Полиморфизм <i>CYP 3A41A/1B</i>					
1B	2/5	32/3,1	0,61; >0,05	0,47; >0,05	OR=1,66; 0,38–7,1795% CI
1A	38/95	1008/96,9	–	–	–
Полиморфизм <i>NAT2 Leu161Leu (481 c/t)</i>					
T	7/17,5	71/36	2,48; <0,01	5,09; <0,05	OR=0,38; 0,16–0,995% CI
C	33/82,5	127/64	–	–	–
Полиморфизм <i>GSTP1 Ile105Val</i>					
Val	14/35	64/30,5	0,56; >0,05	0,32; >0,05	OR=1,23; 0,6–2,5195% CI
Ile	26/65	146/69,5	–	–	–
Полиморфизм <i>IL4 C-589T</i>					
T	5/12,5	36/26	1,90; <0,05	3,09; >0,05	OR=0,41; 0,15–1,1395% CI
C	35/87,5	104/74	–	–	–
Полиморфизм <i>TNF-α G-308A</i>					
A	10/25	46/11	2,23; <0,05	6,58; <0,05	OR=2,68; 1,23–5,8495% CI
G	30/75	370/89	–	–	–

Таблица 2

Распределение аллелей у больных с злокачественной желтухой

Аллель	Группа 2, абс. число/%	Контроль	F-критерий; p	Критерий χ^2 ; p	OR; p
Полиморфизм <i>CYP2E1-1293 G/C</i>					
C	11/34,38	5/2,4	4,91; <0,01	43,65; <0,01	OR=20,43; 6,47–64,45 99% CI
G	21/65,62	195/97,6	–	–	–
Полиморфизм <i>CYP 3A41A/1B</i>					
1B	1/3,13	32/3,1	0,05; >0,05	0; >0,05	OR=1,01; 0,13–7,61 95% CI
1A	31/96,87	1008/96,9	–	–	–
Полиморфизм <i>NAT2 Leu161Leu (481 c/t)</i>					
T	6/18,75	71/36	2,04; <0,05	3,62; >0,05	OR=0,41; 0,16–1,05 95% CI
C	26/91,25	127/64	–	–	–
Полиморфизм <i>GSTP1 Ile105Val</i>					
Val	8/25	64/30,5	0,64; >0,05	0,40; >0,05	OR=0,76; 0,32–1,78 95% CI
Ile	24/75	146/69,5	–	–	–
Полиморфизм <i>IL4 C-589T</i>					
T	7/21,88	36/26	0,46; >0,05	0,20; >0,05	OR=0,81; 0,32–2,03 95% CI
C	25/78,12	104/74	–	–	–
Полиморфизм <i>TNF-α G-308A</i>					
A	4/12,5	46/11	0,24; >0,05	0,06; >0,05	OR=1,15; 0,39–3,42 95% CI
G	28/87,5	370/89	–	–	–

У всех пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей получены частоты аллеля С полиморфного гена *CYP2E1-1293 G/C*, значительно

превышающие контроль: у больных с доброкачественной желтухой частота мутантного аллеля составила 14 (35%), OR=21, 99% CI 6,99–63,09;

Таблица 3

Распределение аллелей у больных желчнокаменной болезнью

Аллель	Группа 3, абс. число/%	Контроль	F-критерий; p	Критерий χ^2 ; p	OR; p
Полиморфизм <i>CYP2E1-1293 G/C</i>					
C	14/38,9	5/2,4	5,68; <0,01	54,57; <0,01	OR=24,82; 8,16–75,47 99% CI
G	22/61,1	195/97,6	—	—	—
Полиморфизм <i>CYP 3A41A/1B</i>					
1B	1/2,78	32/3,1	0,10; >0,05	0,01; >0,05	OR=0,9; 0,12–6,78 CI 95% CI
1A	35/97,22	1008/96,9	—	—	—
Полиморфизм <i>NAT2 Leu161Leu (481 c/t)</i>					
T	12/33,33	71/36	0,29; >0,05	0,08; >0,05	OR=0,89; 0,42–1,9 CI 95% CI
C	24/66,67	127/64	—	—	—
Полиморфизм <i>GSTP1 Ile105Val</i>					
Val	9/25	64/30,5	0,68; >0,05	0,05; >0,05	OR=1,09; 0,49–2,45 CI 95% CI
Ile	27/75	146/69,5	—	—	—
Полиморфизм <i>IL4 C-589T</i>					
T	8/22,22	36/26	0,44; >0,05	0,19; >0,05	OR=0,83; 0,34–1,97 CI 95% CI
C	28/77,78	104/74	—	—	—
Полиморфизм <i>TNF-α G-308A</i>					
A	7/19,44	46/11	0,44; >0,05	2,25; >0,05	OR=1,94; 0,8–4,68 95% CI
G	29/80,56	370/89	—	—	—

в группе больных с механической желтухой опухолевой этиологии — 11/34,8, OR=20,43, 99% CI 6,47–64,45 и у больных ЖКБ — 14/38,9, в контроле — 5/2,4, OR=24,82, 99% CI 8,16–75,47.

Значения отношения шансов в исследуемых группах превышают единицу более чем в 20 раз. Это свидетельствует о том, что носительство аллеля С является фактором риска развития заболеваний желчевыводящих путей.

Также выявлена взаимосвязь аллеля А гена *TNF-α G-308A* (OR=2,68, 95% CI 1,23–5,84) с повышенным риском развития механической желтухи вследствие холедохолитиаза, что согласуется с современными литературными источниками. Так, по данным С.С. Демина [4], молекулярно-генетическими маркерами повышенного риска развития хронического калькулезного холецистита являются –308A *TNF-α* (OR=1,85, p=0,001) и –308 AA *TNF-α* (OR=4,89, p=0,048), а протективным фактором –308GG *TNF-α* (OR=0,56, p=0,018). Больные хроническим калькулезным холециститом с высокопродуктивными аллелями –308A *TNF-α* и +250G *Lta* имеют большую толщину стенки желчного пузыря, увеличенный диаметр желчных камней и меньший объем желчного пузыря. Генетические маркеры –308 AA, –308 GA *TNF-α* и +250GG, +250 AG *Lta*, их сочетания ассоциированы с перемежающимся (p=0,002) и тяжелым (p=0,002) течением хронического калькулезного холецистита и низкой эффектив-

ностью консервативного лечения заболевания. Безусловно, установленные клинические и морфологические особенности течения калькулезного холецистита при носительстве аллеля А гена *TNF-α G-308A* способствуют развитию холедохолитиаза и нарушению оттока желчи.

В то же время выявленные различия с контрольной группой по аллелям Т гена *NAT2 Leu161Leu* (OR=0,38, 95% CI 0,16–0,9) и Т гена *IL4 C-589T* (OR=0,41, 95% CI 0,15–1,13) свидетельствуют о их отрицательной ассоциации с заболеванием, т. е. носительство Т-аллеля снижает риск развития механической желтухи доброкачественной этиологии.

Заключение

Вероятно, синдром механической желтухи, развивающийся вследствие заболеваний желчевыводящих путей имеет генетически детерминированные предпосылки, частично установить которые помогло настоящее исследование. Оно позволяет говорить, что носители аллеля С гена *CYP2E1-1293 G/C* имеют высокую предрасположенность к заболеваниям желчевыводящих путей, а носители аллеля А гена *TNF-α G-308A* — высокую вероятность осложнения течения ЖКБ обтурационной желтухой, в то время, как аллели Т генов *NAT2 Leu161Leu* и *IL4 C-589T* являются протективными факторами в развитии подпеченочного холестаза.

Список литературы

1. Гончарова И.А. Влияние промоторного полиморфизма гена TNF α (G308A) на уровень фактора некроза опухолей альфа в сыворотке крови при хронических заболеваниях легких и печени // Генетика человека и патология: сб. науч. тр. ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Томск, 2008. С. 67-8.
1. *Goncharova I.A.* Effect of TNF α (G308A) gene promotor polymorphism on tumors necrosis factor alpha blood level at chronic pulmonary and liver diseases // Human genetics and pathology: abstracts of Research Institute of Medical Genetics, Siberian branch, Russian Academy of Medical Science. Tomsk, 2008. P. 67-8.
2. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Пузырёв В.П. Анализ связи полиморфизма Ile50Val гена рецептора интерлейкина-4 (IL4RA) с хроническим вирусным гепатитом. Мол биол 2005; 39(3):379-84.
2. *Goncharova I.A., Freydin M.B., Dunayeva L.Ye., Beloborodova Ye.V., Beloborodova E.I., Puzyryov V.P.* Association study of the Ile50Val polymorphism of interleukin-4 receptor gene (IL4RA) with chronic viral hepatitis. Mol biol 2005; 39 (3): 379-84.
3. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н. Генетика и канцерогенез. СПб: СПбГПМА, 2007. 24 с.
3. *Gorbunova V.N., Imyanitov Ye.N.* Genetics and carcinogenesis. Peterburg State University. St. Petersburg, 2007. 24 p.
4. Демин С.С. Клиническое значение генетических полиморфизмов факторов некроза опухоли и их рецепторов при хроническом калькулезном холецистите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
4. *Demin S.S.* Clinical significance of genetic polymorphisms of tumor necrosis factors and their receptors in chronic calculous cholecystitis. PhD degree thesis. M., 2011. 23 p.
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Изд. Дом СПбМАПО, 2007. 211 с.
5. *Imyanitov Ye.N., Hanson K.P.* Molecular oncology: clinical aspects. Peterburg State University. St. Petersburg, 2007. 211 p.
6. Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеев В.С., Голденкова-Павлова И.В., Корсунская И.М. Ассоциация полиморфизма NAT2 с риском развития псориаза в московской популяции. Мол биол 2009; 43(1):62-76.
6. *Kozhekbayeva Zh.M., Gra O.A., Fadayev V.S., Goldenkova-Palova I.V., Korsunskaya I.M.* Association of NAT2 polymorphisms with susceptibility to psoriasis in the Moscow population. Mol Biol (Mosk) 2009; 43(1):62-76.
7. Кукес В.Г., Бочков Н.П. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 460 с.
7. *Kukes V.G., Bochkov N.P.* Clinical Pharmacology. M.: Geotar-Media, 2007. 460 p.
8. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987. 209 с.
8. *Loginov A.S., Block Yu.Ye.* Chronic hepatitis and liver cirrhosis. M.: Medicine, 1987. 209 p.
9. Макарычева О.Ю., Царева Е.Ю., Судомоина М.А., Кулакова О.Г., Быкова О.В., Гольцова Н.В., Кузенкова Л.М., Бойко А.Н., Фаворова О.О. Анализ сцепления и ассоциации аллелей генов противовоспалительных цитокинов IL-6, IFNG и TNF с рассеянным склерозом с помощью теста неравновесной передачи аллелей (TDT). Мол биол 2010; 44(5):824-30.
9. *Makarycheva O.Yu., Tsareva Ye. Yu., Sudomoina M.A., Kulakova O.G., Bykova O.V., Gol'tsova N.V., Kuzenkova L.M., Boiko A.N., Favorova O.O.* Linkage and association of proinflammatory cytokines genes IL-6, IFNG and TNF with multiple sclerosis. Mol Biol (Mosk) 2010; 44(5):824-30.
10. Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В. Роль генетического полиморфизма интерлейкинов 4 и 13 в развитии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей и подростков. Педиатрия 2006; 5:7-9.
10. *Petrosyan E.K., Tsygin A.N., Shestakov A.Ye., Nosikov V.V.* Role of IL4 and IL13 genes polymorphism in cases of pediatric minimal change nephrotic syndrome. Pediatrics 2006; 5:7-9.
11. Родионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. Калькулезный холецистит. М.: Медицина, 1991. 320 с.
11. *Rodionov V.V., Filimonov M.I., Moguchev V.M.* Calculous cholecystitis. M.: Medicine, 1991. 320 p.
12. Скворцова В.И., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Левицкий Г.Н. Полиморфизм генов системы детоксикации и предрасположенность к болезни двигательного нейрона в российской популяции. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2006; 106(1):4-13.
12. *Skvortsova V.I., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Levitsky G.N.* Detoxication gene polymorphism and susceptibility to sporadic motor neuron disease in Russian population. Z nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2006; 106(1):4-13.
13. Щепотина Е.Г. Влияние на активность CYP3A некоторых аллелей и их частоты встречаемости у здоровых европеоидов Западной Сибири: Материалы 9 Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей «Человек и его здоровье». СПб, 2006. С. 408-9.
13. *Schepotina E.G.* Analysis of restriction fragment length polymorphism of cytochrome P450 3A43 gene and evaluation of the incidence of CYP3A43*1B allele in europeoid residents of West Siberia. Bull Exp Biol Med 2005; 140(6):726-8.
14. Bahr M.J., Menuaway M., Boeker K.H., Musholt P.B., Manns M.P., Lichtinghagen R. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Liver Int 2003; 23(6):420-5.
15. Kinzler K.W., Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. Nature 1997; 386(6625):623-7.
16. Pirmohamed M., Kitteringham N.R., Quest L.J., Allott R.L., Green V.J., Gilmore I.T., Park B.K. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians. Pharmacogenetics 1995; 5(6):351-7.

Опыт лечения пациентов с внеорганными опухолями таза

А.М. Кузьминов, С.А. Фролов, А.С. Бородин, Ю.Ю. Чубаров, В.Ю. Королик, И.Ф. Борисов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Experience of treatment of presacral tumors

A.M. Kuzminov, S.A. Frolov, A.S. Borodkin, Yu.Yu Chubarov, V.Yu. Korolik, I.F. Borisov

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

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с внеорганными опухолями таза.

Материал и методы. Представлен опыт хирургического лечения 21 пациента с истинными внеорганными опухолями таза, оперированных в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с 2004 по 2013 г. В изученной группе было 16 (76%) женщин и 5 (24%) мужчин, средний возраст составил 46,3±15,1 года.

Результаты. Рецидив опухоли выявлен у 4 (5,6%) оперированных больных, опухоли у которых имели различное гистологическое строение.

Заключение. Накопленный опыт оперативных вмешательств при доброкачественных внеорганных опухолях таза позволяет считать хирургический метод адекватным способом лечения.

Наибольшее число рецидивов наблюдается при злокачественном характере опухоли, такие больные нуждаются в комбинированном лечении в условиях специализированного онкологического стационара.

Выбор хирургического доступа, в первую очередь, определяется локализацией новообразования.

Ключевые слова: неэпителиальные опухоли, таз.

Aim of investigation. Improvement of presacral tumors treatment results.

Material and methods. Data of surgical treatment 21 patients with true presacral tumors, operated in Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology», Ministry of healthcare of the Russian Federation with 2004 on 2013 was analyzed. Study group included 16 women (76%) and 5 men (24%) with mean age of 46,3±15,1 years.

Results. Tumor relapse was revealed in 4 (5,6%) of operated patients, tumors in these cases had various histological structure.

Conclusion. Experience of surgical interventions at benign retrorectal presacral tumors allows to consider surgical method as adequate treatment approach.

The highest relapse rate was observed at malignant tumors; such patients require the combined treatment at specialized oncologic clinic. The choice of surgical access is determined, first of all, by neoplasm localization.

Key words: nonepithelial tumors, pelvis.

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: v.korolik@mail.ru; Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2
Korolik Vyacheslav Yu — MD, research associate, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: v.korolik@mail.ru; Moscow, Salyama Adilya street, 2

Под термином «внеорганный опухоль» подразумевается опухоль забрюшинного пространства, в том числе с локализацией в полости таза, не связанная с окружающими ее органами [2–5].

В связи с этим клинико-морфологические характеристики опухолей забрюшинного пространства представлены различными формами гистогенетических тканей, имеют характерные для данной области анатомические особенности строения, обусловленные сложным процессом эмбриогенеза [5]. При этом источниками клеток опухолей могут быть все три зародышевых листка, что определяет их гистологический полиморфизм [5, 6].

В отечественной литературе используются классификации лишь врожденных опухолей таза, к которым принадлежат каудальные тератомы, эпидермоидные и эпидермальные опухоли [2, 5].

В зарубежных источниках наиболее распространенной является классификация, которая разделяет опухоли таза на врожденные, костные, нейрогенные, воспалительные и прочие с подразделением на злокачественные и доброкачественные [8, 20]. Также применяется классификация внеорганных опухолей таза, в которой выделены четыре группы новообразований: доброкачественные и злокачественные, врожденные и приобретенные. В каждой из групп опухоли таза разделяются по их гистологическому строению: фибромы, лейомиомы, шванномы, нейролемомы [15].

В настоящее время встречаются лишь отдельные описания клинических наблюдений за больными с опухолями забрюшинного пространства, в том числе локализующимися в полости таза. Так, например, на 40 000 госпитализаций хирургических больных в клинику Мэйо за 29 лет только в 120 (0,3%) случаях были диагностированы опухоли пресакрального пространства [13].

Физикальные методы исследования, как и рутинные инструментальные, недостаточно информативны и позволяют установить лишь предварительный диагноз. Для уточнения размеров, топографо-анатомических взаимоотношений новообразования с органами таза применяются высокотехнологичные методы исследований. Наиболее распространены рентгенологическая и ультразвуковая диагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) [10, 12, 14, 18].

Выбор метода лечения внеорганных опухолей таза зависит от их гистологического строения и может быть как хирургическим, так и комплексным, включающим хирургический этап, химио- и лучевую терапию [1].

Хирургический доступ определяется локализацией образования и его размерами. Наиболее распространенными доступами для удаления внеорганных опухолей таза являются абдоминальный, абдоиносакральный, парасакральный, про-

Клинические проявления внеорганных опухолей таза

Жалобы	Количество больных	Процент
Болевой синдром:		
перианальная область	5	24
нижние конечности	5	24
крестцово-копчиковая и ягодичная области	4	19
промежность	3	14
нижние отделы живота	1	5
Нарушение дефекации	5	24
Дизурия	4	19
Бессимптомное течение	4	19

межностный, трансректальный, межсфинктерный и комбинированный [7, 10, 16, 19].

В современной литературе встречаются также единичные сообщения об использовании лапароскопических методов и применении трансанальной эндомиохирургии при опухолях рассматриваемой локализации [17, 21].

Результаты хирургического лечения внеорганных опухолей таза весьма противоречивы и зависят от распространенности и гистологического строения новообразования [9].

Материал и методы исследования

В ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с 2003 по 2013 г. накоплен опыт хирургического лечения 212 пациентов с опухолевидными образованиями таза, из которых 191 (90,1%) являлись пресакральными тератомами, т. е. врожденными пороками развития, а истинные внеорганные опухоли, имевшие различное гистологическое строение, были диагностированы лишь в 21 (9,9%) наблюдении.

В представленной группе больных было 16 (76%) женщин и 5 (24%) мужчин, средний возраст составил 46,3±15,1 года.

Отсутствие характерных симптомов заболевания, разнообразие клинических проявлений, а зачастую бессимптомное течение затрудняли диагностику. У 3 (14%) пациентов внеорганные опухоли таза выявлены при различных хирургических вмешательствах — резекции сигмовидной ободочной кишки, удалении кисты яичника, вскрытии острого парапроктита, у 4 (19%) — при диспансерном обследовании, включавшем в себя ультразвуковое исследование, у 6 (28,5%) — при гинекологическом осмотре и лишь в 8 (38%) случаях диагноз установлен колопроктологом.

Основными проявлениями заболевания являлись болевой синдром, нарушение опорожнения прямой кишки, дизурия. У ряда пациентов оно протекало бессимптомно (см. таблицу).



Рис. 1. Ультразвуковая картина пресакрально расположенной нейролемоммы



Рис. 4. Парасакральный доступ

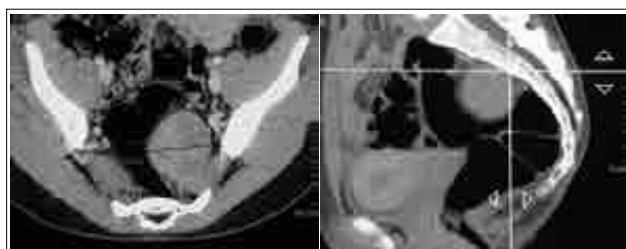


Рис. 2. КТ-снимки. Невринома, уровень S_1-S_2

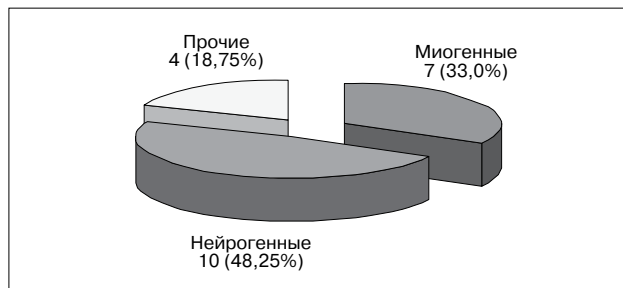


Рис. 5. Гистологический полиморфизм внеорганных опухолей таза

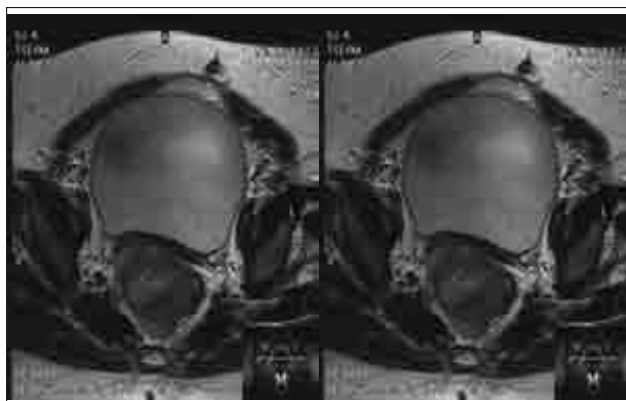


Рис. 3. МРТ-снимки. Пресакрально расположенная меланома



Рис. 6. Удаленная невринома

Обследование этой группы пациентов включало сбор анамнеза и физикальное обследование с обязательным пальцевым исследованием прямой кишки; инструментальная диагностика заключалась в проведении ректороманоскопии, прокто- или ирригоскопии, колоноскопии, ультразвуковой диагностики, КТ и МРТ.

Пальцевое исследование позволяло заподозрить наличие опухоли таза, уточнить ее размеры и расположение дистального полюса, предположить наличие связи с прямой кишкой и костными структурами таза. Ректороманоскопия давала возможность выявить деформацию прямой кишки, подтвердить внекишечное расположение новообразования.

Для уточнения диагноза внеорганной опухоли и выяснения ее анатомических взаимоотношений со структурами таза проводилось ультразвуковое исследование как конвексным датчиком со стороны промежности, так и линейным датчиком, введенным в просвет прямой кишки, — эндоректальная ультрасонография (18 пациентов/85,7%) — рис. 1. В целях дальнейшего выяснения распространенности и топографического взаимоотношения опухоли и органов таза выполнялись КТ (14 пациентов/66,7%) — рис. 2 или МРТ (13 пациентов/62,0%) — рис. 3.

Трудности дифференциальной диагностики, несмотря на проведение комплексного клини-

ко-инструментального обследования, позволили установить диагноз «внеорганный опухоль таза» до операции лишь у 5 (23,8%) из 21 пациента, у остальных 16 (76,2%) окончательный диагноз был поставлен только после патоморфологического исследования удаленного препарата.

Результаты исследования

У всех больных с новообразованиями таза предпринято хирургическое лечение с использованием различных доступов. Следует подчеркнуть, что фактором, определяющим выбор хирургического доступа, явился не столько размер новообразования, сколько уровень его распространенности в проксимальном направлении относительно позвоночного столба.

Парасакральный доступ применялся при пресакральном расположении опухоли, верхний полюс которой располагался не выше границы S_4-S_3 (рис. 4). При расположении основной массы образования выше этого уровня использовался абдоминальный доступ. Если же опухоль своим нижним полюсом находилась значительно ниже S_4-S_3 , а верхний полюс достигал уровня S_2-S_1 и проксимальнее, применялся комбинированный абдомино-парасакральный доступ. Образования, расположенные подкожно или в ишиоректальном пространстве, были удалены промежностным доступом.

У 10 (48,25%) больных опухоль удалена парасакральным доступом, в одном случае, при удалении лейомиосаркомы, развившееся неконтролируемое кровотечение из опухоли потребовало выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. У 8 (37,5%) человек для удаления новообразования таза был использован абдоминальный доступ. Промежностный доступ применен у 2 (9,5%) пациентов, комбинированный — у одного (4,75%).

Все удаленные препараты подвергнуты патоморфологическому исследованию, при этом установлено преобладание нейрогенных и миогенных опухолей (рис 5).

Нейрогенные опухоли у 10 (48,25%) больных были представлены в 4 (19,3%) случаях нейролеммой, в 2 (9,65%) — нейрофибромой, еще в 2 (9,65%) — невриномой (рис. 6), в 1 (4,8%) — шванномой и в 1 (4,8%) — эпендимомой. Злокачественных нейрогенных новообразований в наших исследованиях не было.

Среди миогенных опухолей (7/33,0%) в 3 (14,14%) наблюдениях диагностирована лейомиома, в 3 (14,14%) — лейомиосаркома и в 1 (4,71%) — ангиомиолипома.

К «прочим» (4/18,75%) — отнесены опухоли различного генеза, представленные разнообразными зародышевыми листками: малигнизированный карциноид — 1 случай (4,68%), эндометриоз —

1 (4,68%), хондрома — 1 (4,68%), меланома — 1 (4,68%).

У всех оперированных больных послеоперационный период протекал без осложнений.

Срок пребывания в стационаре составил в среднем $24,95 \pm 10,79$ дня. Медиана наблюдения за оперированными пациентами — $25,7 \pm 13,5$ мес.

В течение первого года наблюдения за 18 больными рецидив опухоли выявлен у 4 (5,6%) из них. Следует отметить, что первичные опухоли у этих пациентов имели различное гистологическое строение (лейомиосаркома, злокачественный карциноид, хондрома, меланома). Необходимо сказать и о том, что злокачественная природа первичной опухоли в данных случаях была установлена только при патоморфологическом исследовании удаленного препарата, вследствие чего эти пациенты были направлены в специализированные онкологические учреждения для решения вопроса о проведении химио- и лучевой терапии. Двум пациентам (с меланомой и лейомиосаркомой) в специализированном лечении было отказано в связи с генерализацией злокачественного процесса. Оба они погибли в течение 2 лет после хирургического вмешательства. Судьбу пациенток со злокачественным карциноидом и хондромой проследить не удалось.

В более поздние сроки наблюдения рецидивов опухоли не зарегистрировано.

Обсуждение результатов исследования

Выявление и лечение внеорганных опухолей таза является сложной задачей по причине затрудненной дифференциальной диагностики и топографо-анатомических особенностей их расположения в окружении органов и костных структур таза [4].

Распространенность этого заболевания крайне мала, о чем свидетельствуют представленные литературные данные. Число таких больных не превышает 0,5% от общей массы госпитализируемых в колопроктологические и онкологические стационары [13].

По нашим наблюдениям, пациенты с истинными внеорганными опухолями таза составили 9,1% от общего числа больных с диагностированными новообразованиями параректальной клетчатки.

Для точного определения топографо-анатомических взаимоотношений опухоли с органами таза необходимо применение таких методов, как магнитно-резонансная и компьютерная томография, ультразвуковое исследование [12, 14, 18].

Некоторыми авторами для верификации гистологической структуры опухолей используется тонкоигольная пункционная биопсия под ультразвуковой навигацией [11, 14, 18]. Однако мы согласны с их оппонентами и считаем, что про-

ведение этой процедуры может сопровождаться активацией воспалительного процесса в опухоли и биопсийном канале, а в случае злокачественного поражения — обсеменением раковыми клетками раневого канала, что потребует изменения объема хирургического вмешательства [12, 13].

Основным методом лечения рассматриваемой категории больных остается оперативное вмешательство [4]. Хирургический доступ определяется локализацией образования и его размерами [16].

Заключение

Истинные внеорганные опухоли таза являются редким заболеванием и могут происходить из разнообразных зародышевых листков. В связи с отсутствием четкой клинической картины и топографо-анатомическими особенностями таких ново-

образований их диагностика затруднена и требует применения комплекса современных диагностических мероприятий. Вопрос о целесообразности применения игольной пункционной биопсии для верификации гистологического строения опухоли требует дальнейшего изучения.

Накопленный опыт оперативных вмешательств при доброкачественных внеорганных опухолях таза позволяет считать хирургический метод адекватным способом лечения.

Наибольшее число рецидивов наблюдается при злокачественном характере опухоли, такие больные нуждаются в комбинированном лечении в условиях специализированного онкологического стационара.

Выбор хирургического доступа, в первую очередь, определяется локализацией новообразования.

Список литературы

1. Кайзер Андреас М. Колоректальная хирургия. М.: Изд-во БИНОМ, 2011. 737 с.
1. Andreas M. Kaiser. Colorectal surgery. M.: BINOM publishing house, 2011. 737 p.
2. Коплатадзе А.М., Никитин А.М., Мушников В.Н., Михайлянц Г.С. Диагностика пресакральных тератоидных образований. Хирургия 1980; 10:76-80.
2. Koplatadze A.M., Nikitin A.M., Mushnikova V.N., Mikhaylyants G.S. Diagnostics of presacral teratoid tumors. Surgery 1980; 10:76-80.
3. Кузьминов А.М., Волков М.В., Чубаров Ю.Ю. Хирургическое лечение каудальных тератом, осложненных супралевавторными свищами. Колопроктология 2004; 2:3-7.
3. Kuzminov A.M., Volkov M.V., Chubarov Yu.Yu. Surgical treatment of caudal teratomas complicated by supraleuator fistulas. Koloproktologiya, 2004; 2:3-7.
4. Кузьминов А.М., Фролов С.А., Бородин А.С., Чубаров Ю.Ю., Королик В.Ю., Борисов И.Ф. Неэпителиальные опухоли таза. Обзор литературы. Колопроктология 2014; 1:46-51.
4. Kuzminov A.M., Frolov S.A., Borodkin A.S., Chubarov Yu.Yu., Korolik V.Yu., Borisov I.F. Nonepithelial pelvic tumors. Literature review. Koloproktologiya 2014; 1:46-51.
5. Столяров В.И. Неорганные опухоли малого таза. Вопросы онкологии 1984; 30(4):48-51.
5. Stolyarov V.I. Presacral pelvic tumors. Voprosy onkologii 1984; 30(4):48-51.
6. Федоров В.Д., Цвиркун В.В. Хирургическое лечение больных с неорганными брюшинными опухолями. Актуальные вопросы хирургии. М., 1995:207-14.
6. Fedorov V.D., Tsvirkun V.V. Surgical treatment of presacral retroperitoneal tumors. Aktualnye voprosy khirurgii. M., 1995:207-14.
7. Buchs N., Taylor S., Roche B. The posterior approach for low retrorectal tumors in adults. Int J Colorectal Dis 2007; 22(4):381-5.
8. Dozois E.J., Jacobsky D.J., Dozois R.R. In: The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery / Eds. Wolff B.G., Fleshman J.W., Beck D.E., et al. New York: Springer; 2007; Presacral tumors:501-14.
9. Glasgow S.C., Birnbaum E.H., Lowney J.K., et al. Retrorectal tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. Dis Colon Rectum 2005; 48(8):1581-7.
10. Hassan I., Wietfeldt D. Presacral tumors: diagnosis and management. Clin Colon Rectal Surg 2009; 22(2):84-93.
11. Hobson K.G., Ghaemmaghami V., Roe J.P., Goodnight J. E., Khatri V.P. Tumors of the retrorectal space. Dis Colon Rectum 2005; 48(10). P. 1964-74.
12. Hoefnagel C.A. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. Eur J Nucl Med 1994; 21:561-81.
13. Horenstein M.G., Erlandson R.A., Gonzales-Cueto D.M., et al. Presacral carcinoid tumors. Report of three cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1998; 22:251-5.
14. Jalil N.D., Pattou F.N., Combemale F., et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE) Eur J Surg 1998; 164:23-8.
15. Lev-Chelouche D., Gutman M., Goldman G., et al. Presacral tumors: a practical classification and treatment of a unique and heterogeneous group of diseases. Surgery 2003; 133(5):473-8.
16. Li G.D., Chen K., Fu D., Ma X.J., Sun M.X., Sun W., Cai Z.D. Surgical strategy for presacral tumors: analysis of 33 cases. Chin Med J (Engl) 2011; 124(23):4086-91.
17. Marinello F.G., Targarona E.M., Luppi C.R., et al. Laparoscopic approach to retrorectal tumors: review of the literature and report of 4 cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2011; 21(1):10-3.
18. Troncone L., Rufini V., Daidone M.S., et al. 131I-Metaiodobenzylguanidine treatment of malignant pheochromocytoma: Experience of the Rome group. J Nucl Biol Med 1991; 35:295-9.
19. Tsutsui A., Nakamura T., Mitomi H., et al. Successful laparoscopic resection of a sacrococcygeal teratoma in an adult. Report Case. Surg Today 2011; 41:572-5.
20. Uhlig B.E., Johnson R.L. Presacral tumors and cysts in adults. Dis Colon Rectum 1975; 18(7):581-9.
21. Zoller S., Joos A., Dinter D., et al. Retrorectal tumors: excision by transanal endoscopic microsurgery. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99(9):547-50.

Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени

В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Российская Федерация

New aspects of non-alcoholic fatty liver disease

V.V. Tsukanov, E.V. Kasparov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin

Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North Siberian branch», Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, the Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать современные данные о патогенезе и принципах лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. В настоящее время быстро развиваются представления о генетических детерминантах и методах диагностики НАЖБП. Лечение этой патологии заключается в применении дозированных физических нагрузок, модификации диеты, снижении массы тела, использовании инсулиновых сенситайзеров, препаратов с цитопротективной активностью и антиоксидантов.

Заключение. Стремительное развитие подходов к НАЖБП требует повышенного внимания медицинских специалистов к рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: НАЖБП, лечение, патогенез.

The aim of review. To analyze modern data on pathogenesis and principles of treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key points. Now concepts on genetic determinants of NAFLD and diagnostics methods develop rapidly. Treatment of NAFLD consists in application of graduated physical activity, diet modification, weight loss, application of insulin sensitizers, cytoprotective agents and antioxidants.

Conclusion. Prompt development of approaches to NAFLD requires enhanced attention of medical experts to this issue.

Key words: NAFLD, treatment, pathogenesis.

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

Tsukanov Vladislav V — MD, PhD, professor, head of clinical department of digestive diseases in adults, Scientific research institute of medical problems of the North. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka street, 3-g.

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, ВРИО директора ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: kompleks2009@mail.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: tjulia@bk.ru

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ «НИИМПС». Контактная информация: alexander@kraslan.ru

В настоящее время признано, что динамика распространенности *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) носит характер эпидемии [19]. В России под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина выполнено исследование DIREG, которое показало актуальность этой проблемы для нашей страны [14] и продемонстрировало наличие региональных колебаний уровня выявляемости НАЖБП [2]. В зарубежных работах установлено, что проявления патологии зависят от этнических факторов, что указывает на вероятность генетических аспектов заболевания [21].

Генетические исследования вновь привлекли внимание к различиям субтипов НАЖБП, к которым относят стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и *цирроз печени* (ЦП) [9]. Текущая парадигма исходит из того, что стеатоз имеет низкий риск прогрессирования; НАСГ, напротив, является прогрессирующей формой патологии, которая может приводить к развитию цирроза, рака печени и ассоциирована с кардиологическими заболеваниями, сахарным диабетом и снижением продолжительности жизни [3, 7]. Учитывая малосимптомное течение НАЖБП, возникла необходимость введения маркеров, указывающих на риск неблагоприятного развития заболевания. К таким маркерам сегодня все активнее относят полиморфизм отдельных генов. В частности, особое внимание уделяется замене изолейцина на метионин в кодоне 148 (I148M) в домене пататин-подобной фосфолипазы (patatin-like phospholipase domain-containing protein3 gene — PNPLA3), что приводит к изменению гидролиза и накоплению триглицеридов в печени [16].

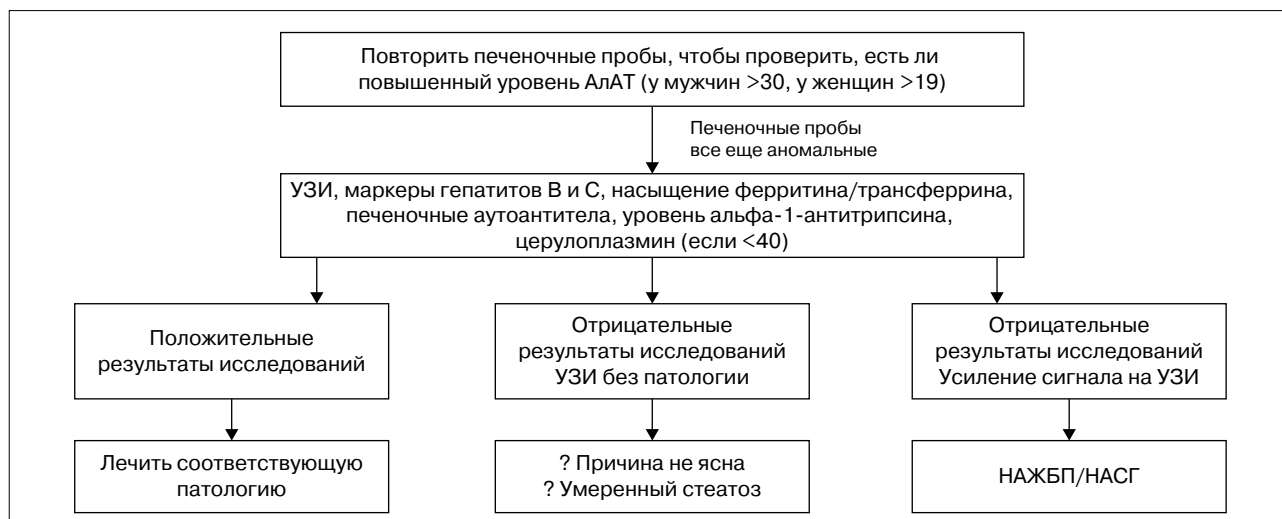
Принято считать, что наиболее полная верификация связи отдельных мутаций с патологией достигается в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS). Первая работа, продемонстрировавшая связь полиморфизма PNPLA3 с НАЖБП, была выполнена в США. У 2111 человек были проанализированы 9229 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Исследование показало выраженную корреляцию I148M с содержанием *триглицеридов* (ТГ) в печени, определявшимся при помощи магнитно-резонансной спектроскопии [26]. К аналогичному выводу пришли Е.К. Speliotes и соавт. при обследовании 7716 человек и анализе 2,4 млн SNP [31]. J.C. Chambers и соавт. показали связь полиморфизма PNPLA3 с концентрацией *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) в сыворотке крови при изучении 61089 лиц [10]. В ходе мета-анализа, опубликованного в журнале «Hepatology» в 2011 г., сделано заключение, что мутация I148M ассоциирована с риском развития НАСГ и ЦП [30]. В этой связи идея о том, что НАЖБП является генетически детерминированной патологией имеет сейчас солидную доказательную базу [6; 17].

Современные исследования демонстрируют, что полиморфизм PNPLA3 увеличивает риск возникновения не только НАЖБП, но и *алкогольной болезни печени* (АБП), лекарственных гепатитов и рака печени [32]. При мета-анализе, опубликованном в 2014 г., проанализированы результаты 24 исследований (9915 пациентов) и сделан вывод, что полиморфизм PNPLA3 ассоциирован с выраженностью фиброза при различной этиологии заболеваний печени. Данные 9 работ (2937 пациентов) позволили заключить, что полиморфизм PNPLA3 связан с увеличением риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом, вызванным НАЖБП или АБП [29].

Авторы систематического обзора, посвященного диагностике НАЖБП, обратили внимание на целесообразность анализа всех возможных причин, обуславливающих гепатит, и пришли к выводу, что НАЖБП — это диагноз исключения (см. рисунок) [13]. В настоящее время установлено, что диагностическая ценность УЗИ и компьютерной томографии отчетливо уступает магнитно-резонансной спектроскопии. У всех пациентов необходимо уточнять выраженность фиброза печени, для чего чаще используют эластометрию и серологические маркеры, а при необходимости сложной дифференциальной диагностики — биопсию печени с последующим морфологическим исследованием [25].

Генетическая детерминированность НАЖБП имеет важное значение для тактики ведения больных. Развитие патологии может обуславливаться различными биохимическими путями. У некоторых пациентов преобладает увеличение печеночного липогенеза, у других — снижение экскреции липидов из печени и/или уменьшение в ней оксидации свободных жирных кислот. У части больных воспалительные реакции запускает оксидативный стресс, активирующий выработку цитокинов, у других пациентов большее значение имеют адипокины, стресс эндоплазматического ретикулума, провоспалительные и проапоптотические факторы, ассоциированные с инсулиновой резистентностью. Эти процессы ведут к различиям фенотипической манифестации НАСГ. Гетерогенность патологии требует развития персонализированного подхода как к новым клиническим трайлам, так и к ведению пациентов. В частности, рационально разделять больных в зависимости от преобладания патогенетических путей, клинических проявлений, прогностических биомаркеров и результатов геномного обследования [34].

Лечение НАСГ заключается в применении дозированных физических нагрузок, модификации диеты, снижении массы тела, использовании инсулиновых сенситайзеров, назначении препаратов с цитопротективной активностью и антиоксидантов [23]. Другое важное положение состоит в необходимости достаточно длительной, по край-



Алгоритм диагностики НАЖБП [13]

ней мере в течение года, непрерывной терапии патологии. Z.M. Younossi и соавт. объясняют такой подход тесной ассоциацией НАЖБП с метаболическим синдромом, при наличии которого обычно требуется многолетнее лечение [34].

Устранение ожирения — это рациональная цель терапии НАЖБП, так как снижение массы тела уменьшает большинство медиаторов повреждения печени, включая инсулинорезистентность, содержание жирных кислот в печени и выработку провоспалительных и профибротических адипокинов. Диета с ненасыщенными жирами, холином и антиоксидантами оказывает профилактическое действие по отношению к НАЖБП [12]. Американский гайдлайн по НАЖБП утверждает, что снижение массы тела на 10% уменьшает воспаление в печени [9].

Большое внимание в развитии терапии НАЖБП уделяется инсулиновым сенситайзерам. Активно применяются в последнее время тиазолидиндионы. Платебоконтролируемое исследование показало отчетливое улучшение показателей стеатоза и воспаления при использовании пиоглитазона у пациентов с НАСГ [8]. Мета-анализ, опубликованный в 2010 г., продемонстрировал отчетливую эффективность тиазолидиндионов у таких больных [24].

Интересным является вопрос о возможности применения препаратов с цитопротективной активностью для лечения НАЖБП. Для определения актуальности проблемы мы провели поиск в системе PubMed. За период с 01.01.13 по 25.07.14 в системе PubMed обнаруживается только 8 публикаций после введения ключевого слова «hepatoprotector». Вместе с тем в PubMed можно найти 364 публикации с ключевым словом «hepatoprotective effect» и 444 статьи с термином «cytoprotective effect» (табл. 1). Совершенно очевидно, что невнимание в англоязычных источниках к термину «гепатопротектор» сопрово-

ждается большим интересом к публикациям по препаратам, обладающим цитопротективным или гепатопротективным эффектом. Это подтверждает обращение к поиску конкретных биохимических субстанций, составляющих сущность лекарственных препаратов. Работы с ключевыми словами phosphatidylcholine, ademetonine, silibinin, ursodeoxycholic acid встречаются в PubMed с достаточно высокой частотой (см. табл. 1). Наше небольшое исследование позволяет считать, что недостаточная активность в использовании термина «гепатопротекторы» в англоязычной литературе не имеет значения, так как не соответствует огромному вниманию к проблеме лекарственного влияния на состояние печени и большому количеству конкретных работ по известным нам биохимическим субстанциям со значительной цитопротективной активностью.

В последнее время возрастает интерес к комбинированному применению препаратов с цитопротективной активностью. Лидеры отечественной гастроэнтерологии и гепатологии В.Т. Ивашкин и М.В. Маевская в обзорной статье высказали мнение о возможности применения препаратов *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) и эссенци-

Таблица 1
Количество публикаций в PubMed
с упоминанием препаратов с цитопротективной активностью с 01.01.13 по 15.07.14

Название субстанции	Количество публикаций
Hepatoprotector	8
Hepatoprotective effect	364
Cytoprotective effect	444
Phosphatidylcholine + liver	137
Ademetonine + liver	95
Silibinin + liver	55
Ursodeoxycholic acid + liver	181

Таблица 2

Рекомендации по применению лекарственных препаратов для лечения НАЖБП
в различных странах мира [19]

Препарат	США	Китай	Италия	EASL	Азиатско-Тихоокеанский регион
Глитазоны	+	—	—	+	—
Витамин Е	+	+	—	+	—
УДХК	—	+	—	+	—
Полиненасыщенные жирные кислоты	Показаны при ↑ ТГ	+	Показаны при ↑ ТГ	Показаны при ↑ ТГ	Показаны при ↑ ТГ

Примечание: EASL — Европейская ассоциация по изучению печени

альных фосфолипидов при НАЖБП [1]. Следует обратить внимание на современный обзор, посвященный анализу гайдлайнов различных стран по ведению пациентов с НАЖБП (табл. 2). В гайдлайнах стран Азиатско-Тихоокеанского региона, EASL, Италии, Китая и США некоторые препараты с цитопротективной активностью входят в перечень стандартной терапии НАЖБП [20].

Целесообразно подчеркнуть теснейшее взаимодействие в организме ряда биохимических субстанций с цитопротективной активностью: 30% фосфатидилхолина образуется из фосфатидилэаноламина при метилировании, которое осуществляет адеметионин. В этой связи содержание и ассоциированный метаболизм фосфатидилхолина и адеметионина являются важнейшими предикторами НАЖБП [15].

Интересным является обоснование попыток применения комбинации препаратов с цитопротективной активностью. Одни из мировых ведущих специалистов по НАЖБП — Q.M. Anstee, C.P. Day показали в эксперименте на мышах, что фосфатидилхолин действует как агонист ядерного рецептора LXR-1, который регулирует биосинтез желчных кислот. Применение фосфатидилхолина повышает содержание желчных кислот, снижает уровень печеночных триглицеридов и сывороточной глюкозы, уменьшает стеатоз печени и улучшает гомеостаз глюкозы [5]. В 2013 г. был опубликован мета-анализ китайских ученых, в котором были проанализированы 12 исследований с 1990 по 2012 г. и сделан вывод, что комбинации УДХК с фосфатидилхолином или с витамином Е, силимарином, глицерризином более эффективны для лечения НАСГ, чем монотерапия [33]. Немецкие авторы активно работают над созданием препарата, включающего УДХК и лизофосфатидилэтанол-амин (предшественник фосфатидилхолина) для лечения НАЖБП [22]. Израильские специалисты создали комбинированный препарат, состоящий из полиненасыщенных жирных кислот и желчных кислот, которым лечили в течение 3 мес 58 пациентов с НАЖБП и получили достоверное снижение количества жира в печени в сравнении с группой плацебо [27]. Р. Andreone и соавт. в плацебоконтролируемом исследовании использо-

вали в течение 12 мес сочетание фосфатидилхолина, силибинина и витамина Е для лечения 143 лиц с НАСГ. Было установлено достоверное снижение активности трансаминаз в группе пациентов, получавших фосфатидилхолин, силибинин и витамин Е, по сравнению с группой плацебо [4].

Нельзя не отметить некоторую гетерогенность исследований влияния препаратов с цитопротективной активностью на течение НАЖБП. Например, U.F. Leuschner и соавт. на протяжении 18 мес лечили пациентов с НАСГ с применением УДХК в дозе 23–28 мг/кг в сутки без выраженного клинического, биохимического и гистологического ответа [18]. A.J. Sanyal и соавт. в течение 12 мес для лечения 243 пациентов с НАЖБП использовали препарат полиненасыщенных жирных кислот без отчетливого гистологического эффекта [28]. Тем не менее, общий интерес к применению препаратов с цитопротективной активностью остается высоким.

Американский гайдлайн по НАЖБП выделяет положительное влияние витамина Е на эффективность терапии рассматриваемой категории больных [9]. Вместе с тем на последних крупных международных конференциях C. Day (EASL, 2013), V. Ratziu (UEGW, 2013), J. Farrel (WCOG, 2013) высказали мнение в устных докладах о том, что витамин Е в дозе более 400 МЕ в сутки увеличивает смертность, риск кровотечений и рака простаты.

Заключение

В целом, резюмируя представленный обзор, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время НАЖБП является самым частым заболеванием печени [11]. К нелекарственным методам лечения НАЖБП относят применение низкокалорийной диеты с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированных физических нагрузок с целью снижения массы тела. В числе лекарственных препаратов ведущие позиции занимают инсулиновые сенситайзеры, антиоксиданты и препараты с цитопротективной активностью, среди которых наиболее изучены УДХК и эссенциальные фосфолипиды.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):82-6.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):82-6.
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). Врач 2010; 9:2-6.
- Tsukanov V.V., Tonkikh Yu. L., Kasparov E.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adult urban population of Russia (prevalence and risk factors). Vrach 2010; 9:2-6.
- Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догadin С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. Тер арх 2005; 77(2):15-8.
- Tsukanov V.V., Selivyorstova Ye.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile biliary tract diseases in patients with diabetes. Ther Arkh 2005; 77(2):15-8.
- Andreone P., Brisc M.C., Chiaramonte M., et al. Silybin conjugated with phosphatidylcholine and vitamin E improves liver damage in patients with NAFLD: the results of a randomized multicentre double-blind vs. placebo trial. J Hepatol 2011; 54(Suppl):330-1.
- Anstee Q.M., Day C.P. A lipid to treat non-alcoholic fatty liver disease — the dawn of «liporehabilitation»? J Hepatol 2012; 56(4):987-9.
- Anstee Q.M., Day C.P. The genetics of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(11):645-55.
- Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(6):330-44.
- Belfort R., Harrison S.A., Brown K., et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355(22):2297-307.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142(7):1592-609.
- Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J., et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. Nat Genet 2011; 43(11):1131-8.
- Corrado R.L., Torres D.M., Harrison S.A. Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. Med Clin North Am 2014; 98(1):55-72.
- De Wit N.J., Afman L.A., Mensink M., et al. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2012; 57(6):1370-3.
- Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P. N. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33(5):525-40.
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. Gut 2009; 58:1207.
- Jacobs R.L., van der Veen J.N., Vance D.E. Finding the balance: the role of S-adenosylmethionine and phosphatidylcholine metabolism in development of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013; 58(4):1207-9.
- Kotronen A., Johansson L.E., Johansson L.M., et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. Diabetologia 2009; 52(6):1056-60.
- Krawczyk M., Portincasa P., Lammert F. PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. Semin Liver Dis 2013; 33(4):369-79.
- Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. Hepatology 2010; 52(2):472-79.
- Loomba R., Sanyal A. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(11):686-90.
- Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol 2013; 59(4):859-71.
- Pan J.J., Fallon M.B. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. World. J. Hepatol 2014; 6(5):274-83. doi:10.4254/wjh.v6.i5.274. Review.
- Pathil A., Mueller J., Warth A., et al. Ursodeoxycholy lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2012; 55(5):1369-78.
- Pearlman M., Loomba R. State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30(3):223-37.
- Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A., et al. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32(10):1211-21.
- Rinella M.E., Loomba R., Caldwell S.H., et al. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. Gastroenterol Hepatol (NY) — 2014; 10(4):219-27.
- Romeo S., Kozlitina J., Xing C., et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet 2008; 40(12):1461-5.
- Safadi R., Konikoff F.M., Mahamid M., et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014. pii: S1542-3565(14)00673-9. [Epub ahead of print].
- Sanyal A.J., Abdelmalek M., Suzuki A., et al. No Significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. Gastroenterology 2014. pii: S0016-5085(14)00604-0. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.046. [Epub ahead of print]
- Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C., et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Review. Am J Gastroenterol 2014; 109(3):325-34.
- Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2011; 53(6):1883-94.
- Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. PLoS Genet 2011; 7(3):e1001324.
- Valenti L., Dongiovanni P., Ginanni Corradini S., et al. PNPLA3 I148M variant and hepatocellular carcinoma: a common genetic variant for a rare disease. Dig Liver Dis 2013; 45(8):619-24.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol 2013; 13(9):140-52.
- Younossi Z.M., Reyes M.J., Mishra A., et al. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis — a case for personalised treatment based on pathogenic targets. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(1):3-14.

Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени

Н.В. Бивалькевич, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский
институт медицинской климатологии и восстановительного лечения*

Methodical approaches in experimental modelling of non-alcoholic fatty liver disease

N.V. Bivalkevich, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment*

Цель обзора. Обобщить данные литературы по способам моделирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у экспериментальных животных, выявить преимущества различных методик, ознакомить с результатами собственных исследований по формированию диет-индуцированной НАЖБП у крыс.

Основные положения. Представлены сведения литературы и собственные данные по экспериментальному моделированию НАЖБП. Имеющиеся на сегодня способы моделирования НАЖБП можно разделить на две обширные группы: развитие патологии печени, вызванной генетической мутацией, и формирование НАЖБП в фенотипе вследствие воздействия алиментарного фактора. Генетические модели подразделяются на две категории. В первой печень лабораторных животных является основной патогенетической мишенью, метаболические нарушения развиваются незначительно (линии животных с отсутствием гена ацил-КоА оксидазы, нокаут-мыши по гену метионин-аденозил трансферазы-1А и животные с удаленным специфическим печеночным геном гомолога фосфатазы и тензина). Ко второй

The aim of review. To generalize literature data on ways of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) modelling in experimental animals, to reveal advantages of various techniques, to present results of original studies on diet-induced NAFLD at rats.

Key points. Data of the literature and author's original data on experimental NAFLD modelling are presented. Today's methods of NAFLD modelling can be divided into two extensive groups: induction of liver disease by genetic mutation, and phenotypic development of NAFLD due to alimentary factor. Genetic models are subdivided into two categories. In the first the liver of laboratory animals is the main pathogenic target, metabolic disorders develop insignificantly (lines of animals with of Acetyl-CoA oxidase gene deletion, knockout-mice for methionine-adenosyl transferases-1A gene and animals with deleted specific hepatic phosphatase and tensin homologue gene). Genetic models of NAFLD developing on background of obesity and metabolic syndrome represent the second category (animals, with leptin gene deletion – ob/ob, mice resistant to leptin action, – db/db and transgenic mice with excessive expression of styrene-regulating element of protein-1

Бивалькевич Наталия Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. Контактная информация: natellav@inbox.ru; 690105, Владивосток, ул. Русская, д. 73-г. Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения
Денисенко Юлия Константиновна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ
Новгородцева Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по науке Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ

категории относятся генетические модели НАЖБП, развивающиеся на фоне ожирения и метаболического синдрома (животные, лишенные гена лептина, — ob/ob, мыши, имеющие резистентность к действию лептина, — db/db и трансгенные мыши с избыточной экспрессией стиролрегулирующего элемента изоформы белка-1). Диет-индуцированные модели НАЖБП вызывают воздействием на животных различными алиментарными факторами. К ним относят метионин-холиндефицитную диету, рацион, обогащенный фруктозой, и разнообразные вариации высокожировой диеты. При формировании диет-индуцированной НАЖБП развивается комплекс гистологических и метаболических нарушений в печени, максимально приближенных к клиническим проявлениям данного заболевания у человека.

Заключение. Существует большое количество разнообразных способов моделирования НАЖБП у животных. Различные методы могут использоваться для подтверждения или опровержения гипотез патогенеза НАЖБП. В зависимости от поставленных задач исследования необходимо выбирать наиболее оптимальный способ моделирования НАЖБП, позволяющий выявить то или иное звено патологических механизмов развития заболевания и определить стратегию гепатотропного лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз, экспериментальное моделирование.

isoform. Diet-induced models of NAFLD are engendered by modulation of various alimentary factors. They include methionine choline-deficient diet, fructose-enriched diet and various variations of high-fat diet. At diet-induced NAFLD the liver undergoes a complex of histological and metabolic disorders to the high extent close to clinical symptoms of this disease in humans.

Conclusion. There is a set of various ways of NAFLD modelling in animals. Numerous methods can be used for confirmation or refutation of NAFLD pathogenesis hypotheses. It is necessary to choose the optimal way of NAFLD modelling, allowing to reveal certain part of pathologic mechanisms of disease and to determine strategy of hepatotropic treatment according to determined task.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, steatosis, experimental modelling.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний гепатобилиарной системы. В США на ее долю приходится 20–30% в структуре популяции, в азиатских странах — 12–24%. В связи с тенденцией к увеличению потребления населением высококалорийной пищи и снижением физической активности жителей развитых стран распространенность НАЖБП по всему миру значительно увеличилась за последние десятилетия [8, 9, 13, 18, 23, 31, 40]. При этом в настоящее время существует очень мало эффективных подходов к решению вопросов профилактики и лечения НАЖБП, чему мешает отсутствие четкого понимания этиологии и механизмов развития этого заболевания [9, 15, 16]. Важную роль в изучении данных вопросов играет использование приемлемых экспериментальных моделей формирования НАЖБП.

Исследование патогенетических и саногенетических аспектов заболеваний печени необходимо проводить с использованием экспериментальных моделей, преимуществом которых является возможность изучить структурные изменения ткани органа, сходные с таковыми у человека, но формирующимися за более короткий период времени [11, 12, 20, 38]. Оптимальная модель неалкогольной жировой болезни печени на животных

должна отражать все гистопатологические и патофизиологические особенности поражения печени, встречающиеся у человека при рассматриваемом заболевании. Соответственно в печени у животных с моделью НАЖБП должен выявляться стеатоз, внутридольковое воспаление, гепатоцеллюлярная баллонная дистрофия, перисинусоидальный фиброз. Кроме того, должны наблюдаться метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, изменение адипокинового профиля, развитие ожирения [11, 22, 34, 37].

У животных НАЖБП может быть воспроизведена разными способами, которые приводят к изменению жирового обмена в печени — дисбалансу между липогенезом и липолизом. Эти способы можно разделить на две обширные группы: развитие патологии печени, вызванной генетической мутацией, и формирование НАЖБП в фенотипе (см. таблицу). Последняя группа объединяет модели, индуцированные алиментарным фактором [11, 12, 20, 38].

Генетические модели НАЖБП можно подразделить также на две категории: первая категория — развитие стеатогепатита сопровождается минимальными метаболическими отклонениями, во второй — стеатоз развивается в контексте ожирения и метаболического синдрома, но с незначи-

тельной и непрогрессирующей формой поражения печени [11, 20, 26, 29].

В первом случае используются линии мышей с инактивированным геном *ацил-КоА оксидазы* (АСОХ), нокаут-мыши по гену метионин-аденозил трансферазы-1А (линия МАТО-мышей) и животные (мыши) с удаленным специфическим *печеночным геном гомолога фосфатазы и тензина* (PTEN) [17, 26, 35]. Экспрессия ацил-КоА оксидазы является первой и лимитирующей стадией пероксисомального β -окисления длинноцепочечных жирных кислот. Удаление гена АСОХ приводит к тяжелым формам стеатоза, воспалительной инфильтрации печени и активному апоптозу гепатоцитов. Однако у животных не наблюдаются признаки метаболического синдрома. Кроме того, на 6–8-м месяце у мышей с инактивируемым геном АСОХ формируется устойчивость к развитию стеатоза после запуска процесса регенерации печени, что связано с индукцией пероксисомального *пролифератор-активируемого рецептора* (PPAR) [19, 26, 32]. Данный феномен ограничивает применение этой модели для изучения патогенеза стеатогепатита.

У мышей линии МАТО (лишенные гена MAT-1A) стеатогепатит развивается примерно в возрасте 8 месяцев. Известно, что метионин-аденозил трансфераза-1А участвует в синтезе фосфатидилхолина — фосфолипид, необходимого для экспорта триглицеридов печени. Стеатогепатит у МАТО-мышей сопряжен с повышением окис-

лительного стресса, усилением экспрессии медиаторов воспаления и гепатоканцерогенезом на более поздней стадии заболевания печени. Однако на фоне гипергликемии у них обнаруживается нормальный уровень инсулина и не развиваются другие признаки метаболического синдрома [30].

У животных, лишенных гена многофункциональной фосфатазы PTEN, которая отвечает за специфическое дефосфорилирование сигнального липида фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, развивается стеатогепатит на фоне повышенной чувствительности к инсулину. Как и у мышей МАТО, в печени животных с удаленным геном PTEN наблюдается предрасположенность к гепатоканцерогенезу, сроки развития которого совпадают с развитием стеатогепатита. Поэтому трудно разграничить эффекты стеатогепатита и опухолевой трансформации печени при данных методах моделирования НАЖБП [17].

Во втором случае для развития генетически индуцированной модели НАЖБП используются: линии животных, имеющие мутации гена лептина (ob/ob) — лептин-дефицитные; линии животных с мутацией рецептора лептина (db/db) — резистентные к действию лептина; трансгенные животные с избыточной экспрессией стиролрегулирующего элемента изоформы белка-1 (SREBP-1c) в жировой ткани.

У животных линий ob/ob, db/db наблюдаются развитие ожирения, инсулинорезистентность

Основные метаболические и гистологические показатели при моделировании неалкогольной жировой болезни печени у животных

Модель НАЖБП	Ожирение	Инсулино-резистентность	Дислипидемия	Стеатоз	Стеатогепатит	Фиброз
Генетические модели						
АСОХ	—	—	Нет данных	+ / — (не устойчивый)	+ / — (не устойчивый)	—
МАТО-мыши	—	—	Нет данных	+	+	+
PTEN	—	—	Нет данных	+	— / + (не спонтанный)	—
ob/ob-мыши	+	+	+	+	—	—
db/db-мыши	+	+	+	+	—	—
SREBP-1c	—	+	+	+	+	+
Диет-индуцированные модели						
МХД	—	—	Нет данных	+	+	+
Фруктоза	+	+	+	+	+ / — (отличие в локализации)	—
ВЖД [21]	+	+	+	+	+	—
ВЖД [29]	+	+	+	+	+	+
ВЖД [10]	+	+	+	+	+	+

Примечания: АСОХ — мыши, лишенные гена ацетил-КоА оксидазы; МАТО-мыши — животные, лишенные гена метионин-аденозил трансферазы-1А; PTEN — животные, лишенные гена гомолога фосфатазы и тензина; SREBP-1c — мыши, лишенные гена стиролрегулирующего элемента изоформы белка; МХД — метионин-холиндефицитная диета; ВЖД — высокожировая диета. «—» — нет данного признака, «+» — данный признак хорошо проявляется.

и стеатоз печени. Однако отмечается устойчивость к прогрессированию НАЖБП до стеатонекроза и фиброза [28]. Так как лептин играет значительную роль в прогрессировании стеатоза у пациентов с ожирением, что связано с его способностью активировать фиброгенную трансформацию звездчатых клеток печени [27, 28, 32], то запускаемые патогенетические процессы у крыс в данных генетических моделях не соответствуют реальным механизмам формирования НАЖБП у людей.

У трансгенных мышей с избыточной экспрессией SREBP-1с формируется врожденная липодистрофия, при которой развиваются инсулинорезистентность и нарушение жировой дифференциации. У животных отмечается потеря жировой массы [33]. В печени уже в 8-дневном возрасте наблюдается накопление липидов. На 20-й неделе при стандартном рационе у SREBP-1с трансгенных мышей формируются стеатоз, очаговое воспаление, превенулярный и перипортальный фиброз. Отмечаются такие важные гистологические особенности для диагностики стеатогепатита, как баллонная дистрофия гепатоцитов и формирование телец Мэллори. Тем не менее, в возрасте 20 недель у животных снижаются уровни сывороточного лептина и адипонектина на фоне повышенного содержания триглицеридов и холестерина в крови. При этом уровень аланинаминотрансферазы не увеличивается, тогда как количество аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови возрастает [26]. В целом эта модель хорошо подходит для изучения стеатогепатита, связанного с липодистрофией. Однако формирование НАЖБП в клинической практике, как правило, сопровождается ожирением и повышенным уровнем сывороточного лептина [23, 26]. Таким образом, использование данной генетической модели в исследованиях патогенеза НАЖБП ограничено.

Формирование диет-индуцированных моделей также широко применяется в области экспериментального моделирования НАЖБП. Использование *метионин-холиндефицитной* (МХД) диеты позволяет моделировать тяжелую степень стеатоза печени и некротические изменения с воспалительным ответом уже на 2-й неделе эксперимента с дальнейшим прогрессированием до септального и препортального фиброза [20]. При всем сходстве патологических изменений в печени между НАЖБП, вызванной метионин-холиндефицитной диетой у крыс, и клиническим течением НАЖБП отмечаются и некоторые различия. Так, при экспериментальном моделировании заболевания у крыс, содержащихся на МХД диете, наблюдается значительная потеря мышечной и жировой массы (до 40% за 10 нед). В эксперименте при МХД диете у животных не возникает инсулинорезистентность [36]. Эти изменения не отражают патофизиологию НАЖБП в клинической практике. Кроме того, заболевание развивается не у всех

животных, содержащихся на экспериментальном рационе (см. таблицу). В зависимости от вида, пола и линии животных может наблюдаться резистентность к МХД диете. Эти несоответствия ограничивают использование указанной модели в исследованиях [20].

Поскольку неалкогольная жировая болезнь печени рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, данный факт предполагает использование экспериментальных моделей последнего для формирования НАЖБП у животных [11, 26], например модели с применением рациона, богатого фруктозой. При содержании животных на диете, включающей 70% фруктозы, на 5-й неделе эксперимента у них развиваются макровезикулярный стеатоз и внутридольковое воспаление, увеличивается масса печени. Однако распределение жирового гепатоза внутри долек печени обнаруживается в 1-й ацетарной зоне, в то время как в гистологических образцах, взятых у людей с НАЖБП, преобладание стеатозированных гепатоцитов отмечается в 3-й зоне [24, 38].

Диета с высоким содержанием жиров также довольно широко используется для формирования стеатоза и неалкогольного стеатогепатита у животных [7, 10, 11, 12, 20, 21, 26, 38, 40, 41]. НАЖБП, вызванная в эксперименте воздействием *высокожировой диеты* (ВЖД), аналогична этому заболеванию у человека. У подопытных животных, содержащихся на такой диете, помимо гистопатологических изменений, характерных для НАЖБП у людей, развиваются ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность. Кроме того, высокожировой рацион вызывает формирование НАЖБП у всех экспериментальных животных [2, 3, 7, 10, 21].

Высокожировая диета может приводить к различной степени развития стеатоза, воспаления и фиброза, что определяется характером рациона (процентное содержание и состав жиров) и продолжительностью его применения. Так, при воздействии ВЖД по J.G. Fan и соавт. (10% растительного масла, сала и 2% холестерина от общего состава рациона) у крыс в течение 12 нед происходит жировая инфильтрация печени и формируется стеатоз. Недостатком данного метода является низкая вероятность развития глубоких структурных повреждений печени, способствующих формированию стеатогепатита и фиброза [21]. Известна модель C.S. Lieber и соавт. при которой НАЖБП формируется путем интрагастрального кормления животных эмульсией с высоким содержанием растительных жиров (71% от общего рациона). При данной экспериментальной модели на 21-е сутки происходит формирование стеатоза, воспалительной инфильтрации печени на фоне окислительного стресса и инсулинорезистентности [29].

Обзор данных литературы по моделированию НАЖБП показал, что наиболее часто в экспери-

менте используются линии животных ob/ob и db/db, а также диет-индуцированная модель с дефицитом метионин-холина. Тем не менее, эти модели по механизму развития отличаются от патогенеза неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике [11, 12, 20, 38], в связи с чем актуальной задачей современной экспериментальной гепатологии является разработка способа моделирования НАЖБП, максимально отражающего ее клинические проявления у человека.

Авторами статьи был разработан способ моделирования неалкогольной жировой болезни печени у крыс линии Вистар [10]. В основе модели лежит пролонгированное воздействие на животных (в течение 180 сут) высокожировой диетой, обогащенной топленым говяжьим салом (19%) и холестерином (2%) от общего рациона. Избыточное потребление жиров является патогенетическим механизмом развития стеатоза печени, при этом введение в рацион холестерина оказывает дополнительную нагрузку, способствующую развитию воспаления. К тому же увеличение срока алиментарного воздействия позволяет сформировать тяжелую степень стеатогепатита и запустить механизмы фиброгенеза [25, 31].

Подтверждением развития НАЖБП у крыс при использовании высокожировой диеты стало изменение гистоструктуры печени. Уже на 30-е сутки эксперимента морфологическое исследование выявило нарушение балочной структуры печеночных долек, гепатоциты в паренхиме располагались беспорядочно. Гипертрофированные клетки печени были наполнены жировыми включениями, отмечалось сужение просветов синусоидных капилляров. Данная морфологическая картина характеризует формирование стеатоза. Высокожировая нагрузка в течение 90 сут способствовала переходу стадии стеатоза в стеатогепатит, что подтверждалось формированием фокальных участков некроза гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией паренхимы печени.

На 180-е сутки воздействия высокожировым рационом гистоструктура подвергалась значительным изменениям, выразившимся в увеличении площади некротизированных зон (10–15% от общей площади исследуемых участков печени), окруженных лимфомакрофагальным инфильтратом, в нарушении балочного строения печеночных долек. На препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, в препортальной зоне четко обнаруживались коллагеновые волокна, что является прямым доказательством сформировавшегося фиброза.

Результаты исследования показали, что воздействие высокожировым рационом способствовало развитию у крыс неалкогольной жировой болезни

печени: на 30-е сутки моделирования НАЖБП формировался стеатоз, на 90-е сутки — стеатогепатит, на 180-е сутки — фиброз [2, 3, 10].

Помимо структурной реорганизации печени предложенный способ моделирования НАЖБП сопровождается стабильной прибавкой в весе, а также метаболическими нарушениями у всех подопытных животных. Формируются основополагающие патогенетические факторы, индуцирующие заболевания печени, такие как дислипидемия (проявляющаяся увеличением в сыворотке крови уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности), гипергликемия (выражающаяся повышением уровня глюкозы в крови на всех сроках моделирования НАЖБП), окислительный стресс (характеризующийся интенсификацией процессов *перекисного окисления липидов* — ПОЛ и истощением механизмов антиоксидантной защиты) [6, 7, 10].

В предложенном способе моделирования НАЖБП были инициированы основные патогенетические триггерные механизмы, запускающие процессы фиброгенеза. Так, нарушение липидного обмена, отложение в печени избыточного количества легкоокисляемого жира активируют процессы ПОЛ, усугубляют структурно-функциональную дезорганизацию органа, становятся независимыми патогенетическими звеньями в общей цепочке механизмов формирования заболеваний гепатобилиарной системы. Продукты липопероксидации способны повреждать мембраны гепатоцитов, активировать звездчатые клетки печени с развитием воспаления и фиброза. Гиперактивация процессов пероксидации липидов сопровождается значительным изменением состава и степени окисленности мембранных фосфолипидов, что в конечном итоге приводит к нарушению целостности клеточных мембран, расстройству функционирования рецепторного аппарата, снижению толерантности к глюкозе, развитию гипергликемии, гиперферментемии [1, 4, 14]. Следовательно, высокожировой рацион является наиболее приближенным детерминирующим фактором развития НАЖБП у людей.

Проведенный обзор показал, что на сегодняшний день в экспериментальной гепатологии применяется большое количество способов моделирования НАЖБП, которые могут использоваться для подтверждения или опровержения многочисленных гипотез патогенеза заболевания. В зависимости от поставленных задач исследования необходимо выбирать наиболее оптимальный способ, позволяющий выявить то или иное звено патологических механизмов развития НАЖБП и определить стратегию гепатотропного лечения.

Список литературы

1. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В.* Патогенетические механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина. *Сучасна Гастроентерологія* 2011; 59(3):56-63.
1. *Babak O.Ya., Kolesnikova Ye.V.* Pathogenic mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease: focus on clinical application of ademetionine. *Suchasna Gastroenterologiya* 2011; 59(3):56-63.
2. *Бивалькевич Н.В., Караман Ю.К.* Морфологические изменения ткани печени при экспериментальной дислипидемии. *Бюлл СО РАМН* 2010; 141(1):48-52.
2. *Bivalkevich N.V., Karaman Yu.K.* Morphological changes of liver tissue at experimental dyslipidemia. *Byull SO RAMN* 2010; 141(1):48-52.
3. *Бивалькевич Н.В., Караман Ю.К.* Экспериментальное обоснование применения фукоидана в качестве гепатопротекторного средства при неалкогольной жировой болезни печени. *Тихоокеанский мед журн* 2012; 47(1):41-3.
3. *Bivalkevich N.V., Karaman Yu.K.* Experimental proof of fucoidan application as hepatoprotector agent at non-alcoholic fatty liver disease. *Tikhookeansky med zhurn* 2012; 47(1):41-3.
4. *Бугеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Атерогенная дислипидемия и печень. *Рос мед вести* 2008; 8(1):17-23.
4. *Buyeverova Ye.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Atherogenic dyslipidemia and the liver. *Ros med vesti* 2008; 8(1):17-23.
5. *Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г.* Поражение печени при инсулинорезистентности. *Экспер клин гастроэнтерол* 2007; 1:20-4.
5. *Zvenigorodskaya L.A., Yegorova Ye.G.* Liver injury at insulin resistance. *Eksper klin gastroenterol* 2007; 1:20-4.
6. *Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В. и др.* Регуляторная роль оксида азота и монооксида углерода при окислительном стрессе в условиях экспериментальной дислипидемии. *Рос физиол журн им. И.М. Сеченова* 2010; 5:529-38.
6. *Karaman Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bivalkevich N.V. et al.* Regulatory role of nitric oxide and carbon monoxide at oxidizing stress in experimental dyslipidemia. *Ros fiziol zhurn im. I.M. Sechenova* 2010; 5:529-38.
7. *Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. и др.* Моделирование неалкогольного стеатогепатита. *Бюлл эксперим биол мед* 2012; 153(3):378-82.
7. *Karaman Yu.K., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. et al.* Modelling of non-alcoholic steatohepatitis. *Byull eksperiment biol med* 2012; 153(3):378-82.
8. *Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А. и др.* Метаболические нарушения у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Бюлл СО РАМН* 2007; 128(6):91-8.
8. *Krivosheyev A.B., Kuimov A.D., Krivosheyeva I.A. et al.* Metabolic disorders in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Byull SO RAMN* 2007; 128(6):91-8.
9. *Павлов Ч.С., Глушков Д.В., Буличенко М.А. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. *Рус мед журн. Болезни органов пищеварения* 2010; 28:1742-8.
9. *Pavlov Ch.S., Glushkov D.V., Bulichenko M.A. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in internal diseases clinic. *Rus med zhurn. Bolezni organov pischevareniya* 2010; 28:1742-8.
10. Патент РФ № 2394281. «Способ моделирования неалкогольного стеатогепатита у крыс» (авторы — Караман Ю.К., Новгородцева Т.П., Бивалькевич Н.В., Лобанова Е.Г.). Опубликовано 10.07.2010 *Бюлл. № 19.*
10. Patent of the Russian Federation № 2394281. «The method of modelling of non-alcoholic steatohepatitis in rats» (authors: Karaman Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bivalkevich N.V., Lobanova E.G.). Published on 10.07.2010 *Bull. № 19.*
11. *Anstee Q.M., Goldin R.D.* Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol* 2006; 87:1-16.
12. *Baumgardner J., Shankar K., Hennings L., et al.* A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294:27-38.
13. *Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysus Study. *Hepatology* 2007; 46:1387-91.
14. *Choi S.S., Diehl A.M.* Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008; 3(19):295-300.
15. *Cobo Martin M.* Treatment of fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 4:229-38.
16. *Duvnjak M., Tomasic V., Gomercic M., et al.* Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol* 2009; 7:57-66.
17. *Horie Y., Suzuki A., Kataoka E., et al.* Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 2004; 113:1774-83.
18. *Hubscher G.* Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2008; 49:450-65.
19. *Fan C.-Y., Pan J., Usuda N., et al.* Steatohepatitis, spontaneous peroxisomal proliferation and liver tumours in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. *J Biol Chem* 1998; 273:639-45.
20. *Fan J.G., Qiao L.* Commonly used animal models of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8:233-40.
21. *Fan J.G., Zhong L., Xu Z.J., et al.* Effect of low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2045-9.
22. *Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., et al.* Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48:792-8.
23. *Jou J., Choi S., Diehl A.* Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28:370-9.
24. *Kawasaki T., Igarashi K., Koeda T., et al.* Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr* 2009. Vol. 11:2067-71. doi:10.3945/jn.109.105858.
25. *Kleemann R., Verschuren L., van Erk M.J., et al.* Atherosclerosis and liver inflammation induced by increased dietary cholesterol intake: a combined transcriptomics and metabolomics analysis. *Genome Biol* 2007; 8:200.1-200.16. doi:10.1186/gb-2007-8-9-r200.
26. *Larter C., Yeh M.* Animal models of NASH: getting both pathology and metabolic context right. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1635-48.
27. *Leclercq I.A., Farrell G.C., Schriemer R., et al.* Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002; 37:206-13.
28. *Li Z., Oben J.A., Yang S., et al.* Norepinephrine regulates hepatic innate immune system in leptin-deficient mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 38:434-41.
29. *Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., et al.* Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr* 2004; 3(79):502-9.
30. *Masuoka H.C., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2013. doi:10.1111/nyas.12016.
31. *Matsusue K., Haluzik M., Lambert G., et al.* Liver specific disruption of PPAR in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. *J Clin Invest* 2003; 111:737-47.
32. *Martinez-Chantar M.L., Corrales F.J., Martinez-Cruz L.A., et al.* Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. *FASEB J* 2002; 16:1292-4.

33. Nakayama H., Otabe S., Ueno T., et al. Transgenic mice expressing nuclear sterol regulatory element-binding protein 1c in adipose tissue exhibit liver histology similar to nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2007; 56:470-5.
34. Paschos P. , Paletas P. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13(1):9-19.
35. Puppala J., Siddapuram S.P. , Akka J., et al. Genetics of nonalcoholic Fatty liver disease: an overview. *J Genet Genomics* 2013; 40(1):15-22.
36. Rinella M.E., Elias M.S., Smolak R.R., et al. Mechanisms of hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methionine choline-deficient diet. *J Lipid Res* 2008; 5(49):1068-76. doi:10.1194/jlr.M800042-JLR200.
37. Stein L., Dong M., Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther* 2009; 10:893-907.
38. Takahashi Y., Soejima Y., Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 19(19):2300-8.
39. Tilg H., Moschen A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13(4):391-6.
40. Wang Y., Ausman L., Greenberg A., et al. Nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet promotes diethylnitrosamine-initiated early hepatocarcinogenesis in rats. *Int J Cancer* 2009; 3:540-6.
41. Wang Y., Ausman L., Russell R., et al. Increased apoptosis in high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats is associated with c-Jun NH2-Terminal Kinase. Activation and elevated proapoptotic bax. *J Nutr* 2008; 10:1866-71.

Изменение уровня ферментов печени в ходе динамического обследования лиц, экспонированных винилхлоридом

И.В. Кудяева, Л.А. Бударина, О.А. Дьякович

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,
г. Ангарск, Российская Федерация

Change of liver enzymes level during follow-up of patients exposed to vinylchloride

I.V. Kudayeva, L.A. Budarina, O.A. Dyakovich

Federal State Budgetary Scientific Institute «East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches», Angarsk, Russia

Цель исследования. Изучить активность ферментов, характеризующих состояние печени, в динамике обследования лиц, работающих в контакте с винилхлоридом (ВХ).

Материал и методы. Проведено проспективное когортное обследование 120 работников, контактирующих с ВХ. Активность ферментов печени определяли кинетическими методами при помощи тест-систем «Human» на биохимическом анализаторе «Cormay multi».

Результаты. Установлено, что хроническая экспозиция ВХ в группе слесарей-ремонтников и инженерно-технических работников (ИТР) при стаже работы более 5 лет приводит к снижению концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), увеличению содержания холинэстеразы (ХЭ) и гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови в динамике обследования. Наибольшее количество детерминирующих связей между изучаемыми биохимическими показателями, стажем и/или экспозиционной нагрузкой установлено у лиц моложе 30 лет.

Aim of investigation. To study activity of the liver enzymes in monitoring patients exposed to *vinylchloride* (VC) at their professional activity.

Material and methods. Prospective cohort investigation of 120 workers exposed to VC was carried out. Activity of liver enzymes was determined by kinetic methods using «Human» test-systems at «Cormay multi» biochemical analyzer.

Results. It was found, that chronic VC exposition in group of service technicians and technical officers (engineering staff) at over 5 years of work experience results in decrease of *alkaline phosphatases* (AP) concentration, increase of contents *cholinesterase* (CE) and *gamma-glutamyltranspeptidase* (GGT) in blood serum along follow-up period. The highest count of interrelations between determinants of studied biochemical scores, work experience and-or exposition load was revealed at patients under 30 years of age.

Conclusions. Chronic VC exposition results in change of AP, CE and GGT concentration in blood serum during follow-up investigation. Thus the great-

Кудяева Ирина Валерьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая КДЛ, руководитель лаборатории биохимии, ФГБНУ «ВСИМЭИ». Контактная информация: kudaeva_irina@mail.ru; 665827, г. Ангарск, а/я 1170

Kudayeva Irina V — MD, PhD, lecturer, head of the Clinical diagnostic laboratory and Laboratory of biochemistry, Federal State Budgetary Scientific Institute «East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches», Angarsk, Russia. Contact Information: kudaeva_irina@mail.ru; 665827, Angarsk, p.o. 1170.

Бударина Лидия Александровна — врач клинической лабораторной диагностики, ФГБНУ «ВСИМЭИ». Контактная информация: 665827, г. Ангарск, а/я 1170

Budarina Lidiya A — MD, doctor of Clinical diagnostics laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institute «East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches», Angarsk, Russia. Contact information: 665827, Angarsk, p.o. 1170.

Дьякович Ольга Александровна — младший научный сотрудник лаборатории биохимии, ФГБНУ «ВСИМЭИ». Контактная информация: dyakovich.olga@mail.ru; 665827, г. Ангарск, а/я 1170

Dyakovich Olga A — junior research associate of Laboratory of biochemistry, Federal State Budgetary Scientific Institute «East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches», Angarsk, Russia. Contact information: dyakovich.olga@mail.ru; 665827, Angarsk, p.o. 1170.

Выводы. Хроническая экспозиция ВХ приводит к изменению концентрации ЩФ, ХЭ и ГГТП в сыворотке крови в динамике обследования. При этом наибольшее количество детерминирующих связей выявлено у лиц моложе 30 лет. Экспозиционная нагрузка и стаж играли роль предикторов только у ИТР, подвергающихся наименьшему воздействию токсиканта.

Ключевые слова: винилхлорид, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, холинэстераза, экспозиционная нагрузка.

est number of determining relations was revealed at patients less than 30 years. Exposition and experience played predictor role only for engineering staff, exposed to the least toxin influence.

Key words: vinylchloride, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, cholinesterase, exposition loading.

Исследования, посвященные поиску биомаркёров и молекулярных механизмов воздействия хлорорганических соединений, являются актуальными в наше время.

В Иркутской области находится один из самых крупных производителей *поливинилхлорида* (ПВХ) в России, обеспечивающий до 40% от общего объема его выработки [1]. Мономером ПВХ является *винилхлорид* (ВХ), который в процессе производства поступает в воздух рабочей зоны. Ретроспективные исследования, выполненные сотрудниками ФГБНУ «ВСИМЭИ», показали, что за последние 16 лет произошло снижение концентраций токсичных веществ в воздухе производственных помещений данного предприятия. Так, в 1996–1998 гг. содержание ВХ превышало гигиенический норматив в 2,0–2,3 раза, в 1999–2000 гг. — в 1,2 раза, а с 2001 г. концентрации регистрировались на уровне ниже предельно допустимых [2].

Основным органом-мишенью для ВХ является печень, клетки которой (гепатоциты и синусоидальные) обладают восприимчивостью к данному токсиканту [3]. При этом в экспериментальных исследованиях отмечается большое сходство в гистологической картине поврежденной печени у людей и животных [4, 5].

В последние годы редко встречаются выраженные клинические формы токсического гепатита. Чаще наблюдаются токсические гепатопатии, отличающиеся нестойкими, легко выраженными нарушениями функционального состояния печени у работающих в контакте с невысокими концентрациями токсических веществ [6]. Одним из признаков, характеризующих такие нарушения, является холестаза, а к числу тестов, позволяющих выявить его проявления, относится исследование уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *холинэстеразы* (ХЭ) и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), изменение которых в сыворотке крови наблюдается, при воздействии токсических веществ, в том числе не обладающих прямым гепатотропным действием [7].

Несмотря на то, что печень является главным органом, где осуществляется метаболизм ВХ,

исследование ее ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, ЩФ) зачастую не выявляет каких-либо отклонений [8]. В то же время, существует предположение, что уровень ГГТП в сыворотке крови может быть ассоциирован с уровнем экспозиции ВХ [9]. Ранее проведенные исследования показали, что при воздействии ВХ изменения в состоянии гепатоцитов у лиц с признаками гепатоза проявляются статистически значимым повышением активности ГГТП, а при наличии увеличения печени — повышением концентрации ЩФ [10].

Тем не менее, остается неясным, насколько устойчивы во времени зарегистрированные изменения и оказывают ли влияние на уровень ферментами производственные факторы. В связи с этим **целью** данной работы явилось изучение состояния ферментов печени в ходе динамического обследования лиц, экспонированных ВХ.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное когортное обследование (2005 и 2009 гг.) 120 работников, занятых в производстве ВХ и ПВХ на одном из предприятий химической промышленности Иркутской области, среди которых были представители основных профессиональных групп — аппаратчики (53 чел.), слесари-ремонтники (29 чел.) и инженерно-технические работники (38 чел.).

Для исследования биохимических показателей кровь отбирали из локтевой вены при помощи вакуумных систем после 12-часового перерыва в приеме пищи. В отобранных образцах определяли активность ГГТП, ЩФ, ХЭ кинетическими методами при помощи тест-систем «Human» на биохимическом анализаторе «Cormay multi».

Расчет экспозиционной нагрузки нейротоксикантами проводился в соответствии с «Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса» [11, 12] сотрудниками группы математической обработки и моделирования.

Для статистической обработки результатов исследования использована интегрированная

Таблица 1

Изменение уровня ферментов печени в динамике обследования лиц, экспонированных винилхлоридом, в зависимости от стажа экспозиции, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Группа 1 (стаж менее 5 лет), n=19		Группа 2 (стаж 5–9 лет), n=33		Группа 3 (стаж 10–15 лет), n=32		Группа 4 (стаж более 15 лет), n=36	
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2
Возраст пациентов на момент обследования, лет	25 ^{*3,4} (27–45)	29 ^{*3,4} (27–49)	30 ^{*3,4} (27–37)	34 ^{*3,4} (31–41)	39 ^{*1,2,4} (35–48)	43 ^{*1,2,4} (39–52)	47 ^{*1,2,3} (43–51)	51 ^{*1,2,3} (47–55)
Стаж экспозиции ВХ на момент обследования, лет	3 ^{*2,3,4} (3–4)	7 ^{*2,3,4} (7–8)	7 ^{*1,3,4} (5–7)	11 ^{*1,3,4} (9–11)	12 ^{*1,2,4} (10–13)	16 ^{*1,2,4} (14–17)	21 ^{*1,2,3} (17–23)	25 ^{*1,2,3} (21–27)
Экспозиционная нагрузка, мг	58,9 ^{*2,3,4} (47,2–78,3)	115,6 ^{*2,3,4} (96,3–233,3)	145,4 ^{*1,3,4} (119,9–277,9)	195,3 ^{*1,3,4} (163,5–315,2)	422,1 ^{*1,2,4} (299,4–500,2)	528,5 ^{*1,2,4} (332,1–549,1)	616,9 ^{*1,2,3} (497,5–633,7)	654,2 ^{*1,2,3} (594,1–795,5)
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	181,0 (150,0–205,0)	166,5 (139,0–189,0)	216,0 (182,0–259,0)	184,0 (150,0–213,0)	192,0 (176,0–214,0)	178,5 (166,0–193,0)	199,0 (174,0–237,0)	170,0 (152,0–191,0)
p Wilcoxon Test	0,03		0,00007		0,008		0,00008	
Гамма-глутамилтрансфераза, ЕД/л	23,7 (18,7–31,7)	29,0 (21,0–36,0)	32,7 (25,0–42,0)	34,0 (26,0–57,0)	30,8 (24,2–36,6)	31,0 (25,0–41,5)	31,8 (24,0–39,2)	33,0 (27,0–45,0)
p Wilcoxon Test	0,06		0,08		0,2		0,2	
Холинэстераза, ЕД/л	7,5 (6,7–8,8)	8,8 (7,8–10,1)	8,3 (7,1–9,4)	9,2 (7,9–10,7)	8,2 (7,4–9,0)	9,4 (8,3–9,9)	7,8 (6,6–9,1)	8,7 (6,8–9,7)
p Wilcoxon Test	0,5		0,002		0,00008		0,002	

* Статистически значимые различия в показателях между группами (U-критерий Mann–Whitney; $p < 0,0083$).

система для комплексного статистического анализа и обработки данных STATISTICA 6.0 Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБУ «ВНИИ ЭЧ» СО РАМН). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Для сравнения количественных признаков в двух связанных выборках был применен Wilcoxon Matched Pairs Test. Проверку нулевой гипотезы об отсутствии различий между несколькими независимыми группами проводили при помощи рангового анализа вариаций ANOVA Kruskal–Wallis. В обоих случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Последующие попарные сравнения групп осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Mann–Whitney, применяя поправку Бонферрони при оценке достоверности различий (p). В тексте и таблицах результаты представлены в виде *медианы* (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й проценти-ли – Q_{25} – Q_{75}).

Для выявления зависимостей между изучаемыми параметрами проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Spearman (r). Анализ вида зависимостей возраста обследованных, экспозиционной нагрузки и стажа экспозиции ВХ осуществлялся методом множественной нелинейной регрессии с прямой пошаговой процедурой включения признаков. Критический уровень значимости различий (p) при проверке всех вышеперечисленных статистических гипотез принимался равным 0,05.

Выполненная работа не ущемляла права и не подвергала опасности обследованных, проводилась с информированного согласия пациентов, согласно приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003), соответствовала этическим нормам Хельсинкской декларации (2000).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ модификации содержания ферментов печени в сыворотке крови в зависимости от стажа экспозиции ВХ показал отсутствие статистически значимых различий между четырьмя изучавшимися группами по данным анали-

Таблица 2

Изменение уровня ферментов печени в динамике обследования лиц, экспонированных винилхлоридом, в зависимости от принадлежности к профессии, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Аппаратчики, n=53		Слесари-ремонтники, n=29		ИТР, n=38	
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2
Стаж экспозиции ВХ на момент обследования, лет	12 (7–20)	16 (11–24)	9 (5–14)	13 (9–18)	11 (7–18)	15 (11–22)
Экспозиционная нагрузка, мг	427* ³ (145–616)	528* ³ (302–654)	325 (101–581)	473* ³ (233–677)	265* ¹ (89–365)	317* ^{1,2} (189–397)
p Wilcoxon Test	0,00003		0,00001		0,00001	
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	199 (174–223)	174 (152–202)	207 (175–249)	180 (153–196)	191 (169–217)	168 (148–193)
p Wilcoxon Test	0,000022		0,003		0,00005	
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	30,3 (22,5–36,1)	33,0 (24,0–45,0)	30,1 (23,0–36,6)	30,0 (22,0–44,0)	33,2 (23,7–46,3)	35,0 (27,0–44,0)
p Wilcoxon Test	0,05		0,4		0,07	
Холинэстераза, ЕД/л	7,8 (7,1–8,7)	8,8 (7,8–9,9)	8,8 (6,4–10,3)	8,4 (7,0–9,9)	8,1 (7,1–9,1)	9,1 (7,8–10,2)
p Wilcoxon Test	0,000003		0,06		0,001	

* Статистически значимые различия в показателях между группами (U-критерий Mann–Whitney; $p < 0,017$).

за ANOVA Kruskal–Wallis и при первом, и повторном обследовании. В то же время с высоким уровнем статистической значимости выявлено снижение в динамике обследования уровня ЩФ в среднем на 10–12% у представителей всех стажевых групп и увеличение концентрации ХЭ у работающих 2–4-й групп на 11–14% (табл. 1).

Условия труда работников всех профессиональных групп данного производства относятся к одному классу и характеризуются как вредные (класс 3.1–3.2) [7]. Было установлено отсутствие межгрупповых различий в содержании ферментов печени у представителей разных профессий по данным анализа ANOVA Kruskal–Wallis. Однако в динамике обследования отмечалось снижение уровня ЩФ во всех изученных группах и увеличение концентрации ХЭ у аппаратчиков и ИТР (табл. 2).

При этом в последней из перечисленных групп зарегистрированы корреляционные связи, выражавшие слабой силы сопряженность концентрации ГГТП с экспозиционной нагрузкой и сроками воздействия ВХ ($r=0,35$; $p=0,036$ и $r=0,33$; $p=0,048$ соответственно). Регрессионный анализ позволил определить, что уровень данного фермента находился в статистически значимой детерминированности от вышеуказанных параметров: ГГТП = $22,1 + 0,009 \times \text{нагрузка} - 0,04 \times \text{стаж}^2$ ($r=0,45$; $r^2=0,20$; $p<0,02$; SEE=16,8). Уровень экспозиционной нагрузки в группе ИТР был статистически значимо ниже, чем у представителей двух других профессий.

Следует отметить наличие достоверных различий по уровню ЩФ от 6 до 16% и ХЭ от 13 до 20% в динамике обследования у представителей всех возрастных групп, а также увеличение концентрации ГГТП на 12% у лиц в возрасте от 40 до 49 лет (табл. 3).

У работающих моложе 30 лет установлено наличие корреляционной связи средней силы между уровнем экспозиционной нагрузки и содержанием ГГТП и ХЭ ($r=0,44$; $p=0,03$ и $r=0,61$; $p=0,02$ соответственно), а уровень ЩФ был сопряжен со стажем работы во вредных условиях труда ($r=0,48$; $p=0,01$). Данные зависимости нашли подтверждение в уравнениях регрессионного анализа: ХЭ = $-90 + 0,02 \times \text{нагрузка} + 7,02 \times \text{возраст} - 0,15 \times \text{стаж}^2 - 0,12 \times \text{возраст}^2$ ($r=0,87$; $r^2=0,76$; $p<0,004$; SEE=1,28) и ЩФ = $463,9 + 8,4 \times \text{стаж}^2 - 52 \times \text{стаж} - 0,2 \times \text{нагрузка} - 8,2 \times \text{возраст}$ ($r=0,69$; $r^2=0,47$; $p<0,02$; SEE=35,3).

У лиц в возрасте 30–39 лет связь между уровнем экспозиционной нагрузки и содер-

Таблица 3

Изменение уровня ферментов печени в динамике обследования лиц, экспонированных винилхлоридом, в зависимости от возраста, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	Группа 1 (возраст менее 30 лет), n=26		Группа 2 (возраст 30–39 лет), n=31		Группа 3 (возраст 40–49 лет), n=37		Группа 4 (возраст более 49 лет), n=26	
	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 1	Обследование 2
Возраст на момент обследования, лет	25 ^{*2,3,4} (22–27)	29 ^{*2,3,4} (27–31)	35 ^{*1,3,4} (32–37)	39 ^{*1,3,4} (36–41)	45 ^{*1,2,4} (42–47)	49 ^{*1,2,4} (46–51)	52 ^{*1,2,3} (51–54)	56 ^{*1,2,3} (55–58)
Стаж экспозиции ВХ на момент обследования, лет	5 ^{*2,3,4} (4–6)	9 ^{*2,3,4} (8–10)	10 ^{*1,3} (8–13)	14 ^{*1,3} (12–17)	17 ^{*1,2} (12–21)	21 ^{*1,2} (16–25)	13 ^{*1} (7–21)	17 ^{*1} (11–25)
Экспозиционная нагрузка, мг	89 ^{*2,3,4} (58,9–145,4)	182,8 ^{*2,3,4} (115,6–272,0)	360,4 ^{*1,3} (277,9–430,2)	404,4 ^{*1,3} (315,2–549,1)	497,5 ^{*1,2} (346,3–617,0)	571,6 ^{*1,2} (369,6–665,7)	370,8 ^{*1} (146,0–616,9)	434,1 ^{*1} (214,4–654,2)
p Wilcoxon Test	0,00003		0,00001		0,00001		0,00002	
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	190,5 (162,0–249,0)	167,0 (145,0–202,0)	187,0 (174,0–222,0)	185,0 (150,0–198,0)	199,0 (182,0–223,0)	178,0 (153,5–203,0)	212,0 (169,0–245,0)	175,0 (149,0–191,5)
p Wilcoxon Test	0,003		0,002		0,00003		0,005	
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	30,2 (23,7–37,5)	33,0 (25,0–40,0)	33,8 (22,8–38,3)	33,0 (24,0–50,0)	29,9 (23,3–36,5)	33,0 (25,5–43,0)	28,7 (21,5–36,2)	30,0 (25,0–41,5)
p Wilcoxon Test	0,3		0,1		0,02		0,3	
Холинэстераза, ЕД/л	8,6 (6,7–9,8)	8,9 (7,9–11,4)	8,3 (7,7–8,7)	9,2 (7,9–9,6)	8,0 (7,1–9,1)	8,9 (7,6–10,5)	7,6 (6,5–9,0)	8,3 (7,0–9,5)
p Wilcoxon Test	0,004		0,0004		0,002		0,005	

* Статистически значимые различия в показателях между группами (U-критерий Mann–Whitney; p<0,0083).

жанием ГГТП ($r = -0,41$; $p = 0,02$) имела следующий вид регрессионной зависимости: ГГТП = $-83,6 - 0,23 \times \text{нагрузка} + 0,00025 \times \text{нагрузка}^2$ ($r = 0,47$; $r^2 = 0,22$; $p < 0,03$; $SEE = 17,7$).

Работники 40–49 лет имели сопряженность уровня ГГТП со стажем экспозиции токсическими веществами ($r = 0,42$; $p = 0,009$). В то же время в уравнение регрессионной зависимости кроме данного показателя вошли также возраст и экспозиционная нагрузка: ГГТП = $-2001 + 89,9 \times \text{возраст} - 0,99 \times \text{возраст}^2 - 0,001 \times \text{нагрузка}^2 + 1,23 \times \text{стаж}$ ($r = 0,56$; $r^2 = 0,32$; $p < 0,015$; $SEE = 15,2$).

У работающих в возрасте 50 лет и старше выявлена сопряженность уровня ХЭ в сыворотке крови как со стажем работы, так и с экспозиционной дозой вредного вещества одной силы и направленности ($r = -0,47$; $p = 0,04$). При этом величина концентрации ХЭ в сыворотке крови у лиц данной группы имела следующий вид регрессионной зависимости: ХЭ = $13,9 - 0,00001 \times \text{нагрузка}^2 - 0,002 \times \text{возраст}^2 + 0,006 \times \text{нагрузка}$ ($r = 0,75$; $r^2 = 0,57$; $p < 0,005$; $SEE = 1,3$). Необходимо отметить, что лица в возрасте старше 49 лет имели стаж и уровень экспозиционной нагрузки, аналогичные таковым в группе работающих в возрасте 30–39 лет.

Известно, что при хронических воздействиях токсических факторов изменения в печени чаще протекают на фоне нормального или слегка повышенного уровня в крови ее специфических ферментов, причем в печеночной ткани наблюдается уменьшение ферментативной активности. Установленное снижение уровня ЩФ в сыворотке крови у работающих в условиях хронического контакта с ВХ на протяжении всего периода обследования указывает на признаки привыкания к воздействию токсического агента, что фактически свидетельствует о мнимом благополучии [13]. Кроме того, одной из причин наблюдаемого нами явления может быть адаптационное изменение свойств мембран клеток гепатоцеллюлярного тракта, вызванное нарушением обмена холестерина у данных лиц [14] и повлекшее за собой формирование более прочной структуры, защищающей клетки от возможного повреждающего воздействия химических веществ.

При обсуждении полученных результатов необходимо также отметить наличие сопряженности изучаемых показателей со стажем и/или экспозиционной нагрузкой только при рассмотрении когорты работающих по возрастным группам. При этом большая часть лиц первой группы работала в условиях, не превышающих предельно допустимые концентрации ВХ в воздухе рабочей зоны. В то же время именно в этой группе уровень всех изучаемых ферментов был сопряжен со стажем или экспозиционной нагрузкой, что свидетельствует об ответной реакции со стороны гепатоцитов на воздействие ВХ, имеющей, скорее всего, адаптационный характер. В «младшей» по стажу группе анализ показателей в зависимости от стажа экспозиции не выявил подобных закономерностей, что может быть обусловлено возрастной гетерогенностью — более 25% обследуемых были старше 45 лет и не обладали подобными адаптационными возможностями, что сказалось на результатах в целом по группе.

Во второй и четвертой возрастных группах около 25% обследуемых работали в условиях превышения предельно допустимых концентраций ВХ в 1,2 раза, а более 50% — при превышении этого параметра в 2 раза. В указанных когортах отмечено наличие сопряженности отдельных показателей с экспозиционной нагрузкой, причем выявленная связь имела характер обратной зависимости: увеличение нагрузки сопровождалось снижением выхода ферментов в кровь. Приведенный факт можно рассматривать для второй группы как переход в следующую фазу ответной реакции организма — привыкание, характеризующееся стабилизацией мембран гепатоцитов, так как данная взаимосвязь была отмечена для экскреторного фермента ГТПП. Для «старшей» возрастной группы установлена закономерность, скорее всего, характеризует начальные признаки нарушения синтетических функций печени, поскольку каса-

ется секреторного фермента ХЭ и свидетельствует о тенденции нарушения адаптационных процессов.

Обследуемые 40–49 лет имели самый большой стаж работы в условиях, превышающих предельно допустимые концентрации ВХ, и самый большой уровень экспозиционной нагрузки. Среди изучавшихся показателей в данной группе только уровень ГТПП был связан со стажем и экспозиционной нагрузкой и статистически значимо изменялся с увеличением последней в динамике обследования. Данные факты можно рассматривать в качестве признаков перехода в стадию, следующую за привыканием.

Таким образом, несмотря на схожесть изменения в динамике показателей, характеризующих состояние гепатоцитов, в группах, формируемых по стажу, профессии или возрасту, детерминированность этих показателей в зависимости от стажа и экспозиционной нагрузки отмечалась в основном лишь в возрастных когортах. Установленные закономерности отражают стадии адаптационных реакций, развивающиеся в ответ на различное по длительности и уровню воздействие ВХ, с учетом возрастных изменений организма.

Выводы

Хроническая экспозиция винилхлоридом приводит к снижению концентрации ЩФ и повышению уровня ХЭ в сыворотке крови в динамике обследования. Наибольшее количество детерминирующих связей выявлено у лиц моложе 30 лет (для уровня ГТПП обусловлено возрастом, для ХЭ и ЩФ — поглощенной дозой, стажем и возрастом). Для всех остальных возрастных групп характерно наличие детерминирующих связей для уровня отдельных ферментов. Среди профессиональных групп экспозиционная нагрузка и стаж играли роль предикторов только у ИТР, подвергающихся наименьшему воздействию токсикантом.

Список литературы

1. Официальный сайт ОАО «Саянскхимпласт». Дата обращения 05.02.2014. Режим доступа: URL: <http://www.sibvinyl.ru/ru/products/pvh>
1. The official website of «Sayanskkhimplast». [cited 2014 Feb 5]. Available from: URL: <http://www.sibvinyl.ru/ru/products/pvh>
2. Мещачкова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Тараненко Н.А., Сорокина Е.В., Есина В.К. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве винилхлорида и поливинилхлорида. Бюлл ВСНЦ СО РАМН 2008; 5:58-61.
2. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., Taranenko N.A., Sorokina E.V., Esina V.K. Hygienic aspects of working conditions at the modern productions of vinylchloride and polyvinylchloride. Bull East Siberian Scientific Center SB RAMS 2008; 5:58-61.
3. Sherman M. Vinyl chloride and the liver. J Hepatol 2009; 51:1074-81.
4. Соседова Л.М., Титов Е.А., Голубев С.С. Патоморфологические аспекты воздействия винилхлорида на ткань головного мозга белых крыс в динамике постконтактного периода Токсикол вестник 2009; 5:23-6.
4. Sosedova L.M., Titov E.A., Golubev S.S. Patomorphological aspects of exposure to vinyl chloride exposed tissues white rats in the dynamics of the postexposure period. Toksikol review 2009; 5:23-6.
5. Kielhorn J., Melber C., Wahnschaffe U., Aitio A., Mangelsdorf I. Vinyl chloride: still a cause for concern. Environ Health Perspect 2000; 108(7):579-88.
6. Профессиональные заболевания с преимущественным поражением гепатобилиарной системы. Дата обращения: 01.10.2013. Режим доступа: URL: <http://profbolezni.ru/content/professionalnye-zabolevaniya-s-preimushchestvennym-porazheniem-gepatobiliarnoy-sistemy>.
6. Occupational disease, mainly affecting the hepatobiliary system. [cited 2013 Oct 1]. Available from: <http://profbolezni.ru/content/professionalnye-zabolevaniya-s-preimushchestvennym-porazheniem-gepatobiliarnoy-sistemy>.

7. *Кудяева И.В., Бударина Л.А.* Биохимические критерии развития профессионально обусловленных заболеваний у пожарных. Мед. труда и пром. экология 2007; 6:12-8.
7. *Kudayeva I.V., Budarina L.A.* Biochemical criteria of occupationally related diseases formation in firemen. Occup med industrial ecology 2007; 6:12-8.
8. *Maroni M., Fanetti A.C.* Liver function assessment in workers exposed to vinyl chloride. Int. Arch Occup Environ Health 2006; 79 (1):57-65.
9. *Du C.L., Kuo M.L., Chang H.L., Sheu T.J., Wang J.D.* Changes in lymphocyte single strand breakage and liver function of workers exposed to vinyl chloride monomer. Toxicol Lett 1995; 77:379-85.
10. *Кудяева И.В., Демидова М.П., Бударина Л.А., Маснавијева Л.Б.* Состояние желудочно-кишечного тракта у лиц, контактирующих с хлорированными углеводородами. Экология человека 2009; 3:9-12.
10. *Kudayeva I.V., Demidova M.P., Budarina L.A., Masnavieva L.B.* The state of gastro-intestinal tract organs in persons exposed to chlorinated hydrocarbons. Human ecology 2009; 3:9-12.
11. *Дьякович М.П., Мещакова Н.М., Казакова П.В., Соловьева И.Ю.* Влияние стажевой ртутной нагрузки на динамику хронической ртутной интоксикации профессионального генеза. Бюлл ВСНЦ СО РАМН 2010; 1:36-40.
11. *Dyakovich M.P., Meshchakova N.M., Kazakova P.V., Solovyeva I. Yu.* Influence of mercury exposure accumulated during the length of service on dynamics of chronic mercury intoxication of occupational genesis. Bull East Siberian Scientific Center SB RAMS 2010; 1:36-40.
12. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05. М 2005:137.
12. Guidelines for the hygienic assessment of factors of working environment and working process. Criteria and classification of working conditions. Р 2.2.2006-05. М 2005:137.
13. *Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О.* Проблемы нормы в токсикологии. М.: Медицина, 1991:208.
13. *Trachtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel V.O.* Problems of norm in toxicology. М.: Medicine, 1991:208.
14. *Кудяева И.В., Маснавијева Л.Б., Бударина Л.А.* Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов. Экология человека 2011; 1:3-10.
14. *Kudayeva I.V., Masnavieva L.B., Budarina L.A.* Features and laws of violation of biochemical processes in the workers in the effects of different toxicants. Human ecology 2011; 1:3-10.

Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам В в Республике Саха (Якутия)

С.И. Семенов¹, Р.Г. Саввин¹, С.Г. Никитина¹, С.С. Максимова¹,
В.Г. Кривошапкин¹, С.С. Слепцова²

¹ Научно-исследовательский институт здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова

² Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета

Viral hepatitis B epidemiology in Sakha republic (Yakutia)

S.I. Semenov¹, R.G. Savvin¹, S.G. Nikitina¹, S.S. Maksimova¹, V.G. Krivoshapkin¹, S.S. Sleptsova²

¹ Scientific Research Institute of Health, Northeast federal university M.K. Ammosov

² Institute of Medicine, Northeast federal university

Цель исследования. Оценить эпидемиологическую ситуацию по вирусному гепатиту В в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы. Использованы материалы Роспотребнадзора по республике (форма 1) и результаты иммуноферментного анализа (ИФА) на маркёры вирусных гепатитов (HBsAg, а-HBcor IgG, а-HDV, а-HCV) у населения 17 районов республики.

Результаты. На изучавшейся территории отмечается тенденция к снижению заболеваемости острой и хронической формами гепатита В. По результатам ИФА распространенность маркёров вирусного гепатита В среди населения соответствует критериям умеренной (промежуточной), а вируса гепатита D — высокой интенсивности.

Выводы. Заболеваемость гепатитом С значительно выше — в 5 раз, чем по РФ.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, HBsAg, мутация, генотипы вируса В, маркёры вирусных гепатитов, ИФА диагностика.

Aim of investigation. To estimate epidemiologic state on viral hepatitis B in Sakha republic (Yakutia).

Material and methods. Data of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) for Sakha republic (report form #1) and results of *enzyme-linked immunoassay* (EIA) for viral hepatitis markers (HBsAg, а-HBcor IgG, а-HDV, а-HCV) in population of 17 areas of republic were utilized.

Results. In investigated region morbidity due to both acute and chronic forms of hepatitis B has a tendency to decrease. According to EIA results the prevalence of hepatitis B virus infection markers in population corresponds to criteria of intermediate intensity and for hepatitis D virus — to high intensity.

Conclusions. Morbidity due to hepatitis is significantly higher: i.e. 5 times over that for the Russian Federation in general.

Key words: chronic viral hepatitis B, HBsAg, mutation, virus genotypes B, markers of viral hepatitis, EIA diagnostics.

Семенов Сергей Иннокентьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИЗ СВФУ им. М.К. Аммосова, Республика Саха (Якутия). Контактная информация: insemenov@yandex.ru; 677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе 4 км, корп. С-2

Semenov Sergey I — MD, PhD, leading research associate, Ammosov Scientific Research Institute of Health, Northeast federal university, Sakha republic (Yakutia). Contact information: insemenov@yandex.ru; 677010, Yakutsk, 4 km of Sergelyahskoe highway, building S-2

В ирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей (гепатиты В, С, D и G) — одна из наиболее серьезных и актуальных проблем отечественного здравоохранения. Общее число носителей гепатита В в России превышает 3 млн человек. Около 90% новорожденных от матерей-носителей HBeAg инфицируются в процессе родов. У новорожденных гепатит В приобретает хроническое течение при заражении на первом году жизни в 50%, у взрослых в 5–10% [1].

Республика Саха (Якутия) — РС(Я) — весьма обширный регион с населением менее 1 млн человек, значительная часть ее лежит в зоне вечной мерзлоты. В настоящее время на территории Якутии отдельными группами исследователей выполнены работы по изучению различных аспектов проблемы вирусных гепатитов [2–4]. Показано, что частота HBs-антигенемии в индикаторных группах здорового населения г. Якутска (доноры крови и беременные женщины) составляет 3,6%, что не намного выше, чем в аналогичных группах на европейской части России.

По данным официальной регистрации органами Роспотребнадзора РФ и РС(Я) заболеваемости вирусными гепатитами В и С, отмечается снижение общей заболеваемости гепатитом В, в том числе вирусоносительства, что связано с проведением активной вакцинации. Тем не менее, заболеваемость *хроническим гепатитом В* (ХГВ) по РС(Я) в 2 раза выше, чем по России, — 33,2 и 14,0 на 100 тыс. населения соответственно.

Уровень носительства HBsAg в Якутии значительно (в отдельные годы в 3 раза) превосходил среднероссийский. В республике можно выделить два временных интервала в рамках анализируемого периода. С 1995 по 1999 г. отмечен высокий уровень вирусоносительства с отчетливым ростом показателей — от 213,8 на 100 тыс. населения в 1995 г. до 322,1 в 1999 г. (максимальные цифры). С 2000 г. зафиксировано существенное снижение показателей, причем началось оно на год раньше, чем в РФ. В результате в 2007 г. в РС(Я) уровень вирусоносительства снизился более чем в 5 раз и составил 55,8 на 100 тыс. населения, превосходя среднероссийский в 1,3 раза.

Исследования, выполненные в различных регионах России, позволили установить диапазон колебаний частоты обнаружения HBsAg от 1,2 до 9–11% [5–8]. Одним из регионов, где отмечена наибольшая частота обнаружения маркера гепатита В, является Якутия [9]. Отсутствуют сведения о генотипическом разнообразии *вируса гепатита В* (ВГВ), а также о возможных особенностях клинического течения заболевания, вызываемого этой инфекцией.

Вирус гепатита В — один из самых изменчивых ДНК-содержащих вирусов, что обусловлено сложным циклом репликации, включающим

этап обратной транскрипции РНК-прегенома [10]. В настоящее время в мире ведется активный поиск мутантных штаммов ВГВ, т. е. таких вариантов вируса, которые отличаются по нуклеотидным последовательностям ДНК от прототипных штаммов.

Актуальность таких исследований продиктована тем, что в результате действия различных селективных факторов в популяции появляются и закрепляются штаммы ВГВ, называемые ускользающими. Первыми об обнаружении мутанта ВГВ, способного ускользать от вакцин-индуцированного ответа, сообщили W.F. Carman и соавт. [11]. По мнению В. Weber [12], обобщившего наблюдения многих исследователей, особую важность имеет выявление мутантов ВГВ, сформировавшихся и закрепившихся под давлением внешних факторов отбора, таких как вакцинопрофилактика, а также лечение интерферонами и противовирусными препаратами.

В ряде работ уже описаны многочисленные варианты мутаций во всех генах ВГВ. В Западной Европе и США мутантные штаммы ВГВ найдены главным образом у пациентов после трансплантации печени и у инфицированных детей, рожденных от HBeAg-позитивных матерей, несмотря на вакцинацию [13]. Сегодня опубликованы данные о наличии большого количества мутаций в S-гене ВГВ, причем три из них (G145R, K141E и T 131I) существенно нарушают антигенную структуру HBsAg, что влияет на диагностические возможности иммуноферментных тест-систем [14].

Исследования по рассматриваемой проблеме в России единичны и касаются преимущественно определения серотипов HBsAg и генотипов ВГВ. И.Г. Нетесова и соавт. [15] показали, что у пациентов с ХГВ в Центральном федеральном округе РФ наиболее часто выявляется субтип HBsAg ayw2 (57%). Кроме того, в рамках этого исследования обнаружены также субтипы HBsAg ayw3var A и B, adw2.

Особенно интересны, с нашей точки зрения, такие исследования в регионах с высоким уровнем распространенности ВГВ и наличием других факторов, влияющих на эпидемический процесс (многонациональное население, активная миграция и др.). К числу таких регионов можно отнести Республику Саха (Якутия).

Материал и методы исследования

Анализ заболеваемости гепатитом В проведен по данным официальной регистрации Роспотребнадзора РС(Я) — форма 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 1999–2011 годы». *Иммуноферментный анализ* (ИФА) в условиях экспедиционного выезда в районы выполнялся на базе клиничко-диагностических лабораторий центральных больниц районов

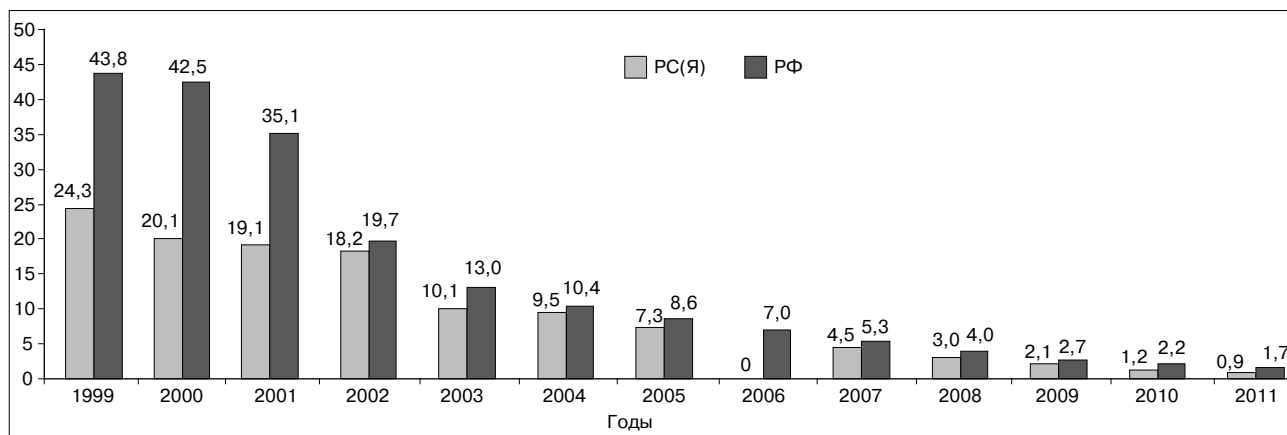


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости острым гепатитом В населения РС(Я) и РФ (в показателях на 100 тыс. населения)

с соблюдением всех санитарно-эпидемиологических правил и нормативов.

Использовались тест-системы АО «Вектор» (г. Новосибирск). Подтверждение положительных результатов проводилось на импортных тест-системах: HbsAg — на тест-системах «HbsAg UniForm II» (Organon Teknika), a-HCV — «Monalisa anti-HCV Plus» Version 2 (Био Рад), a-HDV — ИмБио и Вектор-Бест (по итогам двух постановок). Также были использованы тест-системы «Гепаскан HBsAg», «Гепаскрин» и экспериментальной серии тест-системы для детекции антител к ВГЕ производства ЗАО «Биосервис», (г. Москва), «Вектоген D — антитела-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест», (г. Новосибирск), «Anti-HBc EIA» Cobas Core, Хоффманн Ла Рош (Германия).

Обследовались жители 22 населенных пунктов из 17 районов (улусов) республики. Всего ИФА проведен у 26204 человек, из них у 16570 на наличие в сыворотке крови HbsAg, у 3398 — на a-HBc-суммарные, у 5464 — на HCV, у 772 — на a-HDV. Обследованию подвергались лица от 7 до 60 лет и выше.

Молекулярно-биологические исследования — полимеразная цепная реакция (ПЦР), генотипирование ВГВ — проводились на базе лаборатории молекулярной микробиологии и геной инженерии НИИ гриппа РАМН г. Санкт-Петербурга, лаборатории хронических вирусных инфекций НИИ вирусных препаратов им. О.Г. Анджпаридзе РАМН г. Москвы.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень заболеваемости гепатитом В в Российской Федерации в течение последних лет существенно изменялся в сторону снижения, что связано с результатами работы по предупреждению инфицирования ВГВ [16]. Республика Саха, по сообщениям некоторых авторов, относится к реги-

онам с высоким уровнем заболеваемости гепатитом В [17, 18].

Анализ официальных статистических данных показал, что заболеваемость *острым гепатитом В* (ОГВ) в Якутии в период с 1999 по 2011 г. снизилась более чем в 24 раза. Так, начиная с 1999 г., когда заболеваемость острым гепатитом В по Республике Саха достигала максимума — 24,3 на 100 тыс. населения, зафиксировано ее постепенное снижение до величины 0,9 в 2011 г.

В Якутии не было присущего многим территориям РФ значительного подъема заболеваемости ОГВ в период 1999–2011 гг. С 1999 по 2001 г. уровень заболеваемости на территории России намного превышал таковой по Якутии, достигая максимума в 1999 г. — 43,8 на 100 тыс. населения, в Якутии он составил 24,3 (рис. 1).

Основной причиной роста заболеваемости гепатитом В в России в 1999–2001 гг. явилось широкое распространение среди молодежи наркомании, в Якутии этот путь инфицирования не был актуальным. Начиная с 2002 г. показатели по ОГВ в РФ и РС(Я) практически не отличались и составляли 19,7–18,2 на 100 тыс. населения с достижением минимальных значений в 2011 г. — соответственно 1,7 и 0,9.

Таким образом, заболеваемость ОГВ в РС(Я) в анализируемый период была ниже (в отдельные годы существенно) среднероссийской. Период 2006–2011 гг. характеризуется ее стабильным снижением благодаря осуществлению программ вакцинопрофилактики. Необходимо иметь в виду, что материалы официальной статистики не отражают истинного положения дел, поскольку базируются на регистрации в основном клинически выраженных желтушных форм ОГВ. Больные с безжелтушными и субклиническими формами заболевания, как правило, не попадают в поле зрения врачей и не регистрируются.

Несмотря на отчетливое снижение числа больных острым гепатитом В среди жителей Якутии отмечаются высокие показатели заболеваемости

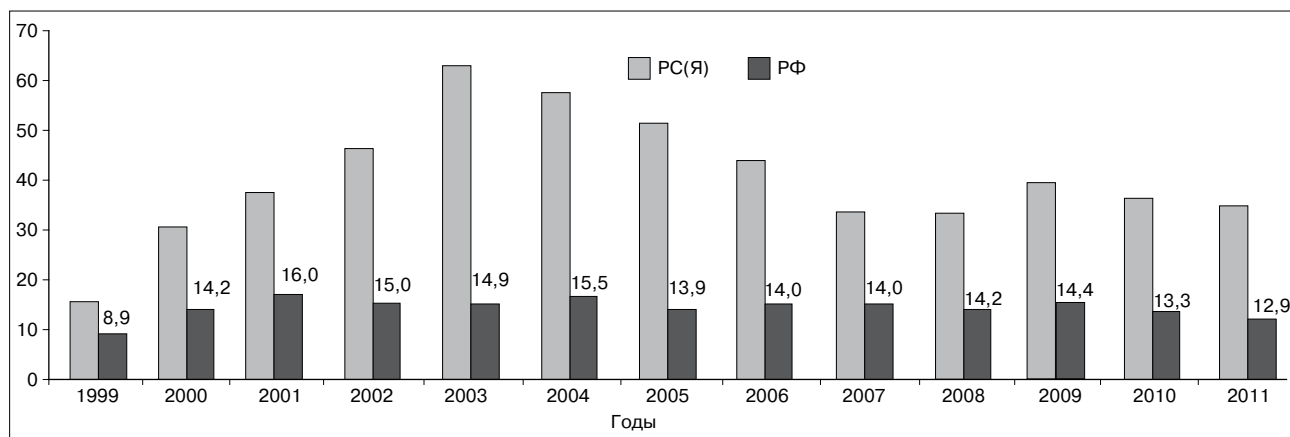


Рис. 2. Заболеваемость хроническим гепатитом В в РС(Я) и РФ в период с 1999 по 2011 г. (в показателях на 100 тыс. населения)

хроническими формами патологии. В настоящее время хорошо известно, что именно такие пациенты являются источниками инфекции для 90% заболевших острым гепатитом. На рис. 2 представлена сравнительная динамика показателей заболеваемости хроническим гепатитом В в РС(Я) и РФ.

С 1999 г. — первого года официальной регистрации ХГВ заболеваемость им в РС(Я) была почти вдвое выше, чем в РФ, — 15,3 и 8,9 на 100 тыс. населения соответственно. До 2001 г. наблюдался незначительный рост заболеваемости по России — до 16,0 на 100 тыс. жителей, затем происходит постепенное снижение — до 12,9 в 2011 г. В Якутии же отмечен более резкий подъем заболеваемости — до 63,3 на 100 тыс. населения в 2003 г. (среднероссийский уровень превышен в 4,2 раза). В дальнейшем имело место значительное снижение заболеваемости — до 34,3 в 2011 г. Несмотря на тенденцию к снижению уровень заболеваемости ХГВ в Якутии в 2011 г. был выше, чем в РФ более чем в 2 раза.

В результате проведенного анализа можно констатировать, что в Республике Саха происходило снижение заболеваемости различными формами гепатита В. Если для ОГВ показатели были всегда ниже данных по РФ, то для ХГВ они превышают общероссийские в 2 раза.

В рамках НИР в Институте здоровья СВФУ с 2002 г. проводятся исследования по активному выявлению больных и носителей вирусных гепатитов в республике. Были организованы экспедиционные выезды специальной медицинской бригады, оснащенной необходимым оборудованием для выполнения ИФА. Установлено, что на территории РС(Я) широта распространения маркеров вирусного гепатита В среди населения соответствует критериям умеренной (промежуточной) интенсивности, тогда как вируса гепатита D — высокой. Заболеваемость гепатитом С значительно (в 5 раз) выше, чем по РФ (рис. 3).

Генотип вируса гепатита В был определен в 29 образцах сыворотки крови от пациентов

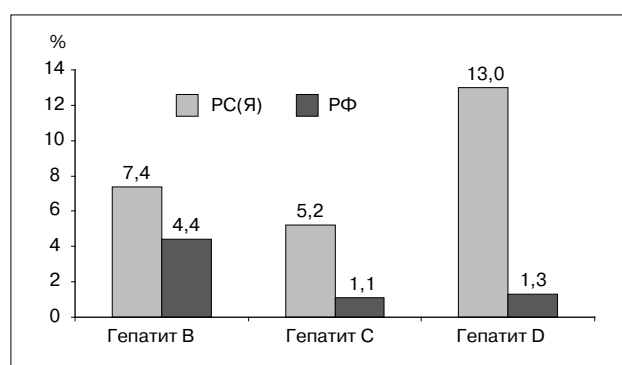


Рис. 3. Широта распространения маркёров вирусных гепатитов В, С и D в РС(Я) и РФ [16]

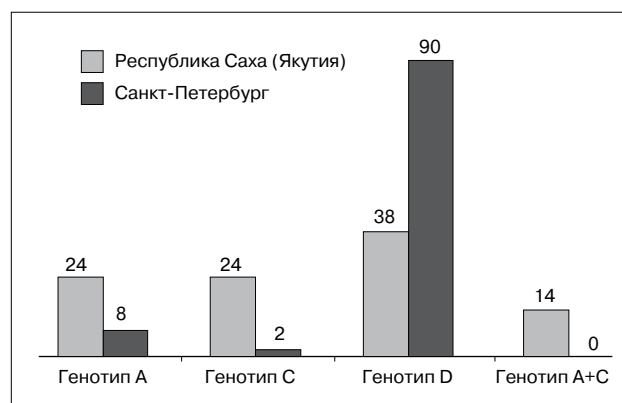


Рис. 4. Структура генотипов вируса гепатита В, циркулирующих на территории РС(Я) и в г. Санкт-Петербурге, %

из Якутии и 172 образцах от больных ХГВ из Санкт-Петербурга. Генотипирование ВГВ осуществляли с помощью методов ПЦР и RFLP в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) по схеме, предложенной В.М. Морозовым. У пациентов из Якутии выявлены три генотипа вируса гепатита В (рис. 4). В 38% найден генотип D, в равных долях (по 24%) определены генотипы А и С. В остальных случаях обнаружены смешанные формы хронического гепатита В с geno-

типами А и С (14%). Одновременно проведенное исследование по определению генотипов ВГВ у больных ХГВ из Карелии и Санкт-Петербурга показало превалирование генотипа D (90% случаев). У отдельных пациентов из европейской части России выявлен генотип А (8%).

Выводы

Уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В в г. Якутске на фоне тенденции к снижению был немного выше, чем по республике. За 7 лет (2002–2008 гг.) заболеваемость острым гепатитом В снизилась почти в 3 раза — от 67,1 до 22,0% из числа всех заболевших, хроническим в 2 раза — от 29,9 до 15,2%. По сравнению со среднереспубликанскими показателями (55,8 на 100 тыс. населения) уровень вирусоносительства стабилен и в 2 раза выше (102 на 100 тыс. жителей). Снижение общего уровня регистрируемых форм гепатита В связано с проводимой в послед-

ние годы все более широкой вакцинацией против гепатита В.

Наибольший удельный вес в этиологической структуре острых и хронических вирусных гепатитов, по данным отделения вирусных гепатитов ЯГКБ, приходится на гепатит D+В и С, чьи доли составили: ОGD (HDV + HBV-коинфекция) 40%, ХГD (HDV + HBV-суперинфекция) 41,2% и ОГС 26%, ХГС 40,7%. С учетом тяжести течения гепатита D и гепатита С, крайне неблагоприятного прогноза, быстрого формирования цирроза печени, развития гепатоцеллюлярной карциномы, частых летальных исходов такую ситуацию следует признать весьма тревожной.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов вируса В, выделенных у хронически инфицированных лиц из Усть-Алданского района, показал, что на территории Якутии в структуре циркулирующих генотипов ВГВ обнаружены три варианта — генотип А (44%), генотип С (12%) и генотип D (44%).

Работа проведена в рамках базового проекта государственного задания 3095 Министерства образования и науки.

Список литературы

1. *Таточенко В.К., Озеретковский Н.А., Федоров А.Н.* Иммунопрофилактика-2009: Справочник, 9-е изд., доп. М., 2009. 173 с.
1. *Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A., Fedorov A.N.* Immunological prophylaxis - 2009: Manual, 9 ed., add. M., 2009.173 p.
2. *Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В.* и др. Распространение маркеров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости. *Вопр вирусол* 1992; 4:194-6.
2. *Yashina T.L., Favorov M.O., Shahgildyan I.V.* et al. Spread of hepatitis B and delta markers in regions with contrast morbidity levels. *Vopr virusol* 1992; 4: 194-6.
3. *Шляхтенко Л.И., Нечаев В.В., Высоцкий В.С.* Механизмы и пути передачи вируса гепатита В (теоретическое исследование). В кн. Вирусные гепатиты А и В. Л., 1988. С. 18-23.
3. *Shlyahntenko L.I., Nechayev V.V., Vysotsky V.S.* Mechanisms and routes of conduction of hepatitis virus B (theoretical study). In: *Viral hepatitis A and B*. L., 1988. P. 18-23.
4. *Кузин С.Н., Икоев В.Н., Шахгильдян И.В.* и др. Закономерности перинатального инфицирования вирусом гепатита В на территориях, контрастных по уровню носительства HBsAg и HBeAg. *Вопр вирусол* 1990; 4:304-6.
4. *Kuzin S.N., Ikoev V.N., Shahgildyan I.V.* et al., Principles of perinatal hepatitis B virus infection in territories, contrast for HBsAg and HBeAg carriage level. *Vopr virusol* 1990; 4:304-6.
5. *Алейник М.Д., Рябикова Т.Ф., Бакаева И.А., Макаревич И.К.* Эпидемиологические закономерности распространения гепатита В и пути совершенствования противоэпидемических мероприятий. В кн. Вирусные гепатиты. Горький, 1988. С. 5-9.
5. *Aleynik M.D., Ryabikova T.F., Bakayeva I.A., Makarevich I.K.* Epidemiologic laws of spread of hepatitis B and approaches for improvement of anti-epidemic actions. In: *Viral hepatitis*. Gorky, 1988. P. 5-9.
6. *Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А.* и др. Итоги изучения и нерешенные вопросы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России. *ЖМЭИ* 1994; 5:26-32.
6. *Shahgildyan I.V., Onishchenko G.G., Khukhlovich P.A.* et al. Study results and unresolved questions of epidemiology and prophylaxis of parenteral viral hepatitis in Russia. *ZhMEI* 1994; 5:26-32.
7. *Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H., et al.* Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1995; 15(2):38-45.
8. *Кузин С.Н.* Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 242 с.
8. *Kuzin S.N.* Comparative epidemiologic features of hepatitis with parenteral route of transmission in Russia and selected CIS countries. Author's abstract. PhD degree thesis. M., 1998. 242 p.
9. *Садикова Н.В., Варламова И.А., Коршунова Г.С.* и др. Оценка роли полового и наркозависимого путей передачи вирусов гепатитов В и С. В кн. Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики. 2005. С. 302-3.
9. *Sadikova N.V., Varlamova I.A., Korshunova G.S.* et al., Estimation of role of sexual and narcotic-related routes of transmission of hepatitis B and C viruses. In: *Viral hepatitis: - issues of epidemiology, diagnostics, treatment and prophylaxis*. 2005. P. 302-3.
10. *Yamamoto K., Horikita M., Tsuda F., et al.* Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1994; 68: 2671–6.
11. *Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P., et al.* Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336:325-9.
12. *Weber B.* The diagnostic and clinical impact of the genetic variability of the S (surface) gene of hepatitis B virus. *J Lab Med* 2004; 28(1):56-69.

13. Weber B., Melchior W., Gehrke R., et al. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001; 64:312-9.
14. Seddigh-Tonekaboni S., Waters J.A., Jeffers S., et al. Effect of variation in the common 'a' determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2000; 60:113-21.
15. Нетесова И.Г., Баженов А.И., Купцова В.Э. и др. Субтипы HBsAg в образцах крови доноров Центрального федерального округа (ЦФО) России. В кн. Вирусный гепатит В — диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg). М., 2004 128-9.
15. Netesova I.G., Bazhenov A.I., Kuptsova V.E. et al. HBsAg subtypes in blood samples of donors of Russia Central federal district (CFD). In: *Viral hepatitis B - diagnostics, treatment and prophylaxis (to the 40-anniversary of HBsAg discovery)*. М., 2004; 128-9.
16. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М., 2003. 383 с.
16. Shahgildyan I.V., Mikhaylov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnostics, prophylaxis). М., 2003. 383 p.
17. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и других странах СНГ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 52 с.
17. Kuzin S.N. Comparative epidemiologic features of hepatitis with parenteral route of transmission in Russia and other CIS countries: Author's abstract. PhD degree thesis. М., 1998. 52 p.
18. Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 48 с.
18. Semenov S.I. Epidemiologic features and the clinical features of viral hepatitis B, C and delta in Republic Sakha (Yakutia): Author's abstract. PhD degree thesis. М., 2007. 48 p.

Клиническое наблюдение пациентки 65 лет с артралгией и болью в животе

А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин, Т.П. Некрасова

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

Clinical case of 65 year-old patient with arthralgia and abdominal pain

A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin, T.P. Nekrasova

*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 публикации. В рубрике «Клинический разбор» будут представлены клинические наблюдения пациентов, находившихся на стационарном лечении в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Каждое клиническое наблюдение сопровождается комментариями, отражающими этапность проведения дифференциально-диагностического поиска. Рубрика открывается клиническим наблюдением пациентки, у которой отмечался системный характер поражения с вовлечением нескольких органов.

Ключевые слова: боль в животе, артралгии, фиброз.

The aim of the publication. The «Clinical discussion» section will present clinical cases of the Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university. Each clinical case is accompanied by the comments reflecting stepwise differential diagnostic approach. The section is opened by clinical case of the patient with systemic disease and multiply organ involvement.

Key words: abdominal pain, arthralgia, fibrosis.

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 — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, 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, 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, Sechenov First Moscow state medical university

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Nekrasova Tatiana P — MD, associate professor, Chair of pathological anatomy, Sechenov First Moscow state medical university

Клиническое наблюдение

Пациентка И. 65 лет госпитализирована в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на постоянный генерализованный зуд кожи, умеренно интенсивные боли ноющего характера в области эпигастрия, иррадиирующие в левое и правое подреберья (периодически приобретают характер опоясывающих, возникают в среднем через 2–3 ч после еды и проходят самостоятельно в течение нескольких часов). Отмечает также сухость слизистых оболочек полости рта и глаз, боли в коленных, голеностопных, плечевых, лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кистей, больше выраженные в утренние часы, скованность в проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых суставах кисти и лучезапястных суставах в утреннее время длительностью до 40–60 мин, общую слабость.

Таким образом, у пациентки имеют место следующие клинические симптомы: боль в животе, кожный зуд, артралгии, ксеростомия и ксерофтальмия. Наличие боли в животе, прежде всего ее характер, локализация и время возникновения, позволяют предположить заболевание поджелудочной железы. Такой симптом, как зуд кожи, может выступать в качестве одного из проявлений заболеваний кожи, печени, эндокринной системы. Артралгии наблюдаются при ревматических, эндокринных, инфекционных, опухолевых, неврологических, аутоиммунных заболеваниях и травмах. Соответственно для установления возможной причины перечисленных симптомов требуются данные анамнеза и дополнительных методов обследования. Ксеростомия и ксерофтальмия являются наиболее частыми проявлениями болезни и синдрома Шегрена.

Несмотря на многообразие заболеваний, при которых могут встречаться описанные симптомы, их сочетание у одного обследуемого дает возможность существенно сузить круг дифференциально-диагностического поиска и обратить внимание прежде всего на группу аутоиммунных заболеваний.

Из анамнестических данных известно, что пациентку с 1969 г. (в возрасте 20 лет) стали беспокоить боли в коленных, голеностопных суставах, а впоследствии плечевых, лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кистей, носящие мигрирующий характер. В это же время появилась утренняя скованность в суставах длительностью до 30–40 мин. Изменения конфигурации суставов, цвета кожных покровов над суставами пациентка не отмечала. При рентгенологическом исследовании пораженных суставов, со слов больной (медицинская документация

утеряна), костно-деструктивных изменений или изменений околоуставных тканей не выявлено. Больная получала симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами с умеренным положительным эффектом. В дальнейшем боли в суставах возникали преимущественно в осенне-зимний период, проводилась симптоматическая терапия.

В 2006 г. (57 лет) больная впервые отметила сухость слизистых оболочек глаз, полости рта. Проведена биопсия околоушной слюнной железы и на основании гистологического исследования биоптата установлен диагноз синдрома Шегрена. Назначенная терапия метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут существенных положительных результатов не принесла. С этого времени в анализах крови впервые зафиксировано повышение уровня печеночных трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), дополнительное обследование не проводилось.

В октябре 2013 г. (64 года) появился зуд кожи. При амбулаторном обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена гепатомегалия, а при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) II степени.

С февраля 2014 г. пациентка отметила появление болей в области эпигастрия с описанными ранее характеристиками, потемнение мочи, желтушное окрашивание склер, снижение массы тела на 3 кг (в течение 6 мес). При обследовании в городской клинической больнице зарегистрировано повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 28 мм/ч, уровней аспартатаминотрансферазы (АсАТ) до 80,3 ЕД/л (норма 10–40), аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 54,7 ЕД/л (норма 0–34), ЩФ до 554,9 ЕД/л (норма 70–360), общего билирубина до 46,5 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 24,6 мкмоль/л (норма 0–5). Уровень амилазы крови не исследован. В анализах мочи — повышение содержание уробилина. Маркёры вирусов гепатитов В и С отрицательные.

При УЗИ брюшной полости определялись гепатомегалия, неоднородность и повышение эхогенности поджелудочной железы (размеры 28×16×27 мм); внутрипеченочные желчные протоки, холедох не расширены. На границе головки и тела поджелудочной железы визуализировалось образование размером 30×16 мм, гипоехогенное по структуре. На основании этих данных высказано предположение о наличии опухоли тела железы. Проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратом омнипак-350, при которой выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы (40×21 мм), признаков

панкреатической или билиарной гипертензии не найдено. При контрастном усилении очаги накопления контрастного вещества в поджелудочной железе не прослеживались. Вокруг головки железы и в малом сальнике, на уровне кардиального отдела желудка, паракавально на уровне почечных сосудов, в переднем нижнем средостении — увеличенные лимфатические узлы гомогенной структуры, накапливающие контрастный препарат.

В соответствии с результатами эндосонографии внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, поджелудочная железа нормальных размеров с четкими ровными контурами, патологические образования в ней отсутствуют. Вирсунгов проток шириной до 2,3 мм в области головки и 1–1,5 мм в области тела и хвоста железы. Размеры лимфатических узлов в панкреатобилиарной зоне увеличены до 12–14 мм. Установлен диагноз: хронический панкреатит в стадии обострения, реактивный гепатит. Рекомендована терапия полиферментными препаратами, прокинетики.

В амбулаторных условиях в марте 2014 г. выполнена *магнитно-резонансная томография* (МРТ) органов брюшной полости, при которой также были выявлены признаки забрюшинной лимфаденопатии, увеличение лимфатических узлов в области ворот печени, увеличение размеров головки поджелудочной железы. Симптомы билиарной или панкреатической гипертензии не обнаруживались.

Результаты колоноскопии свидетельствовали об отсутствии органической патологии толстой кишки.

В анализах крови, выполненных в марте 2014 г., отмечено нарастание уровней АлАТ до 90 ЕД/л (норма 0–34), АсАТ до 100 ЕД/л (норма 10–40), ГГТП до 931 ЕД/л (норма 0–73), ЩФ до 690 ЕД/л (норма 70–360), общего билирубина до 56 мкмоль/л (норма 3–21) и прямого билирубина до 39,6 мкмоль/л (норма 0–5). Также исследован уровень онкомаркера СА 19-9 — определен в пределах нормальных значений. Больная была направлена в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко с целью дополнительного обследования и верификации диагноза.

Семейный анамнез пациентки отягощен по заболеваниям щитовидной железы (мать страдала раком щитовидной железы, у двух сестер диагностирован аутоиммунный тиреоидит), а также по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (отец умер в 52 года от хронической сердечной недостаточности, 30-летняя дочь больной страдает дилатационной кардиомиопатией). Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные анамнеза заболевания подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у пациентки синдрома Шегрена. Речь идет именно о синдроме Шегрена как об одном из компонентов различных аутоиммунных заболеваний, а не о болезни Шегрена как самостоятельном аутоиммунном заболевании. Объяснить это можно прежде всего характером начала заболевания, первым признаком которого выступают артралгии, а также спектром его проявлений с вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы, печени, лимфатических узлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства.

Описание времени начала, течения заболевания суставов и характера их поражения позволяет исключить из круга дифференциального диагноза инфекционную, эндокринную, опухолевую патологию и травмы. Учитывая отсутствие каких-либо изменений со стороны суставов по данным объективного осмотра и рентгенологического исследования на момент начала болезни, можно с высокой долей вероятности говорить о наличии у пациентки артралгий, выступающих в качестве одного из проявлений аутоиммунного заболевания.

При анализе данных анамнеза нельзя не обратить внимания на жалобы больной, послужившие причиной для обращения за медицинской помощью в феврале 2014 г., при этом сочетание болей в животе, желтухи и потери массы тела обосновывало необходимость исключить в первую очередь злокачественные новообразования поджелудочной железы и желчных протоков.

Оценка результатов проведенного до момента госпитализации обследования не позволяет сделать однозначное заключение о характере поражения поджелудочной железы. Данные КТ и МРТ органов брюшной полости свидетельствуют об увеличении размеров головки железы, в то же время, согласно показателям эндосонографии, размеры указанного участка поджелудочной железы находились в пределах нормы. Важно отметить, что ни при одном из перечисленных выше методов визуализации очаговые образования в области головки или других отделов железы не определяются, что наряду с нормальными уровнями онкомаркера СА 19-9 позволяет с высокой степенью достоверности исключить злокачественные новообразования органа.

Кроме того, лабораторные и инструментальные исследования дают возможность предположить заболевание печени, характеризующееся цитоллизом и холестазом. Учитывая возраст, пол пациентки, а также данные визуализации, наиболее вероятным представляется диагноз первичного билиарного цирроза, тем не менее, нельзя исключить и первичный склерози-

руюший холангит с поражением мелких внутрипеченочных протоков. В анамнезе пациентки нет указаний на прием обладающих потенциальным гепатотоксичным действием лекарственных препаратов, поэтому лекарственно-индуцированное поражение печени можно с высокой долей вероятности исключить.

Предположение о существовании у обследуемой первичного холестатического заболевания печени способно объяснить наличие такого клинического симптома, как кожный зуд, который является одним из основных проявлений этой группы заболеваний печени. Данные ЭГДС свидетельствуют также о развитии портальной гипертензии, генез которой (печеночная, подпеченочная или надпеченочная) нуждается в уточнении.

Подводя итог, следует заметить, что данные анамнеза подтверждают наличие у пациентки синдрома Шегрена, заболеваний печени и поджелудочной железы, предположения о которых были сформулированы еще на этапе анализа жалоб больной. Наряду с этим получены новые сведения: обнаружено увеличение лимфатических узлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, зарегистрированы признаки портальной гипертензии, что требует дополнительного исследования.

Объективные данные при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,4 °С. Рост 155 см, масса тела 62 кг, индекс массы тела 25,8 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски. Периферических отеков нет. Деформации суставов, изменения цвета кожных покровов над суставами не выявлено. Объем пассивных и активных движений в суставах сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации — в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 70 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии на 4 см, край плотный, заострен. Размеры селезенки не увеличены, поверхность гладкая, пальпация безболезненна. При перкуссии: длинник — 10 см, поперечник — 4 см.

Данные объективного осмотра указывают на наличие у пациентки гепатомегалии, подтверждаемая тем самым результаты проведенных ранее инструментальных исследований.

Отсутствие каких-либо изменений со стороны суставов свидетельствует, как и предполагалось ранее, в пользу артралгии.

Согласно полученным данным, у пациентки нет признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронической сердечной недостаточности, что делает возможным исключение

из круга дифференциального диагноза портальной гипертензии группы факторов, ведущих к формированию надпеченочной портальной гипертензии.

В соответствии с результатами лабораторных исследований отмечалось повышение СОЭ до 56 мм/ч, остальные показатели клинического анализа крови находились в пределах нормы. Отклонений в общем анализе мочи, общем анализе кала не выявлено. Уровень амилазы мочи в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровня АсАТ до 171 ЕД/л (норма 10–40), АлАТ до 111 ЕД/л (норма 5–49), ЩФ до 1432 ЕД/л (норма 70–360), ГГТП до 663 ЕД/л (норма 0–73), общего билирубина до 42,3 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 29,9 мкмоль/л (норма 0–5). Показатели амилазы крови и креатинина были в границах нормы.

По данным электрофореза белков сыворотки крови определялась гипергаммаглобулинемия — 30,2% (норма 11,1–18,8), а при исследовании иммуноглобулинов обнаружено повышение уровня IgM и IgG соответственно до 4,54 г/л (норма 0,4–2,3) и 27,16 г/л (норма 7–16). При исследовании аутоантител выявлены антимитохондриальные антитела (АМА) — 87,2 МЕ/мл (норма <10). Тесты на антинуклеарные антитела (АНА), антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM) и антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) были отрицательными.

Результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки заболевания печени, причем это заболевание проявляется признаками как гепатита, так и холестаза. Выявление АМА, увеличение содержания IgM, ЩФ и ГГТП наряду с демографическими характеристиками (возраст, пол) позволяют предположить первичный билиарный цирроз. В то же время повышение уровня гамма-глобулинов, IgG, а также печеночных трансаминаз свидетельствует в пользу аутоиммунного гепатита. Количество баллов по шкале, разработанной международной рабочей группой по изучению аутоиммунного гепатита (IAIGH), у пациентки равнялось 7 (не учтены данные гистологического исследования печени ввиду их отсутствия), что не позволяет говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита.

Тем не менее, поскольку у больной имеются признаки первичного билиарного цирроза, целесообразно оценить вероятность сочетания аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза (так называемый overlap-синдром). В соответствии с диагностическими критериями у пациентки отмечается повышение уровня ЩФ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, ГГТП более чем

в 5 раз, а также определяются АМА. Таким образом, два из трех возможных критериев первичного билиарного цирроза в рамках overlap-синдрома положительные. При оценке соответствия изменений в анализах крови критериям аутоиммунного гепатита в рамках overlap-синдрома, положительным оказался лишь один из трех возможных критериев, а именно повышение уровня гамма-глобулинов и/или IgG более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы. Поэтому для подтверждения сочетания у пациентки аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза требуется проведение биопсии печени.

По результатам обследования признаки воспаления и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы отсутствуют. С целью определения характера поражения железы необходимо применение лучевых методов диагностики.

На этом этапе также следует вернуться к вопросу происхождения портальной гипертензии, признаки которой, а именно ВРВП, были обнаружены еще в амбулаторных условиях. Надо подчеркнуть, что при объективном осмотре признаки портальной гипертензии не выявлены. Нормальные показатели белоксинтетической функции печени, отсутствие признаков печеночной энцефалопатии, объективных данных, характеризующих печеночную недостаточность, позволяют с высокой степенью достоверности исключить цирроз печени как одну из возможных причин внутрипеченочной портальной гипертензии. Таким образом, устранен ряд факторов, способствующих развитию надпеченочной и внутрипеченочной портальной гипертензии. Для исключения группы причин, ведущих к формированию подпеченочной портальной гипертензии, показана визуализация брюшной полости с применением УЗИ и/или КТ с внутривенным контрастированием.

На электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 74 в минуту, полувертикальная позиция электрической оси сердца по Вильсону.

При УЗИ брюшной полости выявлены: гепатомегалия, расширение воротной вены (13 мм), увеличение лимфатических узлов, образующих конгломерат, в области ворот печени увеличение парааортальных лимфатических узлов. Размеры поджелудочной железы 31×18×24 мм. Вирсунгов проток не расширен. Признаков билиарной гипертензии не обнаружено.

Пациентке была проведена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратом омнипак-350, по данным которой выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы до 46 мм. Очаги патологического накопления контрастного препарата не визуализи-



Рис. 1. Увеличение размеров головки поджелудочной железы до 46 мм (овал). Очаги патологического накопления контрастного препарата не визуализируются



Рис. 2. Перипанкреатическая клетчатка структурна, с зонами уплотнения в области головки и хвоста поджелудочной железы (овал). В паренхиматозную и отсроченную фазы контрастирования в этой области определялись отдельные тонкие гиподенсные участки (белая стрелка). В области головки железы видны увеличенные лимфатические узлы (черная стрелка)

зировались (рис. 1). Вирсунгов проток не расширен. Перипанкреатическая клетчатка структурна с зонами уплотнения в области головки и хвоста железы. В паренхиматозную и отсроченную фазы контрастирования в этой области определялись также отдельные тонкие гиподенсные участки. Обнаружено увеличение лимфатических узлов в области головки поджелудочной железы, карди-

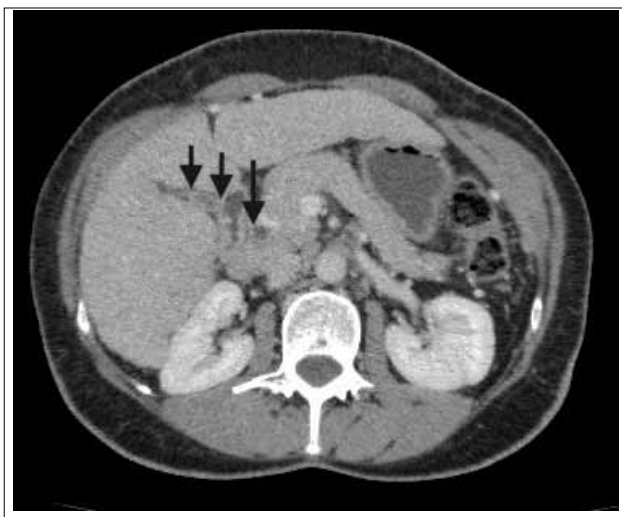


Рис. 3. Уплотнение стенок холедоха, общего печеночного протока, желчного пузыря (черные стрелки)



Рис. 4. Тонкий слой уплотнения тканей по типу *halo* толщиной до 3 мм вокруг артерии левой доли печени

ального отдела желудка, парааортально и в передненижнем отделе средостения (рис. 2). Размеры печени умеренно увеличены, очаги патологического накопления контрастного препарата не визуализировались. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Отмечалось уплотнение стенок холедоха, общего печеночного протока, желчного пузыря (рис. 3). Вокруг артерии левой доли печени определялся тонкий слой уплотнения тканей по типу *halo* толщиной до 3 мм (рис. 4). Воротная вена расширена до 13,3 мм, выявля-

ны признаки пристеночного (неокклюзирующего) тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену, спленоомегалии и расширения селезеночной вены.

Таким образом, данные инструментальных исследований дают возможность исключить группу причин, ведущих к развитию надпеченочной портальной гипертензии, а также большинство состояний, выступающих в качестве этиологических факторов печеночной портальной гипертензии. Выявленный при КТ органов брюшной полости тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену позволяет сделать заключение о том, что портальная гипертензия у этой пациентки является подпеченочной.

Изменения со стороны поджелудочной железы являются результатом воспалительно-фиброзирующих процессов, затронувших, исходя из данных КТ, и сосуды органов брюшной полости (тонкий слой уплотнения тканей вокруг артерии левой доли печени), и лимфатические узлы брюшной полости, а также передненижнего отдела средостения.

Следовательно, у пациентки наиболее вероятно имеет место системное заболевание аутоиммунной этиологии с поражением поджелудочной железы, печени, вероятно, мелких желчных протоков, лимфатических узлов, слюнных и слезных желез, суставов. Принимая во внимание возраст больной, спектр пораженных органов, а также характер изменений, выявленных при КТ органов брюшной полости, можно предположить IgG4-ассоциированное системное заболевание. Для подтверждения этого диагноза необходимо исследование уровня IgG4 в сыворотке крови и проведение гистологического исследования пораженного органа с определением количества экспрессирующих IgG4 плазматических клеток.

Результаты исследования крови с определением уровня IgG4 свидетельствовали о его повышении в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы (2,98 г/л). По данным гистологического исследования биоптата печени дольковое и балочное строение прослеживалось не везде: паренхима разделена на фрагменты разного размера полями соединительной ткани, отдельные центральные вены смещены (рис. 5). Определялись единичные мелкие внутривенные некрозы гепатоцитов (до 1–3 клеток) с лимфомакрофагальной инфильтрацией и единичные довольно глубокие перисептальные некрозы с лимфомакрофагальной, с примесью плазмидиоцитов, инфильтрацией (рис. 6).

Вблизи одной из фиброзных септ были обнаружены структуры, напоминающие розетки гепатоцитов. Фиброзная строма была отечна, фибробласты и коллагеновые волокна образовывали

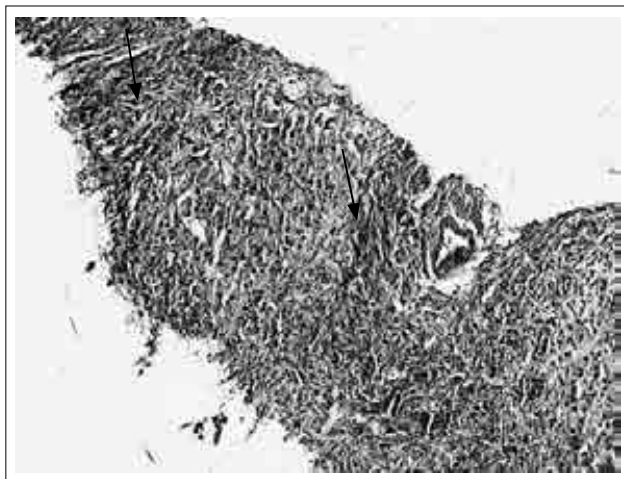


Рис. 5. Нарушение долькового и балочного строения: паренхима разделена на фрагменты разного размера полями соединительной ткани (стрелки), окраска по Массону

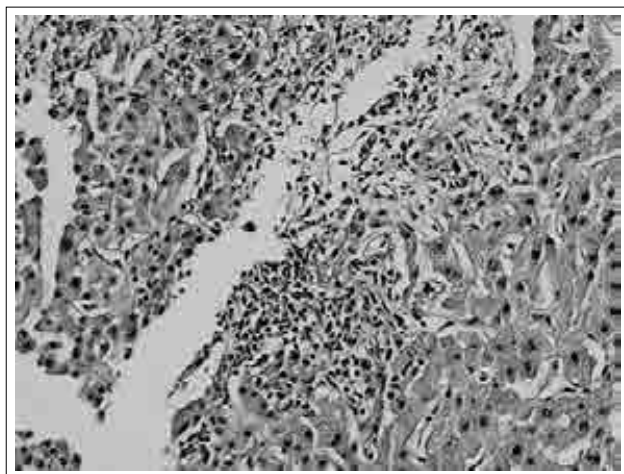


Рис. 6. Перисептальный некроз с лимфомакрофагальной, с примесью плазмочитов, инфильтрацией, окраска гематоксилином и эозином

муаровые структуры, в которых располагались мелкие пролиферирующие желчные протоки без просветов, с умеренным полиморфизмом билиарного эпителия (рис. 7). Отмечалась умеренная очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация с примесью плазмочитов и лейкоцитов. Желчных протоков обычного строения в препарате не найдено. Также были выявлены остаточные явления васкулита мелких ветвей печеночных артерий и флебита с выраженным склерозом и гиалинозом, умеренного склероза стенок центральных вен и перивенулярного склероза (см. рис. 7). Границы фиброзных септ были размыты из-за большого количества тонких фиброзных ветвящихся септ.

На основании описанных изменений морфологом сделано заключение о наличии в биоптате печени хронического гепатита с признаками нарушения строения печени (тяжелый фиброз с тенденцией к формированию цирроза). Ступенчатые

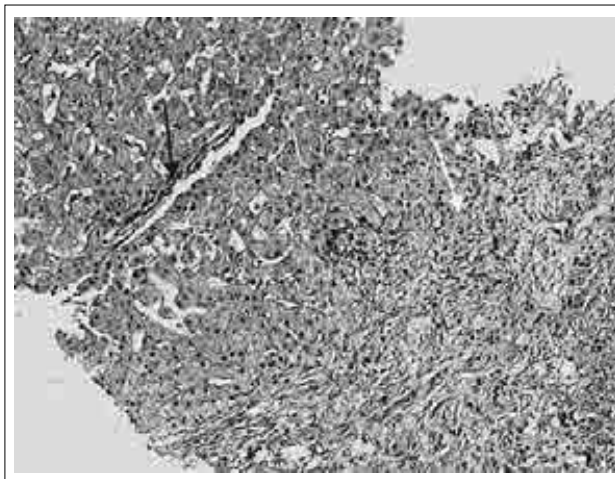


Рис. 7. Фибробласты и коллагеновые волокна образуют муаровые структуры (белая стрелка), в которых располагаются мелкие пролиферирующие желчные протоки без просветов, с умеренным полиморфизмом билиарного эпителия. Умеренный склероз стенок центральных вен и перивенулярный склероз (черная стрелка), окраска по Массону

некрозы, розетки гепатоцитов и примесь плазмочитов в инфильтрате соответствовали морфологическим критериям аутоиммунного гепатита, а признаки холангиопатии расценены как возможные проявления первичного холестатического заболевания печени.

Итак, результаты гистологического исследования биопсийного материала подтверждают высказанное ранее предположение о сочетании аутоиммунного гепатита и первичного холестатического заболевания печени. В этом случае такой симптом, как артралгии, может выступать в качестве одного из проявлений аутоиммунного процесса, а синдром Шегрена — в качестве сопутствующего аутоиммунного заболевания. Однако этот диагноз не позволяет объяснить природу изменений поджелудочной железы, перипанкреатической клетчатки, сосудов брюшной полости, лимфатических узлов брюшной полости и переднего средостения, выявленных по данным различных методов визуализации. Поэтому очевидной становилась необходимость исключения у обследуемой больной IgG4-ассоциированного заболевания.

При исследовании параметров крови, уровень IgG4 в сыворотке превышал верхнюю границу нормы (1,35 г/л) более чем в 2 раза. При гистологическом исследовании биоптата печени были выявлены лимфомакрофагальная инфильтрация, фиброз с расположением коллагеновых волокон в виде муаровых структур и склероз вен, которые составляют триаду изменений, характерных для поражения печени в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания. С целью верификации диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование с определе-

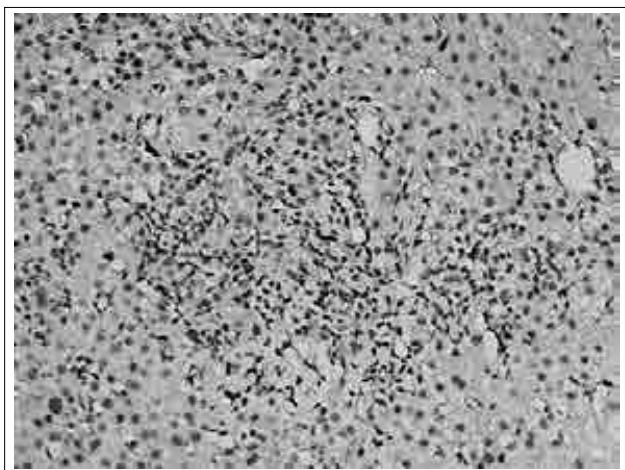


Рис. 8. Экспрессирующие IgG4 клетки в составе инфильтратов фиброзной стромы

нием количества IgG4-экспрессирующих клеток в биоптате.

По данным иммуногистохимического типирования с антителами к IgG4, положительно окрашенные клетки выявлялись в количестве от 0 до 10 в составе инфильтратов фиброзной стромы при большом увеличении в 10 полях зрения. Диагностически значимым считается количество экспрессирующих IgG4 клеток ≥ 10 в одном поле зрения при большом увеличении (рис. 8).

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен диагноз «IgG4-ассоциированное заболевание»: IgG4-ассоциированная холангиопатия, IgG4-ассоциированный аутоиммунный гепатит, аутоиммунный панкреатит, хронический сиалоаденит, интраабдоминальная лимфаденопатия; тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену; подпеченочная портальная гипертензия — ВРВП II степени; спленомегалия.

Пациентке назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут (из расчета 0,6 мг/кг массы тела) на срок 4 недели. На фоне его приема зафиксированы повышение уровня глюкозы крови до 10,4 ммоль/л натощак, эпизоды повышения артериального давления, максимально до 170/110 мм рт. ст. Поэтому доза препарата была снижена до 10 мг/сут и к терапии добавлен азатиоприн 100 мг/сут. В связи с выявленными при КТ органов брюшной полости признаками неокклюзирующего тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену больной был назначен фраксипарин 0,4 мл подкожно.

Обсуждение

IgG4-ассоциированное системное заболевание характеризуется развитием иммуноопосредованного воспалительного процесса с выраженным фиброзом с муаровым расположением коллагено-

новых волокон, формированием плотных лимфо-плазмоцитарных инфильтратов с высоким содержанием экспрессирующих IgG4 плазматических клеток в пораженных органах и в большинстве случаев повышением уровня IgG4 в сыворотке крови. История открытия этого заболевания началась с описания аутоиммунного панкреатита в 1995 г. Позднее было установлено, что более чем у половины пациентов с аутоиммунным панкреатитом доминирующими являются экстрапанкреатические проявления. Существование единого механизма повреждения позволяет объяснить однотипный характер изменений в пораженных органах и объединить казалось бы несвязанные между собой заболевания в одно [1].

В настоящее время опубликовано лишь несколько эпидемиологических исследований, согласно результатам которых распространенность IgG4-ассоциированного системного заболевания составляет 100 случаев на 1 000 000 населения, а частота — 1 случай на 100 000 населения в год. Большинство авторов сходятся во мнении, что частота и распространенность этого заболевания остаются недооцененными [2]. Заболеваемость выше среди мужчин (соотношение мужчин и женщин достигает 8:1), пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет [3].

В данном клиническом наблюдении в качестве первого симптома заболевания можно рассматривать артралгии, появившиеся в возрасте 20 лет. В исследовании M.T. Huggett и соавт. [4] такой симптом встречается у 3% пациентов с IgG4-ассоциированным системным заболеванием.

Впоследствии в соответствии с данными анамнеза обнаружены признаки поражения слюнных и слезных желез, которые наблюдаются у 13% больных. На основании результатов гистологического исследования был установлен диагноз синдрома Шегрена. Взгляды врачей и ученых на характер поражения слюнных и слезных желез в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания расходятся, большинство считают, что компонентом этого заболевания может выступать только болезнь Микулича. Тем не менее, описаны случаи IgG4-ассоциированного заболевания, протекающего с синдромом Шегрена [5]. Поэтому хронический сиалоаденит как проявление синдрома Шегрена был включен в диагноз IgG4-ассоциированного системного заболевания у наблюдавшейся больной.

Причинами для обращения пациентки к врачу в возрасте 64 лет послужили боль в животе умеренной интенсивности, желтуха, снижение массы тела, а также общая слабость. Важно отметить, что появление указанных симптомов не сопровождалось признаками внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Более того, согласно данным литературы, симптомы острого или хронического панкреа-

тита на момент дебюта IgG4-ассоциированного заболевания обнаруживаются лишь в небольшом проценте случаев, а спектр проявлений, описанных у больной, является типичным для пациентов с IgG4-ассоциированным системным заболеванием [1, 6].

Такие симптомы, впервые возникшие у пожилого человека, в сочетании с признаками механической желтухи, а иногда и сахарного диабета, требуют исключения злокачественной опухоли поджелудочной железы или желчных протоков. Обследование этой категории больных должно включать в себя не только различные методы лучевой диагностики, но и лабораторные тесты. В работе, выполненной М.С. Chang и соавт. [7], было показано, что исследование уровня онкомаркера СА 19–9 наряду с определением содержания IgG4 в сыворотке крови позволяет провести дифференциальный диагноз между аутоиммунным панкреатитом, особенно в случае очаговой формы заболевания, и раком поджелудочной железы. Диагностическая точность такой модели (при условии, что уровень IgG4 превышает 280 мг/дл, а онкомаркера СА 19–9 не превосходит 85 МЕ/мл) составляет 85,6%. У пациентки, представленной в рассмотренном клиническом наблюдении, уровень IgG4 составил 2,98 г/л (298 мг/дл), а онкомаркера СА 19–9 не превышал 25 МЕ/мл. Следовательно, рак поджелудочной железы у нее может быть с высокой степенью достоверности исключен.

В настоящее время существует большое число национальных критериев диагностики аутоиммунного панкреатита: американские (критерии клиники Мейо), японские, объединенные азиатские, немецкие (критерии M-ANNHEIM) [8]. Наиболее тщательно разработаны критерии HiSORT (клиника Мэйо) [9]. Система HiSORT включает следующие группы признаков: данные гистологического исследования (*Histology*), визуализации поджелудочной железы (*Imaging*), результаты серологических тестов (*Serology*), поражение других органов (*Other organ involvement*), а также ответ на терапию глюкокортикоидами (*Response to steroid treatment*). Обнаруженные при обследовании изменения дают следующие уровни вероятности диагноза аутоиммунного панкреатита:

- уровень А — подразумевает выявление типичных гистологических признаков заболевания;
- уровень В — учитывает типичные лабораторные и инструментальные данные;
- уровень С — основан на положительном ответе на терапию глюкокортикоидами [10].

У пациентки, по данным КТ органов брюшной полости, определялось увеличение головки поджелудочной железы, а в паренхиматозную и отсроченную фазы контрастирования в области головки и хвоста железы визуализировались

отдельные тонкие гиподенсные участки. При эндосонографии обнаружена неравномерность вирсунгова протока (ширина в области головки до 2,3 мм, а в области тела и хвоста 1–1,5 мм). Кроме того, были выявлены признаки поражения других органов и систем, подтвержденные результатами гистологического и иммуногистохимического исследований, — печени и желчных протоков, слюнных и слезных желез, а также увеличение лимфатических узлов брюшной полости и передненижнего отдела средостения, артралгии. Уровень IgG4 в сыворотке составлял 2,98 г/л и превышал верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Таким образом, диагноз аутоиммунного панкреатита в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания у пациентки соответствовал уровню вероятности В.

Для IgG4-ассоциированного холангита характерно формирование стриктур крупных желчных протоков. В зависимости от уровня поражения желчных протоков, по данным эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (или магнитно-резонансной холангиографии), различают следующие варианты IgG4-ассоциированного холангита [2]:

- тип 1 — изолированный стеноз дистального отдела общего печеночного протока;
- тип 2 — диффузные стенозы внепеченочных желчных протоков;
- тип 3 — стенозы дистального и проксимального (в области ворот печени) отделов общего печеночного протока;
- тип 4 — изолированный стеноз проксимального (в области ворот печени) отдела общего печеночного протока.

Результаты инструментальных исследований свидетельствуют об отсутствии у пациентки стриктур вне- и внутрипеченочных желчных протоков. Признаки холангиопатии были выявлены только при гистологическом исследовании печени, т. е. имело место поражение мелких внутрипеченочных желчных протоков. Такие данные требовали исключения первичного склерозирующего холангита, протекающего с поражением мелких внутрипеченочных желчных протоков.

В отличие от IgG4-ассоциированного холангита первичному склерозирующему холангиту присущи следующие особенности: начало заболевания в более молодом возрасте (25–45 лет), высокая частота ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника, иной характер поражения желчных протоков (чередование участков стенозирования с престенозическими расширениями), высокий риск развития холангиоцеллюлярной карциномы, отсутствие вовлечения других органов, нормальные сывороточные уровни IgG4 и неэффективность терапии с применением глюкокортикоидов. Учитывая возраст пациентки на момент появления первых признаков поражения

желчных протоков (64 года), вовлечение в патологический процесс других органов, высокий уровень IgG4 в сыворотке крови, а также результаты гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени, даже несмотря на отсутствие типичных проявлений IgG4-ассоциированного холангита, холангит с поражением мелких внутрипеченочных желчных протоков в описываемом случае рассматривался как IgG4-ассоциированный [3].

В литературе представлены клинические наблюдения пациентов с IgG4-ассоциированным аутоиммунным гепатитом [11]. Особенность этого компонента IgG4-ассоциированного системного заболевания в отличие от аутоиммунного гепатита как самостоятельной нозологической формы заключается в выявлении экспрессирующих IgG4 клеток (≥ 10 в одном поле зрения при большом увеличении) в составе лимфоплазмочитарных инфильтратов при иммуногистохимическом исследовании ткани печени. Дополнительным критерием служит поражение других органов.

Гистологическое исследование печени в нашем наблюдении позволило обнаружить характерные для аутоиммунного гепатита изменения: розетки гепатоцитов, ступенчатые некрозы, примесь плазмочитов в инфильтрате. Количество баллов по шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной IAIGH, до проведения биопсии печени равнялось 7. После гистологического исследования биоптата количество баллов соответствовало 9, что не давало оснований говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита.

Такие результаты можно объяснить наличием у пациентки признаков поражения желчных протоков как по показателям лабораторных тестов, так и по данным гистологического исследования.

Тем не менее, если обратиться к критериям диагностики аутоиммунного гепатита в рамках *overlap*-синдрома, то этот диагноз становится подтвержденным, поскольку положительными из возможных трех критериев являются два (повышение уровня гамма-глобулинов и/или IgG более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы и обнаружение типичных гистологических признаков аутоиммунного гепатита при биопсии печени). Следовательно, у пациентки, представленной в этом клиническом наблюдении, имеются признаки как IgG4-ассоциированного холангита, так и IgG4-ассоциированного аутоиммунного гепатита.

По результатам КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, у больной выявлены признаки неокклюзирующего тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену. Согласно классификации М.А. Yerdel и соавт. [12], учитывающей локализацию и протяженность тромба, а также

выраженность сужения просвета сосуда, описанные изменения соответствуют I степени тромбоза. Принимая во внимание данные гистологического исследования печени, свидетельствующие в пользу тяжелого фиброза с тенденцией к формированию цирроза печени, в качестве причин образования тромба в воротной вене можно рассматривать наблюдающееся у пациентов с циррозом печени изменение соотношения факторов, препятствующих и способствующих тромбообразованию, в частности уменьшение содержания факторов II, V, VII, IX, X и XI наряду с увеличением концентрации фактора VIII и снижением уровней протеинов C и S [13].

Рекомендации по терапии IgG4-ассоциированного системного заболевания основаны на результатах ретроспективных исследований или небольших проспективных описательных исследований. Крупные рандомизированные контролируемые исследования, касающиеся тактики ведения таких больных, до настоящего времени не проведены. Установлено, что глюкокортикоиды служат первой линией терапии у пациентов с IgG4-ассоциированным системным заболеванием и их применение позволяет достичь ремиссии в 98% случаев. Согласно мнению экспертов из 17 специализированных клиник Японии, лечение первого эпизода заболевания следует проводить глюкокортикоидами из расчета 0,6 мг на 1 кг массы тела на протяжении 2–4 нед. В последующем доза должна быть снижена до 5 мг/сут в течение 3–6 мес. Терапию с применением глюкокортикоидов в дозе 2,5–5 мг/сут рекомендуется продолжить на период до 3 лет [14]. Другой подход подразумевает отмену препаратов после 3 мес приема [15, 16].

Несмотря на высокую эффективность глюкокортикоидов при IgG4-ассоциированном системном заболевании, рецидив возникает у 24% пациентов [1, 2]. К факторам риска развития рецидива относят: мужской пол, молодой возраст на момент начала заболевания, а также наличие у пациентов с выраженными изменениями пораженных органов по данным методов визуализации, низких сывороточных уровней IgG4. Кроме того, увеличивает риск применение небольших доз глюкокортикоидов для лечения первого эпизода болезни [17].

По материалам, представленным в литературе, использование комбинированной схемы терапии, включающей глюкокортикоиды и азатиоприн, не приводит к снижению риска возникновения рецидива заболевания. Однако эффективность этого подхода при его применении с целью индукции и поддержания ремиссии после рецидива болезни не отличалась от таковой при монотерапии [18].

Терапией выбора у пациентов с рефрактерной к лечению или рецидивирующей формой IgG4-ассоциированного системного заболевания выступают биологические агенты, прежде всего антитела

к CD20 антигену В-лимфоцитов, к которым относится ритуксимаб. Опубликованы клинические наблюдения пациентов с IgG4-ассоциированной холангиопатией и хроническим сиалоаденитом, у которых применение препарата ритуксимаб оказалось эффективным и позволило достичь ремиссии заболевания [18, 19].

Известно, что основным фактором, определяющим эффективность терапии, служит степень развития фиброза в пораженных органах: вероятность достижения устойчивого ответа на лечение уменьшается при увеличении выраженности фиброза [1].

Заключение

Одна из особенностей представленного клинического наблюдения состоит в том, что первые проявления IgG4-ассоциированного системного заболевания (артралгии) возникли у пациентки еще в молодом возрасте, а специфичные для этой болезни признаки поражения других органов появились лишь через несколько десятков лет. Другая особенность заключается в отсутствии у больной с подтвержденным диагнозом IgG4-ассоциированного системного заболевания типичных вариантов IgG4-ассоциированного холангита по данным магнитно-резонансной холангиографии. Признаки холангиопатии выявлены только при гистологическом исследовании печени, поэтому было сделано заключение о наличии холангита с поражением мелких желчных протоков.

Кроме того, согласно результатам гистологического исследования биоптата были обнару-

жены изменения, характерные для аутоиммунного гепатита. Сочетание этих гистологических и лабораторных критериев с данными иммуногистохимического исследования и признаками поражения других органов позволило установить диагноз аутоиммунного гепатита в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания.

В процессе обследования пациентки в круг дифференциального диагноза были включены болезнь Шегрена, аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом, а также другие факторы, ведущие к развитию над-, под- и внутрипеченочных форм портальной гипертензии, рак поджелудочной железы. Клинический диагноз IgG4-ассоциированного системного заболевания был сформулирован на основании анализа клинко-anamnestических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования, а также гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени.

Таким образом, пациентке, представленной в клиническом наблюдении, был установлен **клинический диагноз**: IgG4-ассоциированное заболевание: IgG4-ассоциированная холангиопатия, IgG4-ассоциированный аутоиммунный гепатит, аутоиммунный панкреатит, хронический сиалоаденит, интраабдоминальная лимфаденопатия.

Осложнения: тромбоз воротной вены с расстройством на верхнюю брыжеечную вену. Подпеченочная портальная гипертензия: ВРВП II ст., спленомегалия.

Морфологический диагноз: хронический гепатит. Тяжелый фиброз с тенденцией к формированию цирроза.

Список литературы

1. Stone J.H., Yoh Zen M.P. H., Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366:539-51.
2. Kleger A., Seufferlein T., Wagner M., Tannapfel A., Hoffmann T.K., Mayerle J. IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2015; 112:128-35.
3. Hubers L.M., Maillette de Buy Wenniger L.J., Doorenspleet M.E., Klarenbeek P. L., Verheij J., Rauws E.A., van Gulik T.M., Oude Elferink R.P. J., van de Graaf S.F.J., de Vries N., Beuers U. IgG4-associated cholangitis: A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2015; 48(2-3):198-206.
4. Huggett M.T., Culver E.L., Kumar M., Hurst J.M., Rodriguez-Justo M., Chapman M.H., Johnson G.J., Pereira S.P., Chapman R.W., Webster G.J., Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol 2014; 109(10):1675-83.
5. Hermet M., André M., Kémény J.L., le Guenno G., Déchelotte P., Guettrot-Imbert G., Tridon A., Delèvaux I., Soubrier M., Aumaitre O. Is IgG4-related disease a cause of xerostomia? A cohort study of 60 patients. Int J Rheumatol 2012; 2012: Article ID 303506.
6. Hart P.A., Zen Y., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2015; 148(3): DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.010>.
7. Chang M.C., Liang P. C., Jan S., Yang C.Y., Tien Y.W., Wei S.C., et al. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels. Pancreatol 2014; 14(5):366-72.
8. Schneider A., Lohr J.M. Autoimmune pancreatitis. Internist (Berl) 2009; 50(3):318-30.
9. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. J Gastroenterol 2007; 42 (Suppl 18):39-41.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(4):70-97.
10. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavy Yu.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenko V.I., Khlynov I.B., Alekseyenko S.A., Alekseyeva O.P., Chikunova M.V. Diagnostics and treatment of chronic pancreatitis: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24 (4): 70-97.
11. Umemura T., Zen Y., Hamano H., Ichijo T., Kawa S., Nakanuma Y., Kiyosawa K. IgG4 associated autoimmune

- hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 2007; 56(10):1471-2.
12. Yerdel M.A., Gunson B., Mirza D., Karayalçin K., Olliff S., Buckels J., Mayer D., McMaster P., Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69(9):1873-81.
 13. Mannucci P. M., Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus* 2013; 11(1):32-6.
 14. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., Shimosegawa T., Tanaka M. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45:471-7.
 15. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L., Smyrk T.C., Takahashi N., Levy M.J., Topazian M.D., Clain J.E., Pearson R.K., Petersen B.T., Vege S.S., Lindor K., Farnell M.B. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134:706-15.
 16. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., Nishino T., Watanabe H., Kanno A., Okumura F., Nishikawa T., Kobayashi K., Ichiya T., Takatori H., Yamakita K., Kubota K., Hamano H., Okamura K., Hirano K., Ito T., Ko S.B., Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1504-7.
 17. Yamamoto M., Nojima M., Takahashi H., Yokoyama Y., Ishigami K., Yajima H., Shimizu Y., Tabeya T., Matsui M., Suzuki C., Naishiro Y., Takano K., Himi T., Imai K., Shinomura Y. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 54:45-9.
 18. Hart P. A., Topazian M.D., Witzig T.E., Clain J.E., Gleeson F.C., Klebig R.R., Levy M.J., Pearson R.K., Petersen B.T., Smyrk T.C., Sugumar A., Takahashi N., Vege S.S., Chari S.T. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic's experience. *Gut* 2013; 62:1607-15.
 19. Khosroshahi A., Carruthers M.N., Deshpande V., Unizony S., Bloch D.B., Stone J.H. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:57-66.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью*

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, Е.К. Баранская¹, М.Ф. Осипенко³, М.А. Ливзан⁴, В.Б. Гриневиц⁵, Е.И. Сас⁵, О.М. Драпкина¹, А.А. Шептулин¹, Д.И. Абдулганиева⁶, О.П. Алексеева⁷, Н.В. Корочанская⁸, В.И. Мордасова⁹, Е.А. Полуэктова¹, Л.В. Прохорова¹⁰, А.С. Трухманов¹, Л.П. Фаизова¹¹, С.В. Черемушкин²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

³ Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

⁴ Омская государственная медицинская академия, курс гастроэнтерологии последипломного образования

⁵ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2-я кафедра терапии усовершенствования врачей

⁶ Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета

⁷ Военно-медицинский институт ФСБ, кафедра внутренних болезней

⁸ Кубанский государственный медицинский университет, кафедры хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС

⁹ Воронежская областная клиническая больница № 1, отделение гастроэнтерологии,

¹⁰ Уральская государственная медицинская академия, кафедра поликлинической терапии

¹¹ Башкирский государственный медицинский университет, кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО

Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², Yu.A. Kucheryavy², T.L. Lapina¹, Ye.K. Baranskaya¹, M.F. Osipenko³, M.A. Livzan⁴, V.B. Grinevich⁵, Ye.I. Sas⁵, O.M. Drapkina¹, A.A. Sheptulin¹, D.I. Abdulganiyeva⁶, O.P. Alekseyeva⁷, N.V. Korochanskaya⁸, V.I. Mordasova⁹, E.A. Poluektova¹, L.V. Prokhorova¹⁰, A.S. Trukhmanov¹, L.P. Faizova¹¹, S.V. Cheremushkin²

¹ Sechenov First Moscow state medical university, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology

³ Novosibirsk state medical university, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty.

⁴ Omsk State Medical Academy, course of gastroenterology continuing medical education program;

⁵ Kirov military medical academy, Chair of internal diseases N2, postgraduate medical education;

⁶ Kazan State Medical University, Chair of hospital course of internal diseases, medical faculty;

⁷ Medical military institute, Federal security service, Chair of internal diseases;

⁸ Kuban state medical university, Chair of surgery №1 with course of abdominal surgery and gastroenterology, postgraduate medical education and continuing medical education program;

⁹ Voronezh regional clinical hospital #1, department of gastroenterology,

¹⁰ Ural state medical university, chair of outpatient therapy;

¹¹ Bashkir State Medical University, Chair of internal diseases and general medical practice with course of geriatrics, postgraduate medical education institute

Общие представления о частоте и распространенности абдоминальной боли. Трудности диагностики

Серьезной проблемой внутренних болезней и гастроэнтерологии была и остается абдоминальная боль. Даже многочисленные разнообразные обследования не всегда дают возможность быстро и достоверно установить ее причину. Точность диагностики причин боли в животе к началу XXI века составляла лишь 50%, промежуток времени между появлением боли в животе и верификацией диагноза, включая злокачественные новообразования, составлял от 8 до 37 недель. У половины пациентов после первичного обследования причина боли так и оставалась невыясненной, а частота отрицательного результата диагностической лапаротомии достигала 60%. [1]. Наибольшие сложности возникают при выявлении причин хронической абдоминальной боли, что требует исключения широкого спектра гастроэнтерологических и негастроэнтерологических заболеваний [2].

До 20% взрослого населения в мире страдают от хронической боли разного генеза. В Европе затраты на диагностику и лечение болей различной локализации достигают 200 млрд евро в год, в США — до 150 млрд долларов в год. Частота неспецифической абдоминальной боли достигает 22,9 случая на 1000 населения [3]. В пяти крупнейших странах Европы около 49 миллионов человек страдают от боли и 11,2 млн — от боли высокой интенсивности, что составляет примерно 19% всего населения. При этом наличие боли всегда сопряжено со снижением качества жизни, существенным снижением трудоспособности, значительными затратами общества на диагностику и лечение больных [4, 5].

Согласно данным R. Hunt и соавт., частота абдоминальной боли по типу спазма составляет 10–46% без зависимости от возраста. При этом чаще страдают женщины по сравнению с мужчинами [6].

С.А. Курилович и соавт. в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Новосибирске, при случайной выборке из 416 мужчин и 473 женщин в возрасте 45–70 лет установили, что частота абдоминальной боли составила 17,3%, чаще она беспокоила женщин, чем мужчин (23,5 и 10,5% соответственно) [5].

Механизмы возникновения, виды и характеристика абдоминальной боли

Появление боли связано с активацией ноцицепторов, расположенных в мышечной стенке полого органа, в капсулах паренхиматозных органов, в брыжейке и перитонеальной выстилке задней стенки брюшной полости, т. е. с растяжением, напряжением стенки полого органа,

мышечными сокращениями. Слизистая оболочка *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) не имеет ноцицептивных рецепторов, поэтому ее повреждение не вызывает болевых ощущений. Воспаление, ишемия органов ЖКТ через выделение биологически активных субстанций (брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины и др.) приводит к изменению порога чувствительности сенсорных рецепторов либо напрямую их активирует. Эти же процессы могут провоцировать или усугублять спазм гладкой мускулатуры кишечника, что, в свою очередь, вызывает раздражение ноцицепторов и ощущение боли. Сигналы от кишечника передаются по афферентным волокнам через спинальные ганглии, достигают передних отделов головного мозга, где в постцентральной извилине происходит осознание ощущения боли. Эфферентные волокна идут на периферию и вызывают сокращение и расслабление гладкой мускулатуры, вазодилатацию. Большое количество различных нейронов оказывает модулирующее влияние на восприятие боли и ответ на нее [7, 8].

В последние годы изучаются генетические факторы, влияющие на восприятие боли. К ферментам, активно участвующим в формировании болевых ощущений, относят катехол-О-метилтрансферазу. Данный фермент принимает участие в метаболизме катехоламинов и энкефалинов, модулируя нейротрансмиссию боли. Носители редкого аллеля *met158 COMT* имеют более постоянный характер боли в ответ на разнообразные раздражители и в 11 раз более низкую активность *COMT*, чем гомо- или гетерозиготы более частого варианта аллеля *158 (val/val)*. С полиморфизмом опиоидных рецепторов *μ1 (OPRM1)* связывают не только ощущение боли, но и формирование зависимости от опиоидных анальгетиков и развитие побочных эффектов. Синергичный эффект некоторых аллелей *COMT* и *OPRM1* предрасполагает к различным вариантам течения болевого синдрома. Недавние исследования показали, что экспрессия опиоидных рецепторов может быть модифицирована генами трансферами афферентных нейронов. Полиморфизм генов *SCN9A* натриевых каналов, *CNA1B* каналов кальция, *KCNQ2* и *KCNQ339* калиевых каналов также вносит вклад в особенности течения болевого синдрома и реакции мышечной клетки на разные стимулы [4].

В целом по механизму формирования выделяют 4 основных вида абдоминальной боли: висцеральная, париетальная, иррадиирующая и психогенная.

Одним из вариантов абдоминальной боли вследствие органических причин может быть париетальная боль, возникающая из-за вовлечения в патологический процесс брюшины. Такая боль в основном острая, четко локализована,

сопровождается напряжением мышц брюшной стенки, усиливается при изменении положения тела, кашле.

Наиболее частым механизмом абдоминальной боли является висцеральная боль, которая вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и может быть результатом как органических, так и функциональных заболеваний. Боль обычно носит характер тупой, спастической, жгучей, не имеет четкой локализации. Нередко сопровождается разнообразными вегетативными проявлениями — потливостью, беспокойством, тошнотой, рвотой, бледностью.

Из-за большого количества синапсов между нейронами нередко возникает двойная иннервация, лежащая в основе иррадиирующего характера боли. Под иннервацией понимают отражение болевых ощущений при интенсивном висцеральном импульсе в области зон повышенной кожной чувствительности, в месте проекции других органов, иннервируемых тем же сегментом спинного мозга, что и вовлеченный орган.

На начальных этапах органические заболевания (аппендицит, дивертикулярная болезнь и пр.) могут сопровождаться висцеральной болью, затем, в случае присоединения воспаления брюшины, — париетальной.

Психогенная боль возникает при отсутствии соматических причин и обусловлена дефицитом ингибирующих факторов и/или усилением нормальных входящих афферентных сигналов вследствие поражения центральных контролирующих механизмов и/или снижения синтеза биологически активных субстанций. Данная боль постоянная, резко снижающая качество жизни, не связана с нарушением моторики, приемом пищи, перистальтикой кишечника, дефекацией и другими физиологическими процессами.

При функциональных заболеваниях механизмы формирования боли различны и могут носить изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается с иррадиирующим и/или психогенным механизмами. Преимущественно боль носит дневной характер, редко возникает во время сна [6, 7].

Для верификации причин боли важно оценить ее со всех известных позиций.

Следует определить острый или хронический характер она имеет, хотя такое подразделение носит весьма условный характер. Большинство авторов склоняется к тому, что боль от нескольких часов до нескольких суток — острая, от нескольких дней до 6 месяцев — подострая, 6 месяцев и более — хроническая.

Классическим является выделение коликообразной боли (колики), проявляющейся ощущениями спазма, давления, как правило, приступообразно усиливающейся. Боль воспалительного

генеза носит острый, постоянный, отчетливо локализованный характер. Боль ишемического типа постоянная, нарастающая по интенсивности.

Локализация эпицентра боли в целом отражает проекцию органов с патологическим процессом. Исключение составляет отраженная иррадиирующая боль. Так, причиной боли в эпигастрии или «под ложечкой» могут быть патологические процессы как со стороны желудка, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, так и со стороны сердечно-сосудистой системы. Боль в правом верхнем квадранте живота может быть следствием заболеваний дыхательной системы, а также билиарного тракта (желчного пузыря, сфинктера Одди), желудка, кишечника, правой почки; боль в верхнем левом квадранте — следствием заболеваний поджелудочной железы, желудка, пищевода, толстой кишки, сердца, левой почки. Боль в околопупочной области возникает при заболеваниях кишечника, желудка, сосудов брюшной полости. Боль, локализованная в нижних отделах живота и подвздошных областях, чаще связана с патологией мочевыделительной системы, кишечника, органов малого таза.

Для определения прогноза и тактики ведения пациентов принципиально важно установить характер патологии (органическая или функциональная), являющейся причиной болевого синдрома. Понимание механизмов, лежащих в основе формирования боли, отчасти может помочь в установлении причины ее возникновения и выборе пути купирования [2, 7].

На практике вероятность органической причины, вызывающей висцеральную боль, намного выше при наличии симптомов «тревоги», что и обуславливает необходимость детального обследования больного.

К симптомам тревоги относят:

- ночной характер боли, пробуждающей ото сна;
- дебют симптомов в возрасте после 50 лет;
- наличие в семейном анамнезе онкологических или других органических заболеваний (например, язвенного колита, болезни Крона, глютенной энтеропатии и др.);
- лихорадку, немотивированную потерю массы тела, дисфагию, примесь крови в кале, рвотных массах, гематоксезис;
- отклонения, выявленные при непосредственном обследовании больного (гепатомегалия, спленомегалия, периферическая лимфоаденопатия и т. д.);
- изменения лабораторных показателей мочи и крови, положительную реакцию кала на скрытую кровь;
- изменения, обнаруженные с помощью инструментальных исследований (конкременты в билиарном тракте, дивертикулы толстой кишки, расширенный общий желчный проток и т. д.) [9, 10].

Универсальные подходы к купированию абдоминальной боли

Купирование абдоминальной боли является серьезной самостоятельной проблемой, даже при условии верной и оперативной диагностики основной причины ее появления. Выбор препарата зависит как от механизма возникновения боли, так и от конкретной нозологической формы. В реальной практике, учитывая часто сочетанный характер боли, нередко приходится пользоваться комбинацией различных средств.

Спазмолитические лекарственные препараты применяются для купирования висцеральной абдоминальной боли любого генеза — и органического, и функционального. Они не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа кишечного содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа. Назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности и не затрудняет распознавание острой хирургической патологии [6, 11].

Принципиально важным с позиций качества жизни пациента является избавление его от боли. Адекватная симптоматическая терапия, даже если она не имеет этиопатогенетической направленности, но купирует боль, имеет при этом решающее значение, позволяет проводить различные диагностические процедуры.

Мышечный спазм — универсальная реакция гладкой мускулатуры на любые патологические воздействия, что неизбежно приводит к возбуждению ноцицепторов, расположенных в мышечном слое ЖКТ. Именно мышечный спазм является одним из ключевых механизмов, лежащих в основе наиболее часто встречающегося варианта абдоминальной боли — висцеральной боли. Учитывая значение спазма как универсального звена в развитии и других симптомов многих гастроэнтерологических заболеваний, следует признать, что лечение спазмолитиками патогенетически обосновано [6, 12].

Группа спазмолитических препаратов широка и довольно разнородна с точки зрения механизмов действия и точек приложения, поскольку в сокращении мышечного волокна задействован разнообразный рецепторный аппарат, а сам этот процесс сложный и многокомпонентный. Так, блокировать передачу нервного импульса на мышечное волокно могут М-холинорецепторы — атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид. Купировать спазм, подавляя открытие Na^+ каналов и поступление натрия в клетку, способны блокаторы натриевых каналов — мебеверин. Влияют на начальный этап реполяризации, подавляя открытие Ca^{2+} каналов, поступление кальция из внеклеточного пространства в цитоплазму и выход K^+ из клетки, блокаторы кальциевых каналов — пинаверия бромид,

отилония бромид. Угнетая активность фосфодиэстеразы, через распад цАМФ блокируют энергетические процессы мышечной клетки блокаторы фосфодиэстеразы — альверин, дротаверин и др. Воздействуют через серотонинергические рецепторы, нарушая регуляцию транспорта ионов, антагонисты/агонисты различных классов серотонинергических рецепторов. Свое действие на состояние мышечного волокна через опиоидные рецепторы реализует тримебутин. Доноры оксида азота (нитроглицерин и изобосорбида динитрат) также обладают выраженным спазмолитическим действием. Назначение каждого препарата должно быть обосновано с позиций эффективности и безопасности.

Наглядным примером эффективного купирования абдоминальной висцеральной боли может служить применение спазмолитиков при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК). Мета-анализ, проведенный Т. Рoupard и соавт., продемонстрировал, что спазмолитические препараты, такие как циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид, тримебутин, и в целом вся группа спазмолитиков эффективнее, чем плацебо в лечении боли при СРК: *отношение шансов* (ОШ) — 1,65, 95% *доверительный интервал* (ДИ) 1,3–2,1. [13]. Согласно систематическому обзору Кохрейновского фонда, спазмолитические препараты также доказали свое преимущество по отношению к плацебо в купировании боли при СРК. Улучшение отметили 58% больных, принимавших спазмолитики, и 46% в группе плацебо: относительный риск 1,32, 95% ДИ 1,12–1,55, $p < 0,001$, *число больных, которых необходимо лечить* (ЧБНЛ) — 7. Снижение боли, выраженное в баллах, достигнуто у 37% пациентов в группе спазмолитиков и у 22% в группе плацебо: относительный риск 1,86, 95% ДИ 1,26–2,76; $p < 0,01$, ЧБНЛ — 3 [14]. К спазмолитикам с доказанной эффективностью в купировании боли и дискомфорта при СРК с точки зрения Американского колледжа гастроэнтерологии относятся гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, циметропия бромид [9].

Помимо спазмолитической терапии важное место в купировании боли не только париетального генеза, но и висцеральной и психогенной отводится анальгетикам. Всемирной организацией здравоохранения предложен следующий поэтапный подход к купированию боли у онкологических больных:

- 1-я ступень — неопиоидные анальгетики;
- 2-я ступень — добавляются мягкие опиоиды;
- 3-я ступень — опиоидные анальгетики [15].

Этот подход послужил основой для ведения пациентов с различной причиной боли. Среди неопиоидных анальгетиков предпочтительнее назначать парацетамол из-за меньшего числа побочных эффектов со стороны ЖКТ. В ряде

исследований показан хороший эффект в купировании боли комбинацией спазмолитика гиосцина бутилбромидом с анальгетиком парацетамолом [16].

Назначения опиатов необходимо всячески избегать, поскольку при рассматриваемых хронических состояниях высок риск развития привыкания и зависимости. Такие случаи описаны в литературе и носят название «narcotic bowel syndrome» (кишечный синдром, вызванный наркотическими препаратами). Критериями этого состояния являются: хроническая или часто рецидивирующая боль, для купирования которой требуются большие дозы наркотических препаратов; нарастание боли при отмене опиатов и быстрый эффект при их применении; прогрессирующий характер боли — возрастание продолжительности, интенсивности и частоты. При этом генез боли не удается связать с конкретными заболеваниями ЖКТ [17].

Для купирования боли широко назначают антидепрессанты. Их свойство потенцировать и усиливать анальгетический эффект других препаратов хорошо известно и доказано, особенно для группы трициклических антидепрессантов. Принимая во внимание наличие психогенного механизма боли при функциональных заболеваниях, а также выявляемые клинически психоэмоциональные особенности больных (склонность к депрессиям, высокий уровень тревоги), понятен интерес к психотропным препаратам при функциональных заболеваниях ЖКТ. В ряде обзоров представлены доказательства в поддержку использования как трициклических антидепрессантов, так и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при абдоминальной боли и функциональных расстройствах ЖКТ [18–20]. В мета-анализе А.С. Ford и соавт. на основании изучения купирования боли при СРК в 9 клинических исследованиях с применением трициклических антидепрессантов и в 5 с применением ингибиторов обратного захвата серотонина показатель ЧБНЛ для первых составил 4 (95% ДИ 3–8), для вторых — 3,5 (95% ДИ 2–14) [21]. Этой группе препаратов отводится основная роль и в купировании боли психогенного генеза, которая лежит в основе синдрома хронической функциональной абдоминальной боли, вызванной именно нарушениями центральных механизмов восприятия болевых ощущений.

Важными составляющими лечения является объяснение генеза симптомов, и прежде всего абдоминальной боли, с учетом уровня образования, социального статуса больного, установление доверительных сопереживающих отношений между врачом и пациентом, что также вносит свой вклад в купирование разных симптомов, включая болевой [2].

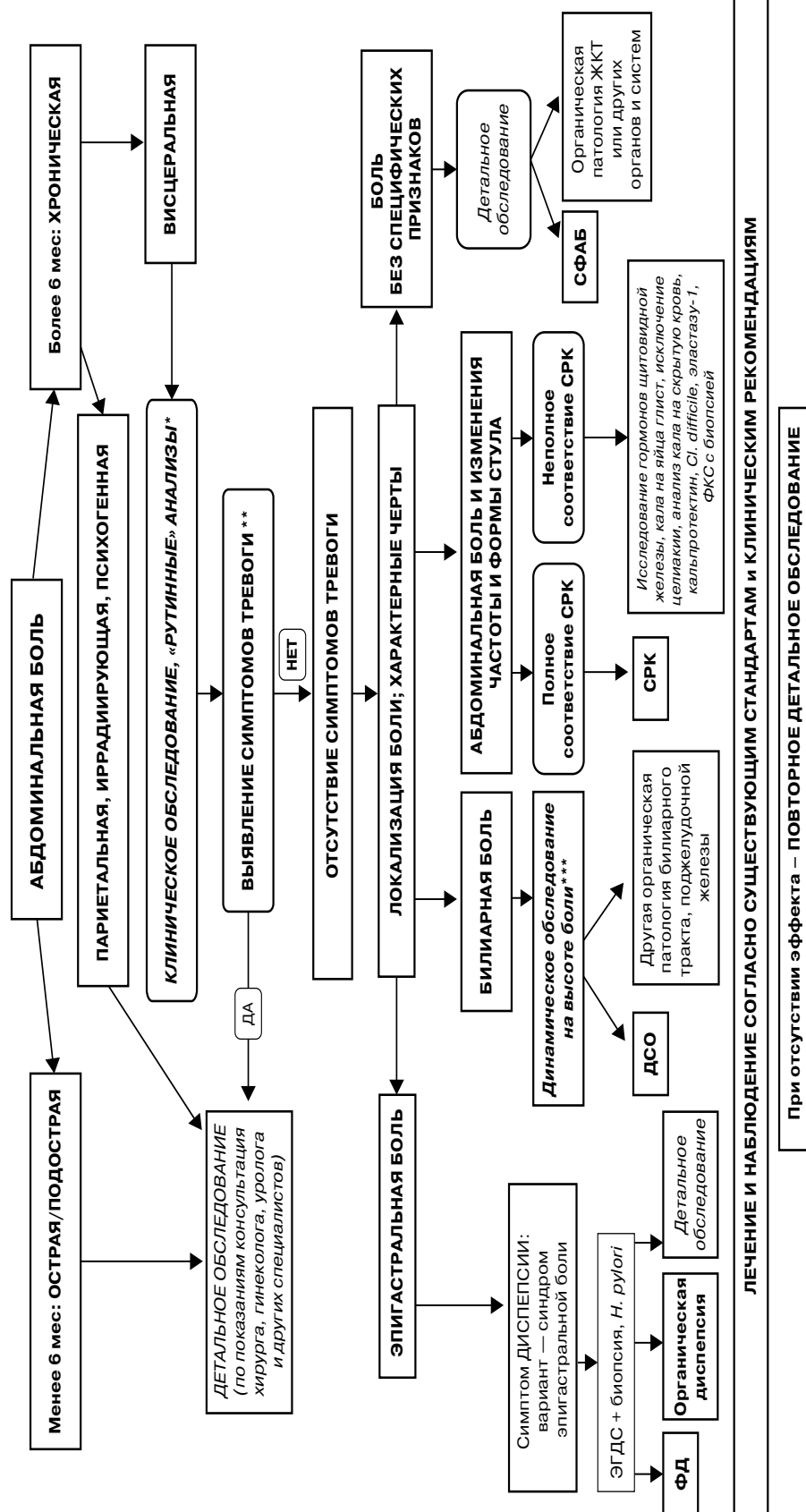
Тактика (алгоритм) ведения пациентов, страдающих абдоминальной болью

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов в 2005 г. в помощь практикующему врачу разработали и популяризировали ступенчатый алгоритм выбора препаратов для купирования хронической боли в животе в зависимости от ее интенсивности и ведущего механизма развития [11]. Сложность рассматриваемой проблемы, необходимость исключения ошибок дифференциального диагноза, ответственность за лечебную тактику, разработка клинических рекомендаций РГА для большого числа гастроэнтерологических заболеваний (www.gastro.ru) обеспечили актуальность и своевременность создания подробного алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли (см. рисунок).

Первый этап алгоритма заключается в общеклиническом обследовании больного. Применение метода опроса даст возможность определить в том числе длительность боли, что имеет важнейшее значение для выбора тактики ведения пациента. Так, наличие абдоминальной боли продолжительностью менее 6 месяцев позволяет отнести ее к разряду «острой» или «подострой» и требует детального обследования больного с привлечением при необходимости хирурга, уролога, гинеколога и других специалистов. В неотложном обследовании нуждаются лица, страдающие париетальной болью. В этом случае боль носит локальный характер, сопровождается локальным или диффузным напряжением мышц брюшной стенки, усиливается при любом сотрясении тела (подпрыгивании, кашле, резком изменении положения тела). Источник ее возникновения — брюшина, что собственно следует и из названия данного типа боли. Подозрение на иррадирующий характер боли также должно сопровождаться тщательным обследованием. Психогенная боль является, по сути, всегда диагнозом исключения и при подозрении на ее наличие также требуется подробное обследование больного.

В случае выявления у пациента висцеральной боли следующим этапом служит анализ полученных при физикальном обследовании данных. Он включает общеклинические исследования крови, мочи, биохимический анализ с оценкой таких показателей, как билирубин, аминотрансферазы (аланиновая и аспарагиновая), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, С-реактивный протеин, креатинин, мочевина, липаза, амилаза крови и мочи. Необходимо также исследовать кал на яйца глистов методом обогащения, провести рентгенологическое исследование грудной клетки, оценить результаты электрокардиографии, у женщин провести гинекологическое обследование. Необходимым на этапе скрининга является

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ



Примечания: ФД – функциональная диспепсия; ДСО – дисфункция сфинктера Одди; СРК – синдром раздраженного кишечника; СФАБ – синдром функциональной абдоминальной боли; ЭГДС – эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки; *H. pylori* – helicobacterная инфекция

*К рутинным анализам относятся: общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови на билирубин, холестерин, глюкозу, аланин- и аспартат-аминотрансферазы, щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтрансферазу, С-реактивный белок, мочевину, креатинин, аммиазу, липазу; электрокардиография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гинекологический осмотр.

** Симптомы тревоги: боль длительностью до 6 месяцев; ночной характер боли; кровь в кале, рвотных массах; возраст 50 лет и старше; онкологические заболевания в семье, а также воспалительные заболевания кишечника, энтеропатия; потеря массы тела; изменения в периферической крови (лейкоцитоз, повышение/понижение СОЭ, анемия и др.); изменения, выявленные при неопосредованном обследовании больного или с помощью инструментальных методов (гепатомегалия, спленомегалия, увеличение лимфоузлов и т. д.); изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови (гематурия, гипербилирубинемия, гиперликемия и пр.); стойкая рвота; дисфагия.

*** На высоте боли: биохимическое исследование крови (билирубин, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, липаза, амилаза), диаметр холедоха. При необходимости: исследование функции желчного пузыря, микроскопия желчи, эндоскопическое ультразвуковое исследование поджелудочной железы, анализ панкреатической эластазы, осмотр фатерова соска.

ультразвуковое исследование органов брюшной полости ввиду высокой информативности, неинвазивности и доступности данного метода диагностики в настоящее время.

При обнаружении симптомов тревоги или «красных флагов» требуется проведение детального обследования больного для исключения органической патологии. В случае наличия хронической (длительностью более 6 месяцев) висцеральной боли и отсутствия симптомов тревоги следующим этапом является попытка выделить ведущие «устойчивые» симптомокомплексы, принимая во внимание локализацию боли и особенности клинической картины.

Так, боль в верхних этажах живота (эпигастрии) или ее эквивалент (жжение) заставляют предположить у пациента синдром диспепсии (вариант эпигастральной боли согласно Римским критериям III 2006 года или язвенноподобный вариант согласно Римским критериям II 1999 года), подтверждением чего является положительный эффект от пробного лечения *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) [22, 23]. В соответствии с существующими стандартами в отношении данного синдрома для выявления его причины необходимо провести эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. В случае отсутствия у пациента рефлюкс-эзофагита, язвенной болезни или рака желудка, останавливаемся на диагнозе функциональной диспепсии и следуем рекомендациям РГА [24]. При отсутствии желаемых результатов от лечения проводится углубленное обследование больного.

Если боль возникает в верхнем этаже брюшной полости (эпигастрии, подреберьях), носит приступообразный рецидивирующий характер, может разбудить больного, сопровождается тошнотой или рвотой, иррадирует в спину, под лопатку, в надключичную область, не связана с перистальтикой (дефекацией), приемом антацидов или изменением положения тела, предполагается наличие «билиарной боли». Перечисленные жалобы могут быть как признаком органической патологии билиарного тракта или поджелудочной железы, так и следствием функциональных расстройств сфинктера Одди или желчного пузыря [25].

Для исключения или подтверждения органической природы заболевания, особенно при отсутствии изменений в ходе скринингового лабораторно-инструментального обследования, следует в момент очередного болевого приступа провести биохимическое исследование крови (билирубин, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, амилаза и липаза), определить диаметр холедоха и состояние паренхимы поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования. Необходимо также оценить имеющимися способами функциональное состояние билиарной системы с помощью ультра-

звуковых, радиоизотопных методик (при возможности), провести микроскопическое исследование желчи, а также эндоскопическое исследование (дуоденоскопию) для исключения структурной патологии сфинктера Одди. При необходимости проводят повторное ультразвуковое исследование печени, билиарного тракта и поджелудочной железы, эндоскопическое ультразвуковое исследование и/или магнитно-резонансную томографию последней, а также определяют содержание панкреатической эластазы в кале.

В случае выявления органических причин возникновения указанных жалоб (желчнокаменной болезни, калькулезного холецистита, паразитарной природы холецистита, панкреатита и др.) тактика ведения больного определяется действующими клиническими рекомендациями и стандартами.

При отсутствии органических причин и обнаружении нарушений моторики сфинктера Одди и/или желчного пузыря устанавливается диагноз функциональных расстройств билиарного тракта и осуществляется терапия согласно разработанным рекомендациям.

Когда у пациента возникает абдоминальная боль, локализуемая обычно в средних и нижних этажах, имеются нарушения дефекации в виде запора или диареи, важным является детализация симптомов — насколько имеющиеся клинические проявления соответствуют критериям синдрома раздраженного кишечника. Критерии СРК включают рецидивирующую абдоминальную боль или дискомфорт хотя бы 3 дня в месяц в течение последних 3 месяцев или больше в сочетании хотя бы с двумя признаками: улучшение после дефекации и/или ассоциация с изменением частоты и/или формы стула. В случае полного соответствия критериям СРК проводится оценка гормонов щитовидной железы, кала на паразитарную инвазию и исследование на целиакию (серологический скрининг). При наличии стойкого диарейного синдрома целесообразно проведение колоноскопии с биопсией (исключение микроскопического колита) и исследование испражнений на клостридиальную инфекцию (антиген в кале) и фекальный кальпротектин. В случае неполного соответствия критериям СРК больной должен быть детально обследован для выявления или исключения органической патологии кишечника, органов брюшной полости и малого таза [10, 26].

Диагноз функциональной абдоминальной боли ставят после исключения заболеваний не только со стороны ЖКТ, но и со стороны других органов и систем.

Назначение спазмолитиков оправдано с момента обращения за медицинской помощью, на всех этапах диагностики абдоминальной боли, а в дальнейшем осуществляется согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения больных

с соответствующими заболеваниями органов пищеварения.

Синдром диспепсии

Под диспепсией понимают боль и дискомфорт в подложечной области.

За диспепсией может «скрываться» как органическая, так и функциональная патология. Основным методом диагностики, позволяющим дифференцировать природу симптомов, является эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ. В случае обнаружения нарушений целостности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенные дефекты, эрозии), признаков рефлюкс-эзофагита (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — ГЭРБ) или опухолевых поражений причина диспепсии органическая. При исключении всех этих изменений устанавливают диагноз функциональной диспепсии [22–24].

Лечение с применением ИПП обычно приносит облегчение и при органической, и при функциональной природе состояния [27–29].

Синдром билиарной боли

Желчный пузырь и сфинктер Одди действуют как структурная единица для регуляции поступления желчи через билиарный тракт в двенадцатиперстную кишку. Желчь поступает в кишку при активном сокращении стенок желчного пузыря и одновременном расслаблении сфинктера Одди. Множество различных факторов обеспечивает продукцию и выделение печеночной желчи, панкреатического секрета и двигательную активность билиарного тракта. В регуляции деятельности последнего принимают участие парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, а также эндокринная система, обеспечивающие синхронизированную последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Расстройство функции любого из этих компонентов может привести к нарушениям функционирования билиарного тракта и обусловить возникновение приступов боли в верхних отделах живота, кратковременный подъем активности печеночных ферментов, расширение протоковой системы, повышение активности панкреатических ферментов и/или эпизоды панкреатита [30–33]. Причины таких расстройств могут быть как структурными (органическими), например стеноз пузырного протока или сфинктера Одди, обтурация протока камнем, опухолью, воспалительный процесс, так и функциональными.

Диагноз функциональных нарушений билиарного тракта устанавливается при наличии клинических симптомов, обусловленных дискинезией желчного пузыря и сфинктера Одди, при которых не удается выявить структурных изменений в билиарном тракте [25]. Среди функциональных расстройств билиарного тракта принято выделять

дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди, последняя подразделяется на два типа — билиарную и панкреатическую. Диагностические критерии функциональных нарушений желчного пузыря и сфинктера Одди включают эпизоды боли, локализованной в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте, и все перечисляемые ниже признаки:

- эпизоды боли продолжительностью 30 минут и более, повторяющиеся через различные интервалы времени;
- болевые ощущения усиливаются до определенного уровня;
- боль умеренная или выраженная, достаточная для прерывания обычной активности больного и визита в отделение неотложной помощи;
- боль не облегчается после дефекации, при изменении позы, после приема антацидов;
- исключены заболевания органической природы, которые могли бы объяснить эти симптомы.

В качестве дополнительных критериев функциональных билиарных расстройств называют связь боли с тошнотой и рвотой, иррадиацию в спину и/или под правую лопатку, пробуждение пациента от боли ночью [25].

Абдоминальная боль, связанная с нарушением стула

Наиболее частой причиной рецидивирующей хронической абдоминальной боли является синдром раздраженного кишечника. СРК определяется как функциональное расстройство, при котором боль или дискомфорт в животе уменьшаются после дефекации, связаны с изменением частоты и консистенции стула, возникают не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [26]. Патогенез связывают с нарушением физиологии пищеварительной системы, моторики, микробиоценоза и формированием висцеральной гиперчувствительности [26, 34].

При отсутствии симптомов тревоги и соответствии Римским критериям III диагноз СРК в качестве самостоятельной функциональной патологии устанавливается в 93% случаев [35, 36]. Однако абдоминальная боль и нарушения стула встречаются при других патологических состояниях (целиакии, лактазной недостаточности, воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме избыточного бактериального роста и т. д.), что определяет широкий круг дифференциального диагноза [26].

Синдром функциональной абдоминальной боли

Синонимами *синдрома функциональной абдоминальной боли* (СФАБ) служат «хроническая идиопатическая абдоминальная боль», «неспецифическая функциональная абдоминальная боль».

В соответствии с Римскими критериями III (2006) под СФАБ понимают продолжительную боль в животе, которая отличается следующими особенностями: отмечается в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев, не связана с конкретными физиологическими факторами (прием пищи, акт дефекации, менструальный цикл); сопровождается снижением физической активности; характеризуется отсутствием симптомов тревоги и признаков, которые позволяли бы отнести эти боли к другим функциональным расстройствам ЖКТ [37].

Распространенность данного симптомокомплекса среди населения составляет по разным источникам 0,5–2%. Но эти цифры недостаточно точно отражают истинную распространенность заболевания, поскольку на практике указанной категории больных, несмотря на отсутствие у них связи болей с приемом пищи и актом дефекации, ставятся диагнозы СРК, функциональной диспепсии, хронического панкреатита. Контингент лиц, страдающих СФАБ, представлен преимущественно женщинами молодого и среднего возраста.

Значимость проблемы заключается в том, что названные пациенты, обычно сложные в диагностическом плане для врачей общей практики, наблюдаются, как правило, в специализированных медицинских центрах, нанося туда частые

визиты и подвергаясь там многочисленным исследованиям. Большинство больных с СФАБ (85%) обращаются к психиатрам, однако предпочитают все же лечиться у гастроэнтерологов.

Этиология и патогенез СФАБ изучены недостаточно. Возникновение боли у таких больных обуславливается амплификацией (т. е. усилением) ее восприятия в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации (в меньшей степени) и ее недостаточного нисходящего подавления (в большей степени). Полагают, что к появлению СФАБ приводит не стимуляция ноцицепторов, а активация «памяти о боли» под действием аффективных и когнитивных влияний. Процессу амплификации болевых ощущений при СФАБ способствует ряд факторов, к которым относят прежде всего нервно-психические стрессы.

Лечение больных с СФАБ может оказаться успешным лишь в случае тщательно верифицированного диагноза и исключения серьезных органических заболеваний, выявления характерологических особенностей пациентов и стрессовых факторов, установления правильных взаимоотношений между больным и лечащим врачом, дифференцированной терапии, назначаемой совместно гастроэнтерологом, психиатром или психотерапевтом [2, 38].

Список литературы

1. *Glasgow R.E., Mulvihill S.J.* Abdominal pain, including the acute abdomen // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* / Eds. M.F. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders; London; Toronto; Monreal; Sydney; Tokyo, 2003; 1:80-90.
2. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Боли в животе. М.: МЕДпресс-информ, 2013. - С. 214.
3. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Abdominal pain. «MEDpress-inform», M., 2013. - P. 214
4. *Vivas D.A.* Diagnostic laparoscopy for chronic abdominal pain / *David A. Vivas*; Richmond University Hospital [Электронный ресурс]. — 2012. — <http://www.downstatesurgery.org/files/cases/ChronicAbdominalPain.pdf>.
5. *Allegri M., Clark M.R., de Andrés J., Jensen T.S.* Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78(2):222-35.
5. *Курилович С.А., Решетников О.В., Пыленкова Е.Д.* Абдоминальные симптомы и качество жизни: эпидемиологические аспекты. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15(19, прил.):156.
6. *Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Pylenkova E.D.* Abdominal symptoms and quality of life: epidemiologic aspects. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2005; 15(Suppl 19):156.
6. *Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.L., et al.* Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(7):567-78.
7. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.* Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения. Врач 2008; 9:12-6.
7. *Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.* Symptom of visceral pain at digestive diseases. *Vrach* 2008; 9:12-16.
8. *Вилей Дж.* Оценка и значение боли в животе // *Патофизиология органов пищеварения / Дж. Хендерсон*. СПб: Невский диалект, 1997. — 275 с.
8. *Whiley G.* Estimation and significance of abdominal pain // *Pathophysiology of digestive organs / G. Henderson*. SPb.: Neva dialect, 1997. - 275 p.
9. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, *Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M., Talley N.J., Quigley E.M.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 1):1-35.
10. *Longstreth G., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
11. *Баранская Е.К.* Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли. Фарматека 2005; 14 (109).
11. *Baranskaya Ye.K.* Abdominal pain: clinical approach to the patient and treatment algorithm. A role of antispasmodic therapy in treatment of abdominal pain. *Farmateka*. 2005; 14 (109).
12. *Баранская Е.К., Шульпекова Ю.О.* Новые краски в палитре абдоминальной боли. *Consilium medicum*. Гастроэнтерология 2013; 2:2-5.
12. *Baranskaya Ye.K., Shulpekova Yu.O.* New paints in abdominal pains palette. *Consilium medicum*. *Gastroenterol* 2013; 2:2-5
13. *Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2001; 15(3):355-61.

14. Ruespert 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. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;(8): CD003460. doi:10.1002/14651858.CD003460.pub3.
15. World Health Organization, (2009). WHO's Pain Relief Ladder. www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/
16. Mertz H. How effective are oral hyoscine butylbromide and paracetamol for the relief of crampy abdominal pain? Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4(1):10-1.
17. Grunkemeier D.M., Cassara J.E., Dalton C.B., Drossman D.A. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1126-39.
18. Осипенко М.Ф. Психотропные средства в гастроэнтерологии. Фарматека 2005; 14:58.
18. Osipenko M.F. Psychotropic drugs in gastroenterology. Farmateka 2005; 14:58.
19. Grover M., Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. J Gastroenterol 2013; 48(2):177-81.
20. Kaminski A., Kamper A., Thaler K., Chapman A., Gartlehner G. Antidepressants for the treatment of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2011; (7):CD008013. doi:10.1002/14651858.CD008013.pub2.
21. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P., et al. Efficacy of antidepressants in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008; 103 (Suppl 1):476(1218).
22. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C., Koch K.L., Malagelada J.R., Tytgat G.N. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999; 45 (Suppl 2):37-42.
23. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.
24. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(3):80-92.
24. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(3):80-92.
25. Behar J., Corraziari C., Guelrud M., et al. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology 2006; 130:1498-509.
26. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Васильев С.В., Головенко О.В., Головенко А.О., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Кашников В.Н., Куликовский В.Ф., Лапина Т.Л., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимебулатов В.М., Тихонов А.А., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Чибисов Г.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(2):92-101.
26. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Vasilyev S.V., Golovenko O.V., Golovenko A.O., Grigor'yev Ye.G., Kostenko N.V., Kashnikov V.N., Kulikovskiy V.F., Lapina T.L., Mayev I.V., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tikhonov A.A., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Chibisov G.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V. Diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia Ros zhurn gastroent. gepatol. koloproktol. 2014; 24(2):92-101.
27. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Синдром функциональной диспепсии: актуальные подходы к диагностике и лечению. Фарматека 2014; 2:80-6.
27. Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N. Functional dyspepsia syndrome: actual approaches to diagnostics and treatment. Farmateka 2014; 2:80-6.
28. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. Gastroenterology 2004; 127:1329-37.
29. Vakil N., et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus Global Consensus Group. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-20.
30. Маев И.В., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010. - 88 с.
30. Mayev I.V., Samsonov A.A., Kucheryavy Yu.A. Biliary diseases: diagnostics and treatment. M.: State educational institution All-Russia educational scientific methodological center Ministry of the healthcare and social development, the Russian Federation, 2010. - 88 p.
31. Ливзан М.А. Функциональные нарушения билиарного тракта: диагностические и лечебные подходы. Лечащий врач 2012; 7:39.
31. Livzan M.A. Functional biliary disorders: diagnostic and medical approaches Lechaschy vrach. 2012; 7:39.
32. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. 264 с.
32. Leuschner U. Practical guide on biliary diseases. M.: GEOTAR Medicine, 2001. - 264 p.
33. Behar J. Physiology of the biliary tract // Bockus gastroenterology / Eds. W.S. Haubrich, F. Schaffner, J.E. Berk.— 5th ed. — Philadelphia, PA: Saunders, 1994:2554-72.
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника: Метод. пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2013. — 80 с.
34. Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Cheremushkin S.V. Evolution of the concept of irritable bowel syndrome: practice guidelines for doctors. M.: Forte Print, 2013. - 80 p.
35. Hammer J., Eslick G.D., Howell S.C., Altiparmak E., Talley N.J. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and dyspepsia. Gut 2004; 53:666-72.
36. Осипенко М.Ф., Холин С.И., Рыжичкина А.Н. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника. Лечащий врач 2011; 2:30.
36. Osipenko M.F., Kholin S.I., Ryzhichkina A.N. Chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. Lechaschy vrach 2011; 2:30.
37. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Monnikes H., Naliboff B.D. Functional abdominal pain syndrome. Gastroenterology 2006; 130:1492-7.
38. Sperber A.D., Drossman D.A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33(5):514-24.

Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка

Е. А. Лосик, В. Т. Ивашкин

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

Autoimmune gastritis pathogenesis and risk factors of stomach malignant neoplasia

Ye.A. Losik, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Осветить возможные пути развития злокачественной неоплазии желудка у пациентов с аутоиммунным гастритом.

Основные положения. Рак желудка традиционно занимает одно из первых мест среди онкологических заболеваний во всем мире. В настоящее время выявлено несколько факторов, повышающих риск его развития. К ним относят атрофические изменения слизистой оболочки и наличие очагов метаплазии. Таким образом, аутоиммунный гастрит можно расценивать как заболевание, естественное течение которого может привести к предраковым изменениям слизистой желудка. Характерным для гастрита типа А может служить развитие карциноида — опухоли из *энтерохромаффиноподобных клеток* (ЭХП-клеток). Постепенное формирование атрофии тела желудка и соответственно уменьшение количества париетальных клеток вызывает в конечном итоге развитие гипергастринемии. Избыточное количество гастринина, в свою очередь, стимулирует ЭХП-клетки и может приводить к развитию их гиперплазии и дисплазии.

Формированию аденокарциномы предшествуют структурные изменения слизистой оболочки —

The aim of review. To demonstrate possible pathways of development of stomach malignant neoplasias at autoimmune gastritis.

Key points. Stomach cancer traditionally occupies one of the first places within oncologic diseases in the world. Nowadays some factors, increasing its risk are revealed. They include mucosal atrophy and presence of foci of metaplasia. Thus, it is possible to consider autoimmune gastritis as disease which natural course can lead to premalignant lesions of the stomach mucosa. Development of carcinoid tumor deriving from *enterochromaffin-like cells* (ECL-cells) is typical for type A gastritis. Gradual development of stomach corpus atrophy and respective reduction of parietal cells number causes final development of hypergastrinemia. Excessive amount of gastrin, in turn, stimulates ECL-cells and can result in their hyperplasia and dysplasia.

Development of adenocarcinoma is preceded by structural mucosal changes: atrophy and metaplasia that result from inflammatory changes at autoimmune gastritis. At the presence of accompanying *H. pylori* infection eradication therapy is strongly recommended today for reduction of neoplasia risk.

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: kollezion@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Losik Yekaterina A — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: kollezion@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

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

атрофия и метаплазия, которые являются результатами воспалительных изменений при аутоиммунном гастрите. При наличии сопутствующей инфекции *H. pylori* для уменьшения количества факторов риска неоплазии желудка в настоящее время пациентам настоятельно рекомендуется проведение эрадикационной терапии.

Заключение. Одной из основных задач в рамках канцерпревенции и ранней диагностики онкологических заболеваний является своевременное распознавание аутоиммунного гастрита и формирование групп пациентов с высоким риском развития рака желудка для постоянного амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, карциноид, аденокарцинома желудка.

Conclusion. One of the primary goals within framework of cancer-prevention and early diagnostics of neoplastic diseases is duly diagnostics of autoimmune gastritis and selection of groups of patients with high risk of stomach cancer for constant out-patient monitoring.

Key words: autoimmune gastritis, atrophic gastritis, carcinoid tumor, adenocarcinoma of the stomach.

Согласно статистическим данным, во всем мире рак желудка занимает одно из ведущих мест среди онкологических заболеваний. К сожалению, этот диагноз часто устанавливается на поздних стадиях, когда единственным выходом является проведение объемных хирургических вмешательств и курсов полихимиотерапии. Таким образом, в настоящее время одной из основных задач терапевта и гастроэнтеролога становится выявление групп населения с высоким риском развития рака желудка и постоянное амбулаторное наблюдение.

Известны факторы, увеличивающие риск развития рака желудка [3]. Некоторые из них представлены в таблице.

Диагноз наследуемых семейных синдромов (аденоматозного полипоза, Пейтца—Егерса) устанавливается на основании проведенных эндоско-

пических исследований с морфологической оценкой выявленных изменений и с учетом данных семейного анамнеза. Обнаружено, что мутация в Е-кадгерине, белке клеточной адгезии, также связана с высоким риском развития рака желудка. К настоящему времени выполнено большое количество исследований, которые выявили некоторые взаимосвязи между генетическими полиморфизмами про- и противовоспалительных цитокинов, клеточными рецепторами иннантной иммунной системы и раком желудка. Однако эти генетические маркёры не применяются в клинической практике, а служат лишь результатами проведенного анализа. Более того, они являются немодифицируемыми факторами.

К модифицируемым факторам относят особенности питания (соленая пища, маринады, копчености, низкое содержание пищевых волокон,

Факторы, повышающие риск развития рака желудка

Генетические факторы	Средовые факторы	Другие факторы
Пол	<i>Helicobacter pylori</i>	Аденома желудка
Семейный аденоматозный полипоз	Вирус Эпштейна—Барра	Пищевод Баррета
	Нитриты	Гамартомы
Диффузный рак желудка (Е-кадгерин CDH1-мутация)	Алкоголь	Болезнь Менетрие
	Соленая, маринованная, копченая пища	Атрофический гастрит
Генетические полиморфизмы про- и противовоспалительных цитокинов	Низкое содержание пищевых волокон, овощей и фруктов	Кишечная метаплазия
Полиморфизм клеточных рецепторов иннантной иммунной системы	Низкое потребление антиоксидантов (аскорбиновая кислота, каротиноиды, фолаты, токоферолы)	Пернициозная анемия Язва желудка
Синдром Пейтца—Егерса	Курение	Полипы дна желудка
		Гиперпластические полипы
		Биопсия в случае дисплазии высокой степени
		Резекция желудка (>20 лет)

овощей и фруктов), вредные привычки (курение, злоупотребление алкогольными напитками).

Большое внимание в последние годы уделяется инфекции *Helicobacter pylori*. Явления воспаления в слизистой оболочке, возникающие в результате инфицирования *H. pylori* (гастрит типа В), признаны одним из факторов, predisposing к развитию рака желудка. Таким образом, проведение эрадикационной терапии становится важным этапом в канцерпревенции [6].

Есть и другие факторы, наличие которых увеличивает риск развития рака. К ним относят аденомы, гиперпластические полипы, язвы желудка, состояние после резекции желудка. Существуют морфологические изменения собственно слизистой оболочки, которые ассоциированы с высоким риском возникновения аденокарциномы желудка: болезнь Менетрие, атрофический гастрит, наличие дисплазии и кишечной метаплазии. Все эти изменения возможно выявить во время рутинного обследования — *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) с морфологической оценкой слизистой оболочки, сформировав тем самым группу пациентов с повышенным риском развития рака.

Аутоиммунный гастрит (гастрит типа А) обусловлен появлением в сыворотке крови антител к париетальным клеткам, реже к внутреннему фактору (фактору Касла) и развитием иммунного воспаления в слизистой оболочке тела желудка с постепенным развитием атрофических изменений. Изучен аутоиммунный гастрит мало: в литературе нет сведений о его истинной распространенности, течении, возможностях терапии. О гастрите типа А в большинстве случаев говорят лишь как о субстрате для развития B_{12} -дефицитной анемии. Вместе с тем в ходе многолетних наблюдений установлено, что риск развития аденокарциномы и карциноида у пациентов с аутоиммунным гастритом в 2–4 раза выше, чем в популяции [4, 5, 8]. Далее будут представлены механизмы формирования рака желудка у этой группы пациентов.

Карциноид

Секреция соляной кислоты париетальными клетками желудка находится под постоянным контролем нейрогуморальных влияний. Известно, что одним из сильнейших стимуляторов кислотообразования является гастрин, продукт секреции G-клеток. При этом существует механизм обратной регуляции: ионы H^+ опосредованно подавляют секрецию гастрина. Таким образом, чем больше выделяется соляной кислоты, тем меньше — гастрин, и наоборот.

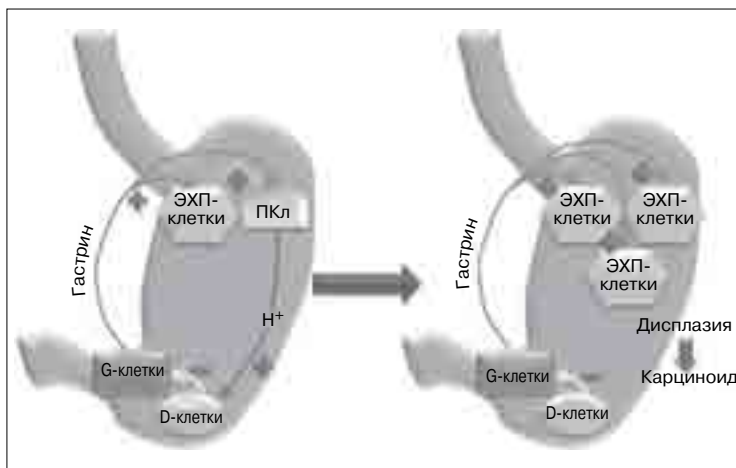


Рис. 1. Механизм развития карциноида при аутоиммунном гастрите.

В отсутствие атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка (слева) ионы H^+ опосредованно тормозят секрецию гастрина по механизму обратной отрицательной связи. В условиях гипосекреции у пациентов с аутоиммунным гастритом (справа) эта регуляция нарушается: тормозного действия ионов H^+ нет, следовательно, развивается гипергастринемия. Избыточное количество гастрина, в свою очередь, начинает гиперстимулировать ЭХП-клетки, постепенно приводя их к гиперплазии, а возможно и к дисплазии и карциноиду.

Однако рецепторы к гастрину имеются на мембранах не только париетальных, но и *энтерохромаффиноподобных* клеток (ЭХП-клетки). С течением времени при аутоиммунном гастрите развиваются атрофические изменения слизистой оболочки тела желудка, того отдела, где и сосредоточены париетальные клетки. Эти атрофические изменения характеризуются уменьшением количества париетальных клеток, что в результате приводит к снижению секреции соляной кислоты.

Согласно механизму регуляции в отсутствие тормозного влияния ионов H^+ , секреция гастрина возрастает. Именно этим и обусловлена гипергастринемия у пациентов с аутоиммунным гастритом. Избыточное количество гастрина начинает стимулировать рецепторы на ЭХП-клетках. В дальнейшем возможно появление гиперплазии этих клеток. На фоне гиперпластических изменений может возникнуть дисплазия, а затем развиваться карциноид (рис. 1).

Существование этого механизма подтверждается результатами анализа групп пациентов с карциноидом. По данным Национального института рака (National Cancer Institute, USA), основная группа лиц с морфологически подтвержденным диагнозом карциноида — это женщины, средний возраст которых 63 года. Из анамнеза большинства из них известно о предшествующем снижении уровня секреции соляной кислоты, гипергастринемии или наличии антител к париетальным клеткам. Таким образом, пациенты с аутоиммунным гастритом и развитием атрофических изменений



Рис. 2. Каскад Соргеа. Широко известный каскад Соргеа представляет собой модель прогрессирования изменений слизистой оболочки желудка — от хронического гастрита до неоплазии. Основной причиной развития воспаления в слизистой оболочке признана инфекция *H. pylori*. Одним из этапов является формирование атрофии, что ведет за собой другие структурные изменения — метаплазия, дисплазия, неоплазия. Аутоиммунный гастрит за счет развития воспалительных изменений тела желудка также характеризуется атрофическими изменениями и появлением участков метаплазии. Таким образом, гастрит типа А может служить фоновым заболеванием для развития аденокарциномы желудка

слизистой оболочки тела желудка представляют основную группу риска в отношении развития карциноида.

Аденокарцинома желудка

Аденокарцинома — чаще всего встречающаяся форма злокачественных новообразований желудка. В связи с этим было предпринято множество попыток по изучению предраковых изменений слизистой оболочки органа. В настоящее время наиболее авторитетными в этой области являются работы Р. Соргеа, который после многолетних исследований популяции с высокой заболеваемостью раком желудка создал модель, получившую его имя — каскад Соргеа (рис. 2).

Длительное течение хронического воспаления, обусловленного наличием инфекции *Helicobacter pylori*, неизменно приводит к возникновению атрофических изменений — уменьшению разветвленности и глубины желез, снижению количества секреторных клеток и развитию соединительной ткани в собственной пластинке.

Следующим этапом является формирование кишечной метаплазии, т. е. появление участков слизистой, характерных для тонкой кишки [7]. В результате нормальная структура слизистой оболочки значимо нарушается, а учитывая зону ее поражения при аутоиммунном гастрите — тело желудка — атрофические изменения появляются на значительной площади (рис. 3) [2]. Поэтому кишечная метаплазия в слизистой оболочке тела

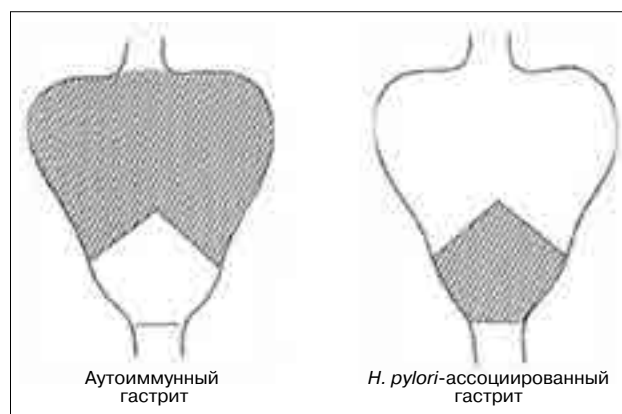


Рис. 3. Области преимущественного поражения слизистой оболочки желудка

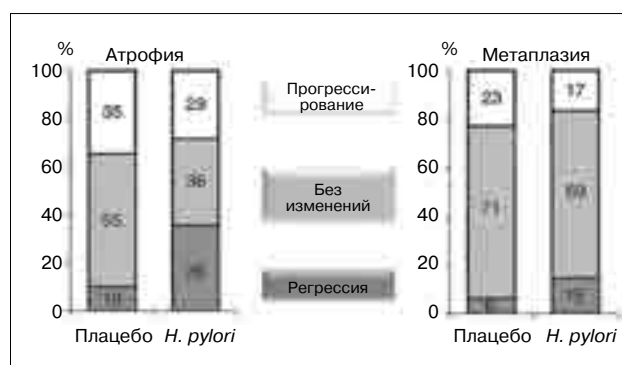


Рис. 4. Динамика изменений слизистой оболочки после проведения эрадикационной терапии (По Р. Соргеа и соавт. [1])

желудка у пациента с аутоиммунным гастритом является частой находкой. Далее, согласно каскаду Соргеа, возможно развитие дисплазии и неоплазии.

Инфекция *H. pylori* широко распространена в популяции. Между тем сообщений о ее распространенности при аутоиммунном гастрите пока нет. Группа пациентов с сочетанным гастритом (аутоиммунным и *H. pylori*-ассоциированным) представляется группой повышенного риска развития аденокарциномы в связи с тем, что имеются два фактора агрессии: антитела к париетальным клеткам желудка и *H. pylori*. Таким образом, указанным лицам может быть рекомендовано проведение терапии по устранению *H. pylori*.

Согласно IV Маастрихтскому консенсусу, пациенты с атрофическим гастритом тела желудка подлежат антигеликобактерной терапии во избежание прогрессирования этих изменений [6]. Однако спорным остается вопрос о влиянии эрадикационной терапии на уже имеющиеся атрофию и кишечную метаплазию. Данные Р. Соргеа свидетельствуют о выраженной регрессии атрофических изменений слизистой оболочки и в меньшей степени метаплазии после проведения эрадикационной терапии по сравнению с плацебо (рис. 4) [1].

К сожалению, рекомендации по лечению пациентов с аутоиммунным гастритом еще не разработаны. Нет сведений о скорости прогрессирования атрофических изменений тела желудка, появления очагов кишечной метаплазии, методах гастропротекции. Однако, учитывая канцерогенный потенциал аутоиммунного гастрита, данная группа пациентов не должна выпадать из поля зрения клиницистов.

Заключение

О канцерогенном потенциале аутоиммунного гастрита известно давно. Гастрит типа А ассоциирован с повышенным риском развития карциноида и аденокарциномы желудка. Эти заболе-

вания по современным представлениям являются следствием атрофии слизистой оболочки тела желудка. В рамках канцерпревенции пациентам с атрофическим гастритом и инфекцией *H. pylori* показано проведение эрадикационной терапии.

В настоящее время группа больных аутоиммунным гастритом представляет широкий интерес для исследования этапов патоморфологических изменений, изучения предикторов развития рака желудка или карциноида и механизмов гастропротекции.

Пациенты с гастритом типа А подлежат постоянному амбулаторному наблюдению в целях раннего выявления предраковых изменений слизистой оболочки и рака желудка.

Список литературы

1. Correa P., Fontham E.T.H., Bravo J.C., Bravo L.E., Ruiz B., Zarama G., Realpe J.L., Malcom G.T., Li D., Johnson W.D., Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23):1881-8.
2. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13(1):2-9.
3. Gomceli I., Demiriz B., Tez M. Gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(37):5164-70.
4. Hemminki K., Liu X., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Ann Oncol* 2012; 23(4):927-33.
5. Landgren A.M., Landgren O., Gridley G., Dores G.M., Linet M.S., Morton L.M. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011; 117:1163-71.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas Th., El-Omar E.M., Kuipers E.J. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
7. Ruggea M., Pennelli G., Piloizzi E., Fassan M., Ingravalle G., Russoe V.M., Di Mario F. Gastritis: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43:373-84.
8. Ye W., Nyren O. Risk of cancers of the esophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003; 52:938-41.

Современные возможности колопроктологии: трансанальная эндоскопическая хирургия

О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Modern options in coloproctology: transanal endoscopic surgery

O.I. Kit, Yu.A. Gevorgyan, N.V. Soldatkina

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, the Russian Federation

Цель обзора. Оценить результаты трансанального эндоскопического удаления опухолей прямой кишки и проанализировать публикации, посвященные данному методу.

Основные положения. Полученный в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ опыт позволил подтвердить литературные данные и наработать перспективные подходы к применению метода трансанального эндоскопического удаления опухолей. Установлено, что трансанальное эндоскопическое удаление доброкачественных новообразований и ранних форм злокачественных опухолей прямой кишки является современным высокоэффективным методом лечения, обеспечивающим, благодаря применению высокоточных хирургических инструментов, прецизионную технику вмешательства, позволяющую удалять опухоль радикально в пределах любого слоя стенки прямой кишки и прилежащей мезоректальной клетчатки с сохранением функции кишки после операции.

Заключение. Описанные возможности позволяют рекомендовать данный метод к широкому внедрению в хирургическую практику. На основании полученных результатов можно заключить, что трансанальное эндоскопическое удаление опухолей может стать методом выбора у больных с начальными формами рака прямой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, трансанальная эндоскопическая хирургия.

The aim of review. To estimate results of transanal endoscopic resection of rectal tumors and to analyze literature data devoted to this method.

Key points. Experience of Rostov Scientific Research Institute of Oncology has allowed to confirm literature data and to turn out perspective approaches to application of transanal endoscopic resection of tumors. It was found, that transanal endoscopic resection of benign tumors and early stages of malignant tumors of rectum is a modern, highly effective method of treatment that provides radical tumor removal within any layer of rectal wall and adjacent mesorectal soft tissue due to application of exact tools and precision technic of the intervention, it preserves intestinal function as well.

Conclusion. Described options allow recommending this method to broad application in surgical practice. According to received results it is possible to conclude, that transanal endoscopic tumor resection can become a method of choice at initial stages of rectal cancer.

Key words: colorectal cancer, transanal endoscopic surgery.

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ
Геворкян Юрий Артушевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ

Солдаткина Наталья Васильевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ. Контактная информация: onko-sekretar@mail.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Soldatkina Natalia V. — MD, PhD, senior research associate, department of general oncology, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: onko-sekretar@mail.ru; 344037. Rostov-on-Don, 14-th line street, 63

Доброкачественные и злокачественные опухоли являются самыми распространенными заболеваниями прямой кишки с тенденцией к росту числа таких больных. В настоящее время в России частота выявления полипов и ворсинчатых опухолей прямой кишки составляет 10–15% среди всех проктологических заболеваний и рака прямой кишки — 45% из числа всех новообразований кишечника. Большинство аденокарцином прямой кишки возникает в аденоматозных полипах и ворсинчатых опухолях. Аденомы толстой кишки встречаются у 50% 50–60-летних мужчин и у 40% женщин того же возраста, в половине случаев местом локализации является прямая кишка [5]. В 10,6% удаленных аденом прямой кишки при послеоперационном патоморфологическом исследовании обнаруживаются очаги малигнизации [8]. Ворсинчатые опухоли составляют 8,2–38,4% от числа аденом толстой кишки, при этом малигнизированными оказываются 27% из них. Отличительной особенностью ворсинчатых опухолей является высокая способность к рецидивированию (25–44,3%) [4, 7]. Очевидно, что своевременное удаление аденом и ворсинчатых опухолей может снизить риск развития рака прямой кишки.

Лечение аденом осуществляется в основном путем эндоскопической электроэксцизии через колоноскоп, являющейся высокоэффективным и малотравматичным методом. Его преимущества — небольшое число осложнений, хорошие функциональные результаты, возможность выполнения в амбулаторном режиме [8]. Данный метод является конечным при удалении небольших аденом.

В связи со сложностью манипуляции возможности метода ограничены при расположении аденом в нижнеампулярном отделе прямой кишки и в анальном канале. Не рекомендуется его использование также при стелющихся и больших (более 3 см в диаметре) аденомах, особенно на широком основании, из-за трудностей удаления и высокой частоты рецидивов — 45% и более [3, 12]. Невозможность выполнения эндоскопической электроэксцизии глубже подслизистого слоя стенки кишки делает нецелесообразным применение метода при малигнизированных аденомах.

В случае локализации новообразования вблизи аноректальной линии (анальный канал, нижнеампулярный отдел прямой кишки) лидирующие позиции с достаточно хорошими результатами прочно занял метод трансанального удаления опухолей. Накопленный опыт показал, что несмотря на кажущуюся простоту этот метод имеет недостатки: ограниченность доступа к опухоли, относительно большое количество осложнений (14,9%), уменьшение возможностей при высоко расположенных опухолях прямой кишки и значительная частота рецидивов (12–41,6%) [1, 8],

число последних несколько ниже (8,3%) при опухолях небольших размеров (до 4 см²) [8].

Для улучшения результатов трансанального удаления новообразований, особенно ворсинчатых опухолей больших размеров, разрабатываются специальные приемы, например, создающие стабильный операционный доступ посредством набора инструментов «Мини-ассистент» [4]. Разработан также метод трансанальной аппаратной резекции с использованием ректального экспандера [11], что позволило автору улучшить визуализацию и экспозицию операционного поля при расположении опухолей выше 7 см от ануса.

При невозможности малоинвазивного удаления опухолей прямой кишки применяется трансабдоминальное их удаление. К числу характерных особенностей этих операций относятся: необходимость лапароскопии или лапаротомии, более высокая травматичность, худшие функциональные результаты, что естественным образом приводит к снижению качества жизни больного.

Трансабдоминальные вмешательства являются стандартом хирургического лечения рака прямой кишки. Они заключаются в частичном или полном удалении кишки, а нередко и запирательного аппарата. Основными видами таких вмешательств являются передняя резекция и брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки [20, 35]. Совершенствование хирургической техники, внедрение сшивающих аппаратов создали возможность выполнения низких передних резекций кишки у тех больных, которым раньше выполнялись брюшно-промежностные экстирпации, что позволило у 40% пациентов избежать формирования постоянной колостомы [5, 6]. Это несомненное достижение онкохирургии, однако удаление части прямой кишки с расстройством или утратой ее функции закономерно снижает и функциональные результаты лечения. Так, у 25–60% больных после трансабдоминальных вмешательств наблюдаются нарушения функции кишки, мочеиспускания, сексуальная дисфункция [40, 42].

Органосохраняющая хирургия позволяет избежать этих проблем и приобретает особую актуальность в связи с тем, что начальные стадии рака прямой кишки составляют до 21% от впервые выявленных новообразований данной локализации [9, 23, 34]. Проведенные исследования показали, что результаты местного удаления опухолей при начальных формах рака с высокой степенью дифференцировки, без поражения регионарных лимфатических узлов (Tis-1N0M0), сопоставимы с таковыми при брюшно-промежностных экстирпациях прямой кишки. По данным ряда авторов, органосохраняющие вмешательства в подобных ситуациях выполняются в 13,3–47,3% случаев [10, 13, 14, 43].

Уменьшение объема удаляемых тканей при локальной хирургии способствует снижению в 2–3

раза числа осложнений по сравнению с трансабдоминальными вмешательствами [20, 26, 35, 43]. Так, после трансанального иссечения новообразований несостоятельность линии швов, послеоперационные кровотечения, параректальные нагноения встречаются с частотой 10–15%.

Приоритеты современной онкологии в разработке органосохраняющих методов лечения привели к появлению метода трансанальной эндоскопической хирургии, позволяющего малотравматично радикально удалять новообразования прямой кишки.

Впервые о применении нового способа трансанального удаления доброкачественных опухолей с использованием системы для обеспечения микрохирургических манипуляций сообщили профессор G. Buess и соавт. в 1983 г. [19]. Усовершенствованный операционный ректоскоп со стереоскопической оптикой, обеспечивающий хороший обзор операционного поля, и микрохирургические инструменты дали возможность успешно удалять новообразования ниже- и среднеампулярного отделов вместе с подслизистым слоем.

Дальнейшее применение метода показало, что полный визуальный контроль и микрохирургическая техника обеспечивают прецизионное удаление опухолей любого отдела прямой кишки п-блоком, с адекватными латеральными границами по окружности стенки кишки, с возможностью иссечения на уровне подслизистого слоя, в пределах мышечного, а также на всю толщину стенки кишки [16, 17, 20, 35, 43].

Указанные преимущества делают рассматриваемый метод исключительным при полипах на широком основании, ворсинчатых опухолях и малигнизированных аденомах прямой кишки [1, 15, 29]. Это объясняется не только тем, что трансанальная эндоскопическая техника позволяет обеспечить радикальность оперативного вмешательства (удаление опухоли в окружении здоровых тканей), адекватность (удаление близлежащих тканей должно свести к минимуму риск возникновения осложнений) и функциональность (сохранение или восстановление функции органа после операции). Просто в этих ситуациях нет альтернативы органосохраняющего лечения, поскольку электроэксцизия таких опухолей через колоноскоп и трансанальное удаление затруднено и часто приводит к неудовлетворительным результатам [21, 39].

Преимуществом метода трансанальной эндохирургии является и небольшое число послеоперационных осложнений [8, 24, 25, 30–33]. Исходя из накопленного опыта, кровотечения развиваются в 3,7–9,1% случаев, свищи и абсцессы в полости малого таза в 1,7–4,1%, летальность достигает 1,4% [8, 13, 14, 26]. Значимым преимуществом является также сохранение функционального

состояния прямой кишки и ее запирающего аппарата, что позволяет сохранить качество жизни больного [7].

Метод трансанальной эндомикротомии очень быстро зарекомендовал себя за рубежом как самостоятельный и эффективный способ лечения эпителиальных новообразований прямой кишки [17, 28, 37]. В России он стал применяться гораздо позже. Так, в доступной нам литературе первые сообщения о его использовании относятся к 2004–2005 годам. Однако в последнее время увеличилось число сообщений об успешном применении метода в лечении опухолей прямой кишки [2, 4, 7, 8].

Тем не менее, в Государственном научном центре колопроктологии Минздрава РФ еще в 1999 г. разработан безгазовый вариант трансанального эндомикротомического удаления новообразований прямой кишки, также обладающий низкой травматичностью и способствующий сохранению функции кишки [10].

В настоящее время трансанальная эндоскопическая техника существует в двух вариантах: ТЕО (Transanal Endoscopic Operation) производства фирмы «Storz» и ТЕМ (Transanal Endoscopic Microsurgery) производства фирмы «Wolf», обеспечивающих трехмерное изображение.

Исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность метода трансанальной эндоскопической хирургии в лечении полипов прямой кишки, частота рецидивов составляет в среднем 8% [15, 41].

Возможность полного иссечения опухолей кишки, располагающихся ниже уровня тазовой брюшины, с частью прилегающей мезоректальной клетчатки, позволила использовать метод трансанальной эндохирургии в органосохраняющем лечении при начальных формах рака [10, 18, 33, 36].

Онкологический опыт свидетельствует о большем или меньшем увеличении числа рецидивов при органосохраняющем лечении злокачественных опухолей разных локализаций. Не является исключением и прямая кишка. Так, рецидивы после передней резекции или брюшно-промежностной экстирпации с тотальной мезоректумэктомией встречаются в 1,4% случаев при опухолях pT 1N0M0 и в 6,5% при T 2N0M0 [35].

По данным ряда исследователей, при раке прямой кишки Tis-T 2N0M0 частота рецидивов после трансанальной эндоскопической хирургии составляет от 3,9 до 14–15% [26, 27, 31]. F. Bretagnol и соавт. сообщают о 15,4% рецидивов и при включении в исследование рака прямой кишки T 3N0M0 [15]. Число рецидивов после трансанальной эндоскопической хирургии может достигать 26% при pT 1 и 35,4% при pT 2, существенно возрастая при лимфовенозной инвазии опухоли и глубокой инфильтрации подслизистого слоя стенки кишки [13, 14, 20, 35, 38].

С целью снижения частоты рецидивов ряд авторов считают целесообразным проведение лучевой терапии [22]. Послеоперационная лучевая терапия у ослабленных больных пожилого и старческого возраста после трансанального эндоскопического удаления рака нижне- и среднеампулярного отдела прямой кишки T1–2N0M0 продемонстрировала хорошие функциональные результаты, обеспечила небольшое число осложнений (5,6%), низкую частоту рецидивов в течение 20-месячного периода наблюдения (у 1 из 18 больных) [8].

В связи с высокой стоимостью оборудования для трансанальной эндоскопической хирургии актуальными являются вопросы экономической эффективности метода. Такой анализ был проведен S. Maslekar и соавт. и установлено, что несмотря на высокую стоимость аппаратуры метод экономически выгоден, его стоимость в 7,3 раза меньше открытой операции [32].

Итак, трансанальное эндоскопическое удаление опухолей прямой кишки является одним из последних достижений современной хирургии. В числе особенностей метода — низкая травматичность, редко возникающие осложнения в сочетании с хорошими результатами лечения и функциональными показателями. Основная область применения трансанальной эндоскопической хирургии — доброкачественные и малигнизированные опухоли прямой кишки, а также начальные формы рака. Однако использование метода затруднено при близости опухоли к аноректальной линии или при распространении на анальный канал. Кроме того, достаточно высокая стоимость оборудования существенно затрудняет его широкое применение.

Обнадёживающие данные литературы об эффективности трансанальной эндохирургии способствовали ее внедрению в повседневную практику Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава РФ. С 2012 г. по настоящее время этим методом по поводу аденом и начальных форм рака прямой кишки прооперировано 46 больных (22 мужчины и 24 женщины в возрасте от 43 до 64 лет).

Предоперационное клинико-лабораторное и инструментальное обследование включало трансректальное УЗИ, *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) органов брюшной полости и малого таза для уточнения характера локального распространения опухоли и состояния регионарных лимфоузлов, морфологическое исследование.

Критериями отбора пациентов были следующие:

- глубина инвазии стенки кишки опухолью не глубже мышечного слоя, при отсутствии признаков поражения параректальных лимфоузлов по данным эндоректального ультразвукового исследования и МРТ — Tis–2N0M0;
- высокая степень дифференцировки опухоли — G1–G2;

- локализация до 13 см от зубчатой линии;
- диаметр не более 3 см;
- экзофитный рост опухоли.

У прооперированных больных новообразования находились на расстоянии от 3 до 13 см ($8,6 \pm 3,5$ см) от зубчатой линии, их размер колебался от 1,2 до 5 см ($2,5 \pm 1,6$ см), в 85% наблюдений они располагались на широком основании. Опухоль локализовалась на задней стенке прямой кишки у 60%, на передней стенке — у 30%, на боковых стенках — у 10% больных.

В зависимости от локализации новообразования по окружности кишечной стенки и для обеспечения адекватной экспозиции при выполнении эндоскопических манипуляций использовали следующие способы укладки больного на операционном столе: на спине с разведенными в стороны ногами при расположении опухоли на задней стенке прямой кишки; в положении на животе при локализации опухоли на передней стенке кишки; на стороне поражения при локализации на боковых стенках кишки.

Трансанальное эндоскопическое удаление опухолей проводили с помощью специального операционного ректоскопа производства фирмы «KarlStorz» (Германия), адаптированного к стандартной лапароскопической стойке, с использованием приспособлений для его фиксации, инсуффлятора для нагнетания углекислого газа в прямую кишку и набора инструментов для эндоскопических манипуляций (высокочастотный электрокоагулятор, коагуляционные ножницы «Harmonic», зажимы для тканей, ножницы). Применение эндоскопического микроскопа позволяет достичь 5-кратного увеличения изображения на широкоформатном экране и высокой степени его детализации. Манипуляции длинными параллельно расположенными инструментами осуществляются в условиях ограниченного пространства, что делает этот вид оперативного вмешательства технически достаточно сложным.

Опухоль иссекали под визуальным контролем. Операцию начинали с маркировки границы иссечения стенки прямой кишки с опухолью электрокоагулятором, отступая от края доброкачественного новообразования не менее 5 мм, а при малигнизированных полипах и раннем раке прямой кишки — не менее 10 мм. Затем удаляли участок стенки прямой кишки с опухолью в пределах здоровых тканей, рассекая всю толщу стенки кишки коагуляционными ножницами «Harmonic». При этом зажимом захватывали стенку кишки с опухолью и приподнимали ее.

Выбор глубины иссечения зависел от характера опухоли. Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%). Полностенное удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Считаем принципиальным полнослойно уда-

лять стенку прямой кишки даже при аденомах в связи с достаточно высокой частотой выявления в них признаков малигнизации при послеоперационном патоморфологическом исследовании [8].

После удаления опухоли раневой дефект обрабатывали бетедином. Ушивание дефекта стенки прямой кишки проводили в поперечном направлении узловым однорядным швом (Polisorb, Моностыл 2/0), который фиксировали по краям специальными скобками.

Длительность оперативного вмешательства составила в среднем 75 ± 28 мин, интраоперационная кровопотеря 36 ± 31 мл. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде больные придерживались бесшлаковой диеты в течение 5–6 сут. Антибиотикопрофилактика проводилась только интраоперационно.

Послеоперационное патоморфологическое исследование у 15% больных, оперированных по поводу аденом прямой кишки, выявило участки аденокарциномы *in situ*, что подтвердило целесообразность полнослойного удаления стенки прямой кишки. У пациентов, оперированных по поводу начальных форм рака, гистологически уточнена глубина распространения и степень зрелости опухоли, в 85% случаев она соответствовала pT1G1–2, в 15% — pT2G1–2.

Осложнения в послеоперационном периоде развились у 3 человек (6,5%). В 2 случаях отмечена фебрильная температурная реакция, которая была купирована в течение 4–5 дней на фоне антибактериальной терапии, в одном случае на 2-е сутки после операции наблюдалось кишечное кровотечение, остановленное консервативными мерами.

Пребывание в стационаре не превышало 9 дней.

Больные находились под наблюдением от 3 мес до 2 лет. За это время у одного пациента возник

рецидив ворсинчатой опухоли (через 14 мес после операции), у одного — рецидив рака прямой кишки (через 10 мес).

У большинства больных трансанальное эндоскопическое вмешательство не оказало существенного влияния на функцию прямой кишки. У 2 (4,3%) пациентов в течение 2 мес после оперативного вмешательства отмечалось недержание газов, жидкого стула.

Итак, полученный в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ опыт позволил подтвердить литературные данные и наработать перспективные подходы к применению метода трансанального эндоскопического удаления опухолей. Установлено, что трансанальная эндохирургия при доброкачественных и начальных формах злокачественных новообразований прямой кишки является современным высокоэффективным методом лечения, обеспечивающим, благодаря применению высокоточных хирургических инструментов, прецизионную технику вмешательства, позволяющую удалять опухоль радикально в пределах любого слоя стенки кишки и прилежащей мезоректальной клетчатки с сохранением функции кишки после операции.

Заключение

Описанные возможности дают основание рекомендовать рассмотренный метод к широкому внедрению в хирургическую практику. Полученные результаты позволяют заключить, что трансанальное эндоскопическое удаление опухолей может стать методом выбора у больных с начальными формами рака прямой кишки.

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Царьков П.В., Сорокин Е.В. Малоинвазивное лечение опухолей нижнеампулярного отдела прямой кишки. Актуальные проблемы колопроктологии: Тез. докл. науч. конф. с междунар. участием 2-4 февраля 2005 г. / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М., 2005. С. 188-190.
1. Vorob'yev G.I., Tsarkov P.V., Sorokin Ye.V. Noninvasive treatment of tumors of low ampullary part of the rectum. Actual problems of coloproctology: Abstracts of international conference on February, 2-4, 2005 / Ed.: G.I. Vorob'yev, I.L. Khalif. M., 2005. P. 188-190.
2. Денисенко В.Л. Первый опыт применения трансанальной эндоскопической микрохирургии при лечении опухолей прямой кишки. Новости хирургии 2011; 19(2):128-31.
2. Denisenko V.L. The first experience of transanal endoscopic microsurgery at treatment of rectal tumors. News of surgery 2011; 19(2):128-31.
3. Захараш М.П. Состояние колопроктологической помощи в Украине, ее проблемы и перспективы. Матеріали ІІ з'їзду колопроктологів в Україні з міжн. участю 1-2 листопада 2006 р. Львів: Медицина, 2006. С. 21-22.
3. Zakharash M.P. State of coloproctological aid in the

- Ukraine, issues and prospects. Abstracts of the 2nd international congress of coloproctologists of the Ukraine November 1-2, 2006 p. Lvov: Medicine, 2006. P. 21-22.
4. Мансуров Ю.В. Трансанальное эндохирургическое удаление ворсинчатых опухолей прямой кишки с использованием стабильного расширяющегося конусовидного операционного доступа. Эндоскопическая хирургия 2010; 3:40-5.
4. Mansurov Yu.V. Transanal endoscopic resection of villous tumors of rectum with application of stable extending cone-shaped operative approach. Endoscopic surgery 2010; 3:40-5.
5. Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М.: ООО «Дедалус», 2005. С. 21.
5. Odaryuk T.S., Vorob'yev G.I., Shelygin Yu.A. Surgery of rectal cancer. M.: LLC Dedalus, 2005. P. 21.
6. Кум О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2013; 23(3):65-71.
6. Kit O.I. The issue of colorectal cancer in the beginning of XXI century: achievements and prospects. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(3):65-71.
7. Сорокин Е.В. Трансанальное эндохирургическое удаление доброкачественных эпителиальных опухолей прямой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 26 с.

7. *Sorokin E.V.* Transanal endosurgical resection of benign epithelial tumors of the rectum: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2004. 26 p.
8. *Черниковский И.Л.* Современные возможности хирургического лечения доброкачественных новообразований прямой кишки с использованием методики трансанальной эндоскопической микрохирургии: Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2008. 179 с.
8. *Chernikovskiy I.L.* Modern options of surgical treatment of benign tumors of the rectum with application of transanal endoscopic microsurgery: MD degree thesis. SPb, 2008. 179 p.
9. *Чисов В.И., Старинский В.В.* Злокачественные новообразования в России в 2010 году. М., 2011. С. 17-18.
9. *Chisov V.I., Starinsky V.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2010. M., 2011. P. 17-18.
10. *Шельгин Ю.А., Кашников В.Н., Еропкин П.В., Пересада И.В.* Органосохраняющие методы лечения ранних форм рака прямой кишки. Клинический онколог. 2011. Специальный выпуск I.
10. *Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N., Yeropkin P.V., Peresada I.V.* Organ-preserving methods of treatment of early stages of rectal cancer. Klin onkol 2011. Special edition I.
11. *Юдин И.В.* Использование минимально инвазивных технологий для трансанального удаления опухолей прямой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2007. 24 с.
11. *Yudin I.V.* Application of minimally invasive technologies for transanal resection of tumors of the rectum: Author's abstract. MD degree thesis. Ryazan, 2007. 24 p.
12. *Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В.* Опухоли толстой кишки. М.: «МЕДпресс-информ», 2004. С. 250-252.
12. *Yaitsky N.A., Sedov V.M., Vasilyev S.V.* Tumor of the colon. M.: «MEDpress-inform», 2004. P. 250-252.
13. *Baatrup G., Breum B., Qvist N., et al.* Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study. Colorectal Dis 2009; 11(3):270-5.
14. *Bach S.P., Hill J., Monson J.R.T., et al.* A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Br J Surg 2009; 96:280-90.
15. *Bretagnol F., Merrie A., George B., et al.* Local excision of rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery. Br J Surg 2007; 94(5):627-33.
16. *Buess G., Kipfmüller K., Hack D., et al.* Technique of microsurgery. Surg Endosc 1988; 2:71.
17. *Buess G., Kipfmüller K., Ibal R., et al.* Clinical results of transanal endoscopic microsurgery. Surg Endosc 1988; 2:245.
18. *Buess G., Mentges B., Mawhecke K., et al.* Minimal invasive surgery in the local treatment of rectal cancer. Int J Colorectal Dis 1991; 6:77.
19. *Buess G., Theiss R., Hutterer F., et al.* Die transanale endoskopische Rectumoperation – erprobung einer neuen methode im tierversuch. Leber Magen Darm 1983; 13:73-7.
20. *De Graaf E.J., Doornebosch P.G., Tollenaar R.A., et al.* Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. Eur J Surg Oncol 2009; 35(12):1280-5.
21. *Dickinson A.J., Savage A.P., Mortensen N.J., Kettlewell M.G.* Long-term survival after endoscopic transanal resection of rectal tumours. Br J Surg 1993; 80:1401-4.
22. *Duek Simon D., Issa Nidal, Hershko Dan D., et al.* Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy in patients with T2 rectal cancer. Dis Colon Rectum 2008; 51:379-84.
23. *Floyd N.D., Saclarides T.J.* Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors. Dis Colon Rectum 2006; 49(2):164-8.
24. *Huber P. J., Reiss G.* Rectal tumors: treatment with a posterior approach. Am Surg 1993; 166:760-3.
25. *Killingback M.J.* Indications for local excision of rectal cancer. Br J Surg 1985; 72(Suppl):54-6.
26. *Lee W., Lee D., Choi S., et al.* Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. Surg Endosc 2003; 17:1283-7.
27. *Lezoche E., Baldarelli M., de Sanctis A., et al.* Early rectal cancer: definition and management. Dig Dis 2007; 25(1):76-9.
28. *Lezoche E., Guerrieri M., Paganini A., et al.* Is transanal endoscopic microsurgery (TEM) a valid treatment for rectal tumors? Surg Endosc 1996; 10:736-41.
29. *Lin G.L., Lau P. Y., Qiu H.Z., Yip A.W.* Local resection for early rectal tumours: comparative study of transanal endoscopic microsurgery (TEM) versus posterior transsphincteric approach (Mason's operation). Asian J Surg 2007; 29(4):227-32.
30. *Lock M.R.* Fifty years of local excision for rectal carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1990; 72:170-1.
31. *Maslekar S., Pillinger S.H., Monson J.R.* Transanal endoscopic microsurgery for carcinoma of the rectum. Surg Endosc 2007; 21(1):97-102.
32. *Maslekar S., Pillinger S.H., Sharma A.* Cost analysis of transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors. Colorectal Dis 2007; 9(3):229-34.
33. *Mentges B., Buess G., Effinger G., et al.* Indications and results of local treatment of rectal cancer. Br J Surg 1997; 84:348-51.
34. *Nascimbeni R., Burgart L.J., Nivatvongs S., et al.* Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002; 45(2):200-6.
35. *Ptok H., Marusch F., Meyer F., et al.* Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. Arch Surg 2007; 142(7):649-54.
36. *Slisow W., Kolbow C., Fischer J.* Perioperative klinisch-pathomorphologische Beurteilung des pararektalen Lymphknotenstatus und ihr Beitrag zur definitiven Entscheidung für eine lokale Exstirpation des Rektumkarzinoms. Zentralbl Chir 1993; 118:197-202.
37. *Steele R.J., Hershman M.J., Mortensen N.J., et al.* Transanal endoscopic microsurgery-initial experience from three centres in the United Kingdom. Br J Surg 1996; 83:207-10.
38. *Stipa F., Burza A., Lucandri G., et al.* Outcomes for early rectal cancer managed with transanal endoscopic microsurgery. A 5-year follow-up study. Surg Endosc 2006; 20:541-5.
39. *Swanstrom L.L., Smiley P., Zeiko J., Cagle L.* Video endoscopic transanal rectal tumor excision. Am Surg 1997; 173:383-5.
40. *Temple L.K., Bacik J., Savatta S.G., et al.* The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48:1353-65.
41. *Vorobiev G.I., Tsarkov P. V., Sorokin E.V.* Gasless transanal endoscopic surgery for rectal adenomas and early carcinomas. Tech Coloproctol 2006; 10(4):277-81.
42. *Wallner C., Lange M.M., Bonsing B.A., et al.* Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: A study from the cooperative clinical investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. J Clin Oncol 2008; 26:4466-72.
43. *You Y.N., Baxter N.N., Stewart A., et al.* Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: A nationwide cohort study from the National Cancer Database. Ann Surg 2007; 245(5):726-33.

Хирургические методы лечения экстрасфинктерных и транссфинктерных свищей прямой кишки

(Обзор литературы)

И.С. Богормистров, С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, А.С. Бородин, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Surgical methods of treatment of extrasphincter and transsphincteric fistulas of the rectum (literature review)

I.S. Bogormistrov, S.A. Frolov, A.M. Kuzminov, A.S. Borodkin, V.Yu. Korolik, Sh.T. Minbayev

Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Ознакомить с данными литературы по хирургическому лечению экстрасфинктерных и транссфинктерных свищей прямой кишки.

Основные положения. Лечение свищей прямой кишки остается сложной задачей из-за опасности частого возникновения рецидива заболевания — от 4,7 до 60%. Радикальные методы лечения излишне травматичны и приводят к формированию выраженных рубцовых изменений в структурах анального канала, что сопровождается высоким риском развития недостаточности анального сфинктера — до 83%. В настоящее время в литературе встречается все больше методов, в которых с целью устранения дефекта ткани и улучшения регенерации с высокой эффективностью используются различные виды имплантов. Применение коллагеновых имплантов позволяет снизить травматизацию волокон сфинктера, тем самым сводить к минимуму развитие недостаточности последнего.

Заключение. Исключение развития послеоперационной анальной инконтиненции является приоритетной задачей в лечении экстрасфинктерных свищей прямой кишки.

Ключевые слова: экстрасфинктерный свищ прямой кишки, иссечение свища, ликвидация свища

The aim of review. To present literature data on surgical treatment of extrasphincteric and transsphincteric fistulas of rectum.

Key points. Treatment of fistulas of rectum remains a challenge because of risk of frequent relapses varying from 4,7 to 60%. Radical treatment methods are overly traumatic and result in severe fibrotic changes in the anal canal structures that are accompanied by high risk of anal sphincter incompetence - up to 83%. Now highly effective methods with application of various implants to eliminate tissue defect and improve regeneration are presented in the literature more and more commonly. Application of collagenic implants allows to decrease traumatization of sphincter fibres and thus to reduce to minimum risk of anal sphincter incompetence.

Conclusion. Elimination of postoperative anal incontinence is a priority task in treatment of extrasphincter fistulas of rectum.

Key words: extrasphincter fistula of rectum, fistula treatment, fistula treatment with primary sphincter reconstruction, fibrinous glue, *fistula laser closure* (FiLaC™), *ligation of the intersphincteric fistula tract* (LIFT), *video-assisted anal fistula treatment* (VAAFT), collagenic implants, autologous stem cells.

Богормистров Илья Сергеевич — аспирант, отделение «Общей колопроктологии с группой по изучению семейного аденоматоза толстой кишки» ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им А.Н. Рыжих».

Контактная информация: dr.bogormistrov@gmail.com. 123423, Москва, ул. Салыма Адила, д 2

Bogormistrov Ilya S — post-graduate student, department of general coloproctology with group for study of familial adenomatosis coli, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: dr.bogormistrov@gmail.com. 123423, Moscow, Salyama Adilya street, 2

с первичной реконструкцией сфинктера, фибриновый клей, лазерная абляция свищевого хода (FiLaC™), лигирование свищевого хода в межсфинктерном пространстве (LIFT), видеоассистированное иссечение свищевого хода (VAAFT), коллагеновые импланты, аутологичные стволовые клетки.

Свищ прямой кишки (хронический парапроктит) — хронический воспалительный процесс в крипте, межсфинктерном пространстве и параректальной клетчатке с наличием сформированного свищевого хода, где пораженная крипта является внутренним отверстием свища [2, 18, 26, 40].

В этиологии парапроктита ведущее, если не решающее, значение имеет проникновение инфекции в параректальную клетчатку. Как правило, воротами инфекции являются протоки анальных желез. Эта теория возникновения парапроктита известна как «криптоглангулярная». Обструкция протоков этих желез по тем или иным причинам вызывает застой секрета и развитие гнойного процесса. Слабая сопротивляемость и регенераторная способность околопрямокишечных клетчаточных пространств приводит к формированию абсцесса [2, 4, 19, 20].

Вскрытие и дренирование острого парапроктита не обеспечивают излечение, сохраняется постоянное инфицирование полости абсцесса в области входа инфекции, а именно воспаленной крипты, которая и является впоследствии внутренним отверстием свища [20]. Сообщение абсцесса с просветом анального канала или прямой кишкой приводит к хроническому течению воспалительного процесса с формированием свища.

Известны и другие пути проникновения инфекции в параректальную клетчатку с дальнейшим формированием свища — травмы прямой кишки, лечебные манипуляции, хроническая анальная трещина, а также хронические неспецифические заболевания кишечника [2, 4, 20].

Распространенность свищей прямой кишки составляет от 8 до 23 случаев на 100 000 населения. По данным разных авторов, частота развития данного патологического состояния у мужчин выше, чем у женщин, это соотношение колеблется от 2:1 до 5:1. Наибольшее число больных представлено работоспособной группой граждан и крайне редко заболевание наблюдается у детей и стариков [4, 26, 50].

Алгоритм обследования пациентов следующий: пальцевое исследование, аноскопия, проба с красителем, исследование с пуговчатым зондом, ультразвуковое исследование ректальным датчиком, фистулография, магнитно-резонансная томография, исследование функции запирающего аппарата прямой кишки. Анализируя полученную

информацию, специалист формирует представление о свищевом ходе, его длине и ширине, расположении относительно волокон наружного сфинктера, определяет локализацию внутреннего свищевого отверстия, а также наличие гнойно-воспалительных изменений и затеков в параректальных клетчаточных пространствах [2, 4, 29, 31].

Лечение свища прямой кишки возможно только хирургическим методом и включает в себя ликвидацию внутреннего свищевого отверстия, иссечение или кюретаж свищевого хода, вскрытие и дренирование гнойных затеков и полостей. Только при соблюдении этих принципов можно рассчитывать на положительный результат. Эффективность терапии оценивается, как правило, по следующим критериям: срок заживления раны, частота развития рецидива заболевания и сохранность функции анального сфинктера [2, 4, 5, 21, 26].

В определении тактики лечения большое значение имеют анатомия свищевого хода, а именно расположение его относительно волокон анального сфинктера, и местонахождение внутреннего свищевого отверстия, что позволяет выбрать оптимальный метод оперативного вмешательства [2, 4, 5, 26, 40].

В отечественной хирургии А.Н. Рыжих в 1956 г. предложена классификация свищей прямой кишки по отношению к волокнам наружного сфинктера [4]:

- 1) интрасфинктерные или подкожно-подслизистые свищи;
- 2) трансфинктерные свищи;
- 3) экстрасфинктерные свищи.

В данной классификации экстрасфинктерные свищи представляют наибольшую сложность, так как особенность анатомического расположения свищевого хода ставит перед хирургом наиболее трудные задачи в плане оперативного лечения. Учитывая эту особенность, сотрудниками НИИ проктологии была разработана классификация экстрасфинктерных свищей прямой кишки. В 1981 г. Ю.В. Дульцев и К.Н. Саламов предложили деление экстрасфинктерных свищей по степени сложности [4].

I степень: внутреннее отверстие узкое, без рубцов вокруг него, нет гнойников и инфильтратов в клетчатке, ход достаточно прямой.

II степень: в области внутреннего отверстия обнаруживаются рубцы, но нет воспалительных изменений в клетчатке.

III степень: внутреннее отверстие узкое, без рубцового процесса вокруг, но в клетчатке имеет гнойно-воспалительный процесс.

IV степень: широкое внутреннее отверстие, окруженное рубцами, с воспалительными инфильтратами или гнойными полостями в клетчаточных пространствах.

Разработанная классификация достаточно проста, что придает ей особую ценность. Она позволяет учитывать наиболее значимые для практикующего хирурга особенности анатомии экстрасфинктерного свища, а именно рубцово-склеротические изменения вокруг внутреннего свищевого отверстия, наличие гнойно-воспалительных и инфильтративных изменений в параректальной клетчатке, а также геометрию свищевого хода.

В 1976 г. A.G. Parks и соавт. предложена классификация, которая в настоящее время чаще всего применяется зарубежными проктологами [40]:

- межсфинктерные (интрасфинктерные) свищи — подразделяются на свищи с низким простым ходом (simple low tract); высоким слепым ходом (high blind tract); высоким ходом с проникновением в прямую кишку (high tract with rectal opening); высоким ходом без дренирования на промежность (high tract without perineal opening); с экстраректальным распространением (extrarectal extension); на связанные с заболеванием полости таза (secondary to pelvic disease);

- транссфинктерные свищи — делятся на неосложненные (uncomplicated); с высоким слепым ходом (high blind tract).

- супрасфинктерные свищи — неосложненные (uncomplicated); с высоким слепым ходом (high blind tract).

- экстрасфинктерные свищи — связанные с анальным свищем (secondary to anal fistula); травматические (secondary to trauma); вызванные специфическим аноректальным заболеванием (secondary to specific anorectal disease); обусловленные воспалительным процессом в полости малого таза (caused by pelvic inflammation).

Хотя представленная классификация досконально определяет расположение свища относительно структур анального сфинктера, на наш взгляд, она является громоздкой и, возможно, излишне детализированной.

С древних времен описаны способы лечения свищей прямой кишки, которые заключались в рассечении, прижигании свищевого хода или проведении лигатуры, что позволяло ликвидировать воспалительный процесс [2, 4, 20].

И по сей день широко используется известный еще издавна метод постепенного рассечения волокон анального жома путем дозированного воздействия на мышечные структуры сфинктера проведенной по иссеченному свищевому ходу лигатурой. Считается, что за период между предыдущим и последующим затягиванием лигатуры

происходит срастание ранее пересеченной порции наружного сфинктера, что не позволяет циркулярной мышце анального жома потерять свою целостность и в последующем приводит к формированию линейного рубца. Несмотря на значительную распространенность метода, отдаленные результаты лечения должны существенно ограничивать возможность его применения. По данным ряда авторов, использование лигатуры для ликвидации свищевого хода в 63% случаев сопряжено с развитием той или иной степени недостаточности анального сфинктера [17, 21, 42].

В зависимости от расположения свищевого хода по отношению к волокнам анального сфинктера определяется необходимый объем оперативного вмешательства. При подкожно-подслизистых и транссфинктерных свищах с охватом подкожной и частично поверхностной порции сфинктера хирургическая тактика достаточно проста и ограничивается лишь иссечением свища в просвет кишки. Таким образом, хирург ликвидирует внутреннее свищевое отверстие, вскрывает и дренирует возможные затеки, иссекает сам свищевой ход. При гладком течении послеоперационного периода и правильном ведении сформированной раны образуется рубец, наличие которого не оказывает существенного влияния на функциональное состояние пересеченных мышц анального жома [30].

В 2014 г. опубликованы данные мультицентрового, ретроспективного исследования с оценкой отдаленных результатов лечения 537 больных, перенесших иссечение свища в просвет кишки по поводу поверхностных транссфинктерных свищей, с периодом наблюдения 5 лет. Оценка функции запирающего аппарата прямой кишки у 339 пациентов проводилась путем анкетирования по шкале «Vaizay» — у 95 (28%) из них выявлены нарушения функции держания более 6 баллов, что соответствует клинически значимым проявлениям инконтиненции. Это исследование, основанное на анализе большого числа клинических наблюдений, демонстрирует неутешительные выводы лечения относительно сохранения функции анального сфинктера, что ограничивает применение указанного метода несмотря на высокий (до 95%) процент излечения [25].

Более сложной задачей представляется лечение свищей, которые проходят через глубокие структуры анального сфинктера или полностью огибают наружный сфинктер. В этом случае полное рассечение наружного сфинктера крайне опасно в связи с высоким риском развития недостаточности анального жома. Если пересечена значительная порция анального сфинктера, например, при транссфинктерных свищах с охватом глубокой порции последнего, логичным является стремление хирурга восстановить анальный сфинктер. С целью сближения волокон сфинктера на них накладывают отдельные узловые швы без нару-

шения кровообращения. Таким образом, в большинстве случаев (60–80%) удастся ликвидировать сложные свищи прямой кишки с охватом более $\frac{1}{3}$ порции наружного сфинктера. Однако высокий (от 4 до 32%) риск несостоятельности швов и развития послеоперационной недостаточности анального сфинктера часто ограничивает применение такой операции [37].

В 2012 г. A. Arroyo и соавт. опубликованы данные лечения 70 больных с высокими транс-сфинктерными свищами методом фистулэктомии с первичной реконструкцией сфинктера. До операции 22 (32%) из них жаловались на недержание газов или жидкого кишечного содержимого, из этого числа у 15 (70%) в послеоперационный период улучшились показатели функции запирающего аппарата прямой кишки по шкале «Cleveland Clinic (Wexner) Incincontinence Score» — с 6,7 балла перед операцией до 1,9 после нее ($p < 0,005$). При этом у 8 (16,6%) пациентов, у которых до операции не отмечено недержания тех или иных компонентов кишечного содержимого, в послеоперационный период выявлена недостаточность анального сфинктера (более 3 баллов) [9].

По мнению некоторых авторов, первичная реконструкция сфинктера при лечении свищей прямой кишки показана в случаях повторного оперативного вмешательства, при неудачных попытках ликвидации свища методом низведения лоскута и в большей мере при имеющихся проявлениях инконтиненции [9, 25, 39, 46].

Следующую эпоху в эволюции лечения экстрасфинктерных свищей открывают исследователи, стремившиеся к выполнению анатомических операций, направленных на сохранение структур анального сфинктера.

В начале XX века стали разрабатываться пластические операции, при которых закрытие внутреннего свищевого отверстия осуществлялось путем перемещения слизистой оболочки прямой кишки. Прототипом этих операций послужила операция Уайтхеда — циркулярное низведение слизистой в анальный канал при лечении геморроя. В 1912 г. W. Elting применил указанную методику при хирургическом лечении свища прямой кишки, использовав для закрытия внутреннего свищевого отверстия неизмененную слизистую оболочку. Эта операция была выполнена более чем у 100 пациентов и в 93% наблюдений удалось добиться излечения заболевания, однако у 7 (7,4%) человек отмечено типичное для операции Уайтхеда осложнение в виде стриктуры заднего прохода [20].

В дальнейшем было разработано и внедрено большое число операций, в основе которых лежит ликвидация внутреннего свищевого отверстия методом сегментарного низведения слизистого и слизисто-мышечного лоскута прямой кишки [4, 26]. Основной задачей этих операций является

сохранение целостности анального сфинктера, достигаемое путем уменьшения хирургического воздействия на волокна анального жома [5, 35, 37, 39].

В.А. Масляк в 1965 г. для улучшения кровоснабжения низводимого лоскута предложил выкраивание трапецевидного слизисто-мышечного лоскута [6].

Н.М. Блинничев с целью разобщения свищевого хода и ликвидации внутреннего свищевого отверстия использовал латеральное смещение лоскута. Для выполнения данного вмешательства был создан специальный скальпель на удлинённой ножке с тремя режущими поверхностями. С его помощью в области внутреннего свищевого отверстия отслаивали слизистую оболочку с дальнейшим смещением ее по или против часовой стрелки и фиксированием в новом положении. Так внутреннее свищевое отверстие прикрывалось неизменной слизистой. В отдаленные сроки авторы выявили 7,5% рецидивов [3].

В 2004 г. в ГНЦК был разработан метод сегментарной проктопластики с выделением полнослойного лоскута стенки прямой кишки и низведением его с целью ликвидации внутреннего свищевого отверстия. Выполнение послабляющих разрезов дает возможность без натяжения вывести низведенный лоскут до уровня переходной складки кожи и анального канала. Полнослойная структура лоскута и его фронтальное смещение позволяют сохранить микроциркуляцию низводимого сегмента кишечной стенки, исключить трофические изменения последнего и, как следствие, снизить частоту развития некроза и ретракции низводимого лоскута. Отдаленные результаты, прослеженные у 41 пациента, выявили рецидивы заболевания в 2 (4,8%) случаях и недостаточность анального сфинктера 1-й степени также у 2 (4,8%) оперированных больных [5].

Мета-анализ устранения свищей прямой кишки с низведением слизисто-мышечного лоскута, основанный на лечении 1729 пациентов, демонстрирует надежность метода до 78%, однако в 8,4% отмечается недостаточность анального сфинктера. Достижимые при применении метода результаты весьма убедительны, учитывая, что данное вмешательство используется у самой трудной в лечении когорты пациентов, у которых свищевой ход охватывает более $\frac{2}{3}$ волокон анального сфинктера или полностью расположен снаружи от него [38]. Вместе с тем возможность возникновения недостаточности анального сфинктера побуждает к поиску более безопасных методов, максимально исключаящих развитие инконтиненции в послеоперационном периоде.

Тайским хирургом A. Rojanasakul в 2007 г. был предложен способ операции по поводу хронического парапроктита с применением межсфинктерного доступа к свищевому ходу. Автор реко-

мендует завершать операцию ушиванием свища в области внутреннего свищевого отверстия, при этом дистальная часть свищевого хода иссекается, а культя свищевого хода остается в межсфинктерном пространстве. Этот метод известен как LIFT (ligation of the intersphincteric fistula tract). По наблюдениям автора, заживление свища удавалось достичь в 94,4% случаев [43].

Однако ни в одном из проведенных исследований не получено аналогичных результатов — показатель излечения от свища составил от 50 до 80%. Мета-анализ 7 исследований ($n=457$) продемонстрировал 79%-ный результат, при этом снижения функции запирающего аппарата прямой кишки не наблюдалось ни в одном случае [38]. Выполнение данной операции при рецидивных или экстрасфинктерных свищах приводит к росту частоты возврата заболевания [10, 28, 32, 45].

Применение интрасфинктерного лигирования свищевого хода достаточно перспективно в связи с отсутствием повреждающего влияния на функцию анального сфинктера и низкими затратами на лечение [38, 43]. В большинстве исследований этот метод используется изолированно у больных с транссфинктерными свищами; при экстрасфинктерных свищах он остается неизученным.

Используя современные возможности видеоассистированной техники, Р. Меинго разработал новый метод лечения свищей прямой кишки «VAAFT» [34]. Указанная операция осуществляется с применением фистулоскопа, который проводится по свищевому ходу от наружного свищевого отверстия к внутреннему, при этом достигается многократное увеличение видеоизображения свищевого хода, имеется возможность выявить дополнительные затеки и визуализировать внутреннее свищевое отверстие. С помощью специальной щетки хирург вычищает эпителиальную выстилку свищевого хода и детрит, далее с применением электрода обрабатывает стенки свищевого хода. Данные манипуляции позволяют без дополнительных разрезов исследовать и обработать свищевой ход исключая травматизацию сфинктера. Для ликвидации внутреннего свищевого отверстия предусматривается наложение аппаратного (степлерного) шва или низведение лоскута стенки прямой кишки.

Основным преимуществом предложенной операции, по утверждению автора, является отсутствие повреждения волокон анального сфинктера и, как следствие, предпосылок для развития послеоперационной недостаточности анального жома. Обеспечивается также получение точной диагностической картины и уменьшение объема послеоперационной раны [49]. По данным последних исследований, возврат заболевания регистрируется у 13% пациентов, что не исключает возможность повторного хирургического вмешательства, излечение от свища достигается у 91% пациен-

тов, однако остаются неизученными отдаленные результаты выполненных операций [47].

Следует подчеркнуть неоспоримую малоинвазивность данного метода, отсутствие большой послеоперационной раны на периаанальной коже. В недавнем исследовании, в котором проанализированы результаты использования видеоассистированного метода у 70 пациентов с рецидивными свищами прямой кишки, особо отмечается возможность его применения в условиях стационара одного дня и возврат пациента к трудовой деятельности в течение 2–3 дней. При этом на другой чаше весов — длительный период заживления послеоперационной раны, закрытие наружного свищевого отверстия в среднем на 92-е сутки после лечения [47]. Так, S.D. Chivate, оценивая свой опыт лечения свищей видеоассистированным методом в сравнении с результатами, полученными автором методики, отдельно указывает на длительность заживления послеоперационной раны, связывая данное положение с электроабляцией свищевого хода, приводящей, по-видимому, к слишком массивной травме, в том числе подлежащих тканей, что опосредованно увеличивает срок заживления [12]. Многими исследователями отмечаются высокая стоимость лечения данным методом и отсутствие работ с анализом отдаленных результатов [12, 47, 49].

В 2010 г. с целью ликвидации внутреннего свищевого отверстия R.L. Prossat предложил применение клипсы с памятью формы. После установления клипсы приобретает форму зажима, осуществляющего сближение тканей, и за счет постоянного, запрограммированного давления на ткани герметично закрывает внутреннее свищевое отверстие в области внутреннего сфинктера. В 2014 г. автором опубликован результат лечения 20 пациентов с применением данной методики «clip OTIS». До операции всем устанавливалась дренирующая лигатура с целью формирования более прямого свищевого хода. Период наблюдения составлял не менее 6 мес, излечения от свища удалось достичь в 90%. У 2 (10%) человек потребовалось хирургическое удаление клипсы в связи с ее прободением в свищевой ход. В случае отсутствия лечебного эффекта клипсу удаляют и вновь устанавливают дренирующую лигатуру, что в дальнейшем позволяет повторно применить предложенный метод или выбрать другой, более подходящий в конкретном случае [41]. Для подтверждения полученных данных требуются исследования с большим числом наблюдений и изучением отдаленных результатов, доказывающих эффективность ликвидации свища указанным методом.

Возможности инновационной техники с энтузиазмом применяются в медицине, в том числе при лечении свищей прямой кишки. Так, предпринимаются попытки улучшить результаты операции с использованием лазера (FiLaC™). Авторы ука-

зывают на сморщивание тканей под воздействием энергии лазера, что приводит к закрытию свищевого хода. В группе из 35 пациентов медиана наблюдения составила 20 (6–35) мес, первичное заживление свища зарегистрировано у 25 (71,4%) из них, 8 (23%) человек отказались от дальнейшего участия в исследовании и в 2 (5,7%) случаях отмечен рецидив заболевания, ни в одном наблюдении не выявлено жалоб на нарушение функции держания [24].

Метод лазерной абляции свищевого хода прошел только пилотные испытания и требует дальнейшего набора материала и определения эффективности в лечении свищей прямой кишки.

В 1911 г. А.А. Абражанов у 2 больных с успехом применил метод, заключающийся в рассечении и тампонаде свища мышечным лоскутом на ножке [1].

Идея использования аутоотрансплантатов имеет не только историческое значение, но и совершенствуется в наши дни. Так, В.К. Татьянченко и соавт. в 2007 г. предложили способ хирургического лечения экстрасфинктерных свищей с использованием фасциально-мышечного трансплантата. Суть метода состоит в следующем. После иссечения свища и внутреннего свищевого отверстия выполняется пластика последнего слизисто-мышечным лоскутом. Далее в наружном крае операционной раны промежности освобождают от клетчатки внутреннюю порцию большой ягодичной мышцы и выкраивают из нее сложный П-образный фасциально-мышечный трансплантат на основе ветвей 1-го порядка нижнего ягодичного сосудисто-нервного пучка. Затем фасциальную часть трансплантата фиксируют к стенке прямой кишки, как бы изолируя зону пластики внутреннего свищевого отверстия. При этом мышечной частью трансплантата заполняется остаточная полость.

Процесс адаптации трансплантата к новым условиям и изменившейся физической нагрузке довольно инертный, длится до 90–180 сут и завершается организацией (замещением соединительной тканью) отдельных поперечнополосатых мышечных волокон. В основной группе ($n=30$) у 2 (7,7%) больных отмечен рецидив заболевания, у 5 (19,2%) — снижение показателей функции запирательного аппарата прямой кишки без клинических проявлений [7].

На наш взгляд, использование аутоотрансплантатов для ликвидации сформированной после операции остаточной полости имеет ограниченное применение из-за технической сложности и излишней травматичности для организма.

Достижения биоинженерии открывают новую эру в лечении свищей прямой кишки и заключаются в использовании различных видов биохимических препаратов и имплантов. Одним из таких материалов является фибриновый клей. Создание

требуемой герметичности привело к изучению возможности его использования для пломбировки иссеченного свищевого хода [27].

Фибриновый клей является фармакологическим продуктом, состоящим из фибриногена и тромбина, при соединении этих составляющих через 10–60 секунд происходит формирование фибрина, который и «склеивает» необходимые ткани. В 1991 г. А. Hjortrup впервые опубликовал результаты лечения 23 больных со свищами прямой кишки с применением фибринового клея. У 12 (52%) пациентов свищ закрылся после однократного использования процедуры, еще у 5 (22%) — после 2–3 попыток ее применения, у 6 (26%) прооперированных выявлен рецидив заболевания. Особое внимание автор уделяет необходимости тщательной обработки свищевого хода с удалением детрита и выскабливанием эпителия свищевого хода перед введением клея. Применение фибринового клея в лечении свищей имеет весомые преимущества: простая и удобная методика выполнения операции, не требуется сложных перевязок, быстрая активизация пациента, нет снижения функции анального сфинктера [27].

В 2005 г. опубликован обзор литературы, в который включено 12 исследований с использованием фибринового клея у 378 больных. Число выздоровлений составило в среднем 53%, при повторных попытках применения метода оно увеличилось до 56%. Следует отметить широкую вариабельность результатов лечения — от 10 до 73% в разных исследованиях, что можно объяснить использованием клея как при поверхностных, так и при более глубоких свищах прямой кишки по отношению к структурам анального сфинктера [48].

R. Cirocchi и соавт. [15] приводят следующие данные по рассматриваемому методу в зависимости от расположения свищевого хода: при интрасфинктерных свищах успех достигнут в 82%, при трансфинктерных — в 62%, при наличии сложных свищей — только в 40%. Первоначально число излеченных пациентов составляло 85%, но при изучении отдаленных результатов оно снизилось до 60% [48]. Неоспоримым преимуществом метода является минимальность хирургического воздействия, что сохраняет функцию анального сфинктера. Однако низкий процент исцеления и неудовлетворительные отдаленные результаты ограничивают возможности применения фибринового клея в лечении экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки.

Современный уровень тканевой инженерии, а именно выделение культуры аутологических недифференцированных стволовых клеток из костного мозга, раскрывает еще неизученные возможности конструкции тканей организма. Значительным потенциалом обладает аль-

тернативный способ получения аутологичных стволовых клеток из клеток жировой ткани, а также возможность *in vitro* дифференцировать эти клетки в адипогенные, хондрогенные и миогенные при наличии специфических факторов индукции [36, 51].

В 2005 г. в Испании проведена первая фаза клинического исследования — применение в лечении свищей аутологичной трансплантации стволовых клеток. В исследование включено 8 пациентов, страдающих болезнью Крона с периаанальными осложнениями в виде свищей прямой кишки. После инъекции стволовых клеток в течение 8 нед у 6 (75%) больных произошло закрытие наружного свищевого отверстия, у 2 (25%) свищ не был устранен [22].

Дальнейшие исследования дифференцировали количество вводимых стволовых клеток. Так, сравнивались три группы со следующими концентрациями стволовых клеток в 1 мл: 1×10^7 , 2×10^7 и 3×10^7 . При этом наилучший результат получен во второй группе, где из 4 пациентов у 3 (75%) свищ ликвидирован полностью [13].

В 2013 г. в Испании прошла вторая фаза клинического испытания по применению аутологичных стволовых клеток в лечении свищей прямой кишки у 24 пациентов с болезнью Крона. При этом использовались инъекции с концентрацией стволовых клеток 20 млн/мл. Спустя 12 нед при отсутствии заживления свища выполнялась повторная инъекция с концентрацией стволовых клеток 40 млн/мл. По данным исследования, спустя 24 нед после процедуры только у 14 (58,3%) пациентов удалось добиться полного заживления свища [16].

Однако пилотные исследования дают лишь ориентировочную картину возможности применения аутологичных стволовых клеток. Малое количество и недостаточный срок наблюдений, отсутствие данных об отдаленных результатах и возможных осложнениях требуют дополнительного изучения вышеописанного метода.

Еще один виток в развитии хирургического лечения свищей сопряжен с введением в клиническую практику ксенотрансплантатов. D. Armstrong и соавт. в 2006 г. предложили способ устранения высоких свищей прямой кишки по методике, известной как *Fistula plug* (коллагеновая «затычка») — с использованием ксенотрансплантата, изготовленного из лиофилизированного подслизистого слоя кишечника свиньи [29]. Материал обладает сопротивляемостью к инфекциям, не вызывает реакции отторжения трансплантата и «прорастает» собственными тканями организма в течение 3 мес [14, 33]. Преимущество состоит также в том, что установка подобного трансплантата является малоинвазивным вмешательством, что снижает сроки нахождения пациента в стационаре и время его трудовой реабилитации [23].

Трансплантат представлен в виде конуса, его основание надежно крепится в области внутреннего свищевого отверстия, где фиксируется восьмьюобразным швом к слизистой толстой кишки, при этом верхушка конуса выводится за пределы наружного свищевого отверстия, избыток отсекается [8, 14, 23, 31, 51]. На этапе освоения методики были получены хорошие данные: из 15 пациентов у 13 (87%) удалось достичь излечения, медиана наблюдения составила $13,8 \pm 3,1$ мес [29].

В 2010 г. опубликован обзор литературы [23], продемонстрировавший результаты применения метода *Fistula plug* у больных со сложными свищами прямой кишки: показатели исцеления колебались в диапазоне 35–87% с медианой наблюдения от 3,5 до 12 мес. Основные причины неудачного лечения с применением ксенотрансплантата авторы связывают с экстружией биопластического материала, которая отмечается в 4–41%, и активным воспалительным процессом, развившимся в 4–29% случаев, что вызвано недостаточным дренированием послеоперационной раны.

Большое значение в окончательной оценке эффективности и удобства метода *Fistula plug* раскрывает проведенное в Нидерландах рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование, в котором 60 больных были рандомизированы компьютерным методом (*Fistula plug* — 31, низведение лоскута — 29). Спустя 11 мес в группе с применением биопластического материала рецидив возник у 22 (71%) пациентов, с низведением лоскута — у 15 (52%) [30]. Многие авторы подчеркивают удобство в применении биопластического материала и безопасность метода *Fistula plug* в отношении функции анального сфинктера [31].

Следует отдельно отметить, что ликвидация свища заключается в «тампонаде» свищевого хода трансплантатом и при недостаточной герметичности или ненадежной фиксации последнего возможна несостоятельность пломбирования свищевого хода, что, по-видимому, приводит к инфицированию послеоперационной раны и возврату заболевания, с чем в последних исследованиях и связывают столь высокий процент рецидивов [11, 23, 35, 44].

Заключение

Таким образом, для улучшения результатов лечения свища, как это указывалось выше, необходимо, *во-первых*, минимизировать повреждение анального сфинктера, *во-вторых*, надежно ликвидировать внутреннее свищевое отверстие. Использование ксенотрансплантатов, которые улучшают регенерацию тканей и позволяют более быстро сформировать соединительнотканый рубец в области иссеченного свища, даст возможность уменьшить объем пластического этапа опе-

рации, направленного на ликвидацию внутреннего свищевого отверстия, и ограничиться только экономным иссечением внутреннего свищевого отверстия и формированием площадки для укладки трансплантата. Уменьшение объема хирургического воздействия в области внутреннего свищевого отверстия позволит снизить риск развития послеоперационной недостаточности анального сфин-

ктера, а применение ксенотрансплантатов создаст условия для лучшей регенерации тканей и снизит частоту рецидивов. Однако окончательное суждение об эффективности данных материалов при устранении свищей прямой кишки возможно после накопления клинического опыта и изучения отдаленных результатов лечения.

Список литературы

1. *Абражанов А.А.* Пластический способ закрытия полостных свищей: Тез. докл. XI съезда российских хирургов. М., 1911. С. 92-93.
1. *Abrazhanov A.A.* Plastic surgery in cavity fistula laser closure: Abstracts rep. XI congress of the Russian surgeons. M., 1911. P. 92-93.
2. *Аминов А.М.* Лекции по проктологии. М.: Медицина, 1969.
2. *Aminev A.M.* Lecture on proctology. M.: Medicine, 1969.
3. *Блинничев Н.М.* Острый и хронический парапроктит. Дис. ... д-ра мед. наук, Куйбышев, 1972.
3. *Blinnichyev N.M.* Acute and chronic periproctitis. PhD degree thesis, Kuibyshev, 1972.
4. *Дульцев Ю.В., Саламов К.Н.* Парапроктит. М.: Медицина, 1981.
4. *Dultsev Yu.V., Salamon K.N.* Periproctitis. M.: Medicine, 1981.
5. *Кузьминов А.М., Бородин А.С., Волков М.В., Чубаров Ю.Ю., Минбаев Ш.Т.* Результаты хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки путем низведения послонного сегмента стенки прямой кишки в анальный канал. Колопроктология 2004; 10(4):8-12.
5. *Kuzminov A.M., Borodkin A.S., Volkov M.V., Chubarov Yu.Yu., Minbayev Sh.T.* Results of surgical treatment of extrasphincter fistulas of rectum by layer-by-layer segment endorectal pull-through in anal canal. Koloproktologiya 2004; 10(4):8-12.
6. *Масляк В.М., Мандзюк В.Д., Нижегородов В.Р.* К пластическому методу сложных свищей прямой кишки: Тез. докл. 13-го съезда хирургов УССР. Львов, 1976. С. 202-203.
6. *Maslyak V.M., Mandzyuk V.D., Nizhegorodov V.R.* Plastic method for treatment of complex rectal fistulas: Abstracts of rep. 13-th congress of surgeons USSR. Lvov, 1976. P. 202-203.
7. *Татьянченко В.К., Лазарев И.А., Грошинин В.С.* Обоснование метода хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки. Актуальные вопросы колопроктологии 2007; 107(9):107-9.
7. *Tatyanchenko V.K., Lazarev I.A., Groshilin V.S.* Substantiation of method of extrasphincter rectal fistulas surgery. Aktualnye voprosy koloproktologii 2007; 107(9):107-9.
8. *Adamina M., Hoch J.S., Burnstein M.J.* To plug or not to plug: a cost-effectiveness analysis for complex anal fistula. Surgery 2010; 147(1):72-8.
9. *Arroyo A., Pérez-Legaz J., Moya P.* Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results. Ann Surg 2012; 255(5):935-9.
10. *Bleier J.I., Moloo H., Goldberg S.M.* Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. Dis Colon Rectum 2010; 53(1):43-6.
11. *Blom J., Husberg-Sellberg B., et al.* Results of collagen plug occlusion of anal fistula: a multicentre study of 126 patients. Colorectal Dis 2014; 16(8):626-30.
12. *Chivate S.D.* Comment on Meirero and Mori: Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure to repair complex anal fistulas. Tech Coloproctol 2012; 16(6):465-66.
13. *Cho Y.B., Lee W.Y., Park K.J., Kim M., Yoo H.W., Yu C.S.* Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula: a phase I clinical study. Cell Transplant 2013; 22(2):279-85.
14. *Christoforidis D., Etzioni D.A., Goldberg S.M., Madoff R.D., Mellgren A.* Treatment of complex anal fistulas with the collagen fistula plug. Dis Colon Rectum 2008; 51(10):1482-87.
15. *Cirocchi R., Santoro A., Trastulli S., et al.* Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. Ann Ital Chir 2010; 81(5):349-56.
16. *De la Portilla F., Alba F., Garcia-Olmo D., Herreras J.M., Gonzalez F.X., Galindo A.* Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. Int J Colorectal Dis 2013; 28(3):313-23.
17. *Durgun V., Perek A., Kapan S., Perek S.* Partial fistulotomy and modified cutting seton procedure in the treatment of high extrasphincteric perianal fistulae. Dig Surg 2002; 19(1):56-8.
18. *Eisenhammer S.* A new approach to the anorectal fistulous abscess based on the high intermuscular lesion. Surg Gynecol Obstet 1958; 106(5):595-9.
19. *Eisenhammer S.* The final evaluation and classification of the surgical treatment of the primary anorectal cryptoglandular intermuscular (intersphincteric) fistulous abscess and fistula. Dis Colon Rectum 1978; 21(4):237-54.
20. *Elting W.* The treatment of fistula in ano, with especial reference to the whitehead operation. American Surgical Association. 1912:744-52.
21. *Garcia-Aguilar J., Belmonte C., Wong W.D., Goldberg S.M., Madoff R.D.* Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. Dis Colon Rectum 1996; 39(7):723-9.
22. *Garcia-Olmo D., Garcia-Arranz M., Herreros D., Pascual I., Peiro C., Rodriguez-Montes J.A.* A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. Dis Colon Rectum 2005; 48(7):1416-23.
23. *Garg P., Song J., Bhatia A., et al.* The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. Colorectal Dis 2010; 12(10):965-70.
24. *Giamundo P., Geraci M., Tibaldi L., Valente M.* Closure of fistula-in-ano with laser — FiLaC: an effective novel sphincter-saving procedure for complex disease. Colorectal Dis 2014; 16(2):110-5.
25. *Gottgens K., Janssen P., Heemskerk J.* Long-term outcome of fistulotomy for low peri-anal fistula: a multicentre study. Colorectal Dis 2014; 16(3):4.
26. *Gordon P.H., Nivatvongs S.* Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd edition. 2007:203-33.
27. *Hjortrup A., Moesgaard F., Kjaergaard J.* Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. Dis Colon Rectum 1991; 34(9):752-4.
28. *Hong K.D., Kang S., Kalaskar S., Wexner S.D.* Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol 2014; 18(8):685-91.
29. *Armstrong D.N., Johnson E.K., Gaw J.U.* Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 2006; 49(3):371-6.

30. Van Koperen P.J., Horsthuis K., Bemelman W.A. Perianal fistulas: developments in the classification and diagnostic techniques, and a new treatment strategy. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152(51-52):2774-80.
31. Leng Q., Jin H.Y. Anal fistula plug vs mucosa advancement flap in complex fistula-in-ano: A meta-analysis. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4(11):256-61.
32. Lunniss P.J. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol* 2009; 13(3):241-2.
33. Lupinacci R.M., Vallet C., Parc Y., Chafai N., Tiret E. Treatment of fistula-in-ano with the Surgisis((R)) AFP(TM) anal fistula plug. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34(10):549-53.
34. Meinerio P., Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech Coloproctol* 2011; 15(4):417-22.
35. Mizrahi N., Wexner S.D., Zmora O., et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum* 2002; 45(12):1616-21.
36. Mizuno H. Versatility of adipose tissue as a source of stem cells. *J Nippon Med Sch* 2003; 70(5):428-31.
37. Ommer A., Herold A., Berg E., Furst A., Sailer M., Schiedeck T. Cryptoglandular anal fistulas. *Dtsch Arzteblatt Int* 2011; 108(42):707-13.
38. Van Onkelen R.S., Arends L., Gosselink M.P. Trans-anal advancement flap repair versus ligation of the intersphincteric fistula tract systematic review and meta-analysis of fistula healing and postoperative faecal continence. *Colorectal Dis* 2014; 16(3):18.
39. Ortiz H., Marzo M., de Miguel M., Ciga M.A., Oteiza F., Armendariz P. Length of follow-up after fistulotomy and fistulectomy associated with endorectal advancement flap repair for fistula in ano. *Br J Surg* 2008; 95(4):484-7.
40. Parks A.G., Gordon P. H., Hardcastle J.D. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63(1):1-12.
41. Probst R.L., Herold A., Joos A.K., et al. The anal fistula claw: the OTSC clip for anal fistula closure. *Colorectal Dis* 2012; 14(9):1112-7.
42. Ritchie R.D., Sackier J.M., Hodde J.P. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Dis* 2009; 11(6):564-71.
43. Rojanasakul A., Pattanaarun J., Sahakitrungruang C., Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(3):581-6.
44. Schwandner T., Roblick M.H. Surgical treatment of complex anal fistulas with the anal fistula plug: a prospective, multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(9):1578-83.
45. Shanwani A., Nor A.M., Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(1):39-42.
46. Sonoda T., Hull T., Piedmonte M.R., Fazio V.W. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(12):1622-8.
47. Stazi A., Giarratano G., Mazzy M., Chini C. Sphincter-saving treatment of recurrent complex anal fistula with Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT): a prospective study. *Colorectal Dis* 2014; 16(3):4.
48. Swinscoe M.T., Ventakasubramaniam A.K., Jayne D.G. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. *Tech Coloproctol* 2005; 9(2):89-94.
49. Wałęga P., Romaniszyn M., Nowak W. VAAFT: a new minimally invasive method in the diagnostics and treatment of anal fistulas-initial results. *Pol Przegl Chir* 2014; 86(1):7-10.
50. Zanotti C., Martinez-Puente C. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Colorectal Dis* 2007; 12(22):1459-62.
51. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7(2):211-28.

Итоги длительного наблюдения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori*

Т.Л. Лапина¹, А.С. Тертычный², Э.Р. Насретдинова¹, И.М. Картавенко¹,
А.В. Параскевова¹, Е.Ю. Юрьева¹, О.А. Сторонова¹,
А.С. Трухманов¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
и НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Results of long-term follow-up of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication

T.L. Lapina¹, A.S. Tertychny², E.R. Nasretdinova¹, I.M. Kartavenko¹, A.V. Paraskevova¹,
Ye.Yu. Yur'yeva¹, O.A. Storonova¹, A.S. Trukhmanov¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Chair of pathological anatomy. Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель публикации. На примере клинических наблюдений проанализировать тактику длительного ведения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori* для профилактики рака желудка.

Основные положения. Тактика ведения пациентов с хроническим гастритом после ликвидации *H. pylori* представлена на примере больных с различным риском развития рака желудка. Через полтора года после успешной эрадикационной терапии у женщины 57 лет подтверждена легкая атрофия и кишечная метаплазия антрального отдела без атрофии и кишечной метаплазии тела желудка. При

The aim of publication. To analyze approach for long-term management of patients with chronic gastritis after *H. pylori* eradication for stomach cancer prevention by the example of clinical cases.

Key points. The management approach of patients with chronic gastritis after eradication of *H. pylori* is presented by the example of patients with various risk of development of stomach cancer. In one and half year after successful eradication therapy in 57 year-old female patient mild atrophy and intestinal metaplasia of antrum without atrophy and intestinal metaplasia of corpus of the stomach was confirmed. At absence of other risk factors for cancer development further endoscopic

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@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»

Lapina Tatyana L — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, street Pogodinskaya, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university.

Насретдинова Эльмира Равильевна — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Nasretdinova Elmira R — doctoral candidate, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university

Картавенко Илона Михайловна — научный сотрудник НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kartavenko Ilona M — research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university

отсутствии других факторов риска возникновения рака дальнейшее эндоскопическое наблюдение не требуется. Пятилетнее наблюдение за мужчиной 62 лет после успешной эрадикационной терапии продемонстрировало стабильную морфологическую картину без прогрессирования предраковых изменений. Учитывая выраженную атрофию и кишечную метаплазию антрального отдела и легкую атрофию тела желудка, а такжеотягощенный семейный анамнез пациенту показано ежегодное выполнение эзофагогастроскопии с биопсией.

Заключение. Прогноз и тактика ведения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori* определяются в зависимости от выраженности атрофии и кишечной метаплазии антрального отдела и тела желудка, а также другими факторами риска развития рака, например отягощенным семейным анамнезом.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, атрофия, кишечная метаплазия, эрадикационная терапия.

Атрофический гастрит — доказанное предраковое заболевание желудка, и этот факт открывает возможности для создания успешных программ профилактики и ранней диагностики рака желудка [1–5]. Наиболее значимым этиологическим фактором хронического гастрита служит бактерия *H. pylori*. Эпидемиологические исследования и несколько мета-анализов продемонстрировали, что инфекция *H. pylori* (текущая или перенесенная) ассоциирована с высоким риском развития рака желудка по сравнению с неинфицированными лицами: *отношение шансов* (ОШ) 2,97; 95% *доверительный интервал* (ДИ) 2,34–3,77 [6].

Положение о том, что атрофия и кишечная метаплазия повышают риск развития рака, было признано задолго до описания Р. Соргеа (1988) каскада патологических явлений в слизистой оболочке желудка, ведущих к карциноме кишечного типа [1]. Современные возможности диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка и эрадикационной терапии *H. pylori* определяют актуальный тренд таких исследований и огромное количество накопленных фактов, которые позволяют оценить прогностическую важность атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

В когортном исследовании 4655 здоровых добровольцев с длительностью наблюдения в среднем более 7 лет было зарегистрировано 45 случаев рака желудка. Риск его развития увеличивался в зависимости от выраженности атрофии: у *H. pylori*-положительных лиц без атрофического гастрита он составил по показателю пропорционального риска (*hazard rate*) 7,13 (95% ДИ 0,95–53,33), у *H. pylori*-положительных лиц с атрофией — 14,85 (1,96–107,7), а при выра-

женной атрофии и кишечной метаплазии, когда *H. pylori* уже невозможно определить, достигал 61,85 (5,6–682,64) [7]. При длительном наблюдении (в среднем около 8 лет) 1246 больных с явлениями кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка относительный риск карциномы составил 6,4 (95% ДИ 2,6–16,1) [8]. В европейском исследовании у 61 707 пациентов с кишечной метаплазией за 10 лет наблюдения было установлено 874 случая рака желудка (1,8%) [9].

Conclusion. Prognosis and management approach of patients after eradication of *H. pylori* infection are determined by chronic gastritis in relation to severity of atrophy and intestinal metaplasia of antral region and corpus of the stomach, along with other risk factors for cancer development e.g. positive family history.

Key words: chronic gastritis, *H. pylori*, atrophy, intestinal metaplasia, eradication therapy.

женной атрофии и кишечной метаплазии, когда *H. pylori* уже невозможно определить, достигал 61,85 (5,6–682,64) [7]. При длительном наблюдении (в среднем около 8 лет) 1246 больных с явлениями кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка относительный риск карциномы составил 6,4 (95% ДИ 2,6–16,1) [8]. В европейском исследовании у 61 707 пациентов с кишечной метаплазией за 10 лет наблюдения было установлено 874 случая рака желудка (1,8%) [9].

То, что атрофический гастрит с кишечной метаплазией повышают риск рака желудка, для многих врачей стало аксиомой. Тем не менее практическое ведение пациентов с атрофическим гастритом вызывает целый ряд затруднений. Возникают вопросы, связанные с оценкой опасности выявленных изменений и медицинским прогнозом, необходимостью повторных эндоскопических исследований и взятия биоптатов, временным интервалом эндоскопического наблюдения, интерпретацией показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина 17 в сыворотке крови, целесообразностью назначения других методов исследования.

Целью настоящей публикации служит анализ тактики длительного ведения больных хроническим гастритом после эрадикации инфекции *H. pylori* для профилактики рака желудка на примере клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение № 1

Больная Х. 57 лет поступила в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на ноющие боли в эпигастрии без четкой связи с приемом пищи, ощущение распирания после еды. Эти жалобы

появились в 2012 г. В августе того же года обратилась в поликлинику по месту жительства, где была выполнена *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), при которой сделано заключение о поверхностном гастрите и отмечена гиперплазированная складка в препилорическом отделе желудка, из которой взят биоптат. В биоптате выявлены умеренная атрофия и явления тонкокишечной метаплазии.

Пациентка самостоятельно стала искать информацию об атрофическом гастрите, в интернете прочитала о том, что атрофический гастрит служит предраковым заболеванием, а кишечная метаплазия — это предраковое изменение слизистой оболочки желудка. Больная восприняла эти сведения очень эмоционально, испугавшись, что она обязательно заболеет раком желудка. Обратилась в поликлинику по месту жительства и настояла на назначении ей лечения по устранению *H. pylori*.

В декабре 2012 г. был проведен 10-дневный курс эрадикационной терапии пантопразолом (Нольпаза®), амоксициллином и кларитромицином (Фромилид®). Несмотря на удовлетворительное самочувствие, беспокойство не оставляло пациентку, и в феврале 2012 г. она обратилась с просьбой о проведении повторной ЭГДС. Заключение после выполненного исследования: поверхностный гастрит, гиперплазированная складка в препилорическом отделе, при повторной биопсии из этой области — умеренно выраженный хронический гастрит.

Больная продолжала искать возможность консультации у гастроэнтеролога, так как хотела предотвратить развитие рака желудка и определить необходимый интервал проведения гастроскопии и биопсии. В сентябре 2013 г. обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Обследование в Клинике было направлено на то, чтобы дать оценку риска возникновения рака желудка и создать адекватную индивидуальную программу профилактики для конкретного случая. В первую очередь, следовало определить, успешно ли прошла эрадикационная терапия в 2012 г. Необходимо было установить, есть ли иные факторы риска рака желудка, кроме инфекции *H. pylori*, например курение, профессиональные вредности, наследственная предрасположенность [10].

Для оценки атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка недостаточно биоптата лишь из гиперплазированной складки антрального отдела. Требуется проведение ЭГДС с биопсией минимум из пяти точек (по большой и малой кривизне антрального отдела, по малой кривизне в области *incisura angularis*, по большой и малой кривизне проксимального отдела тела желудка) с последующей оценкой прогноза по

системе OLGA. Прогностическая система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) предложена для облегчения диагностики и стандартизации определения прогноза хронического гастрита, в первую очередь для оценки риска развития рака желудка. Этот подход предусматривает использование визуально-аналоговой шкалы Сиднейской классификации. Для определения стадии гастрита соотносят гистологическую выраженность атрофии с ее топографией: стадия 0 означает минимальный риск канцерогенеза, а стадия IV — соответственно максимальный [11, 12].

¹³C-уреазный дыхательный тест у пациентки был отрицательным, что свидетельствовало об успешности эрадикационной терапии, проведенной в 2012 г. При ЭГДС в сентябре 2013 г.: пищевод проходим, зубчатая линия выражена, кардия смыкается не плотно. Складки желудка рельефные, невысокие, расположены продольно. Слизистая оболочка пятнисто гиперемирована в антральном отделе. Угол желудка не изменен. Привратник проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Гистологическое заключение при исследовании биоптатов тела желудка: хронический, слабо выраженный, неактивный поверхностный гастрит. В антральном отделе в собственной пластинке минимальный лимфоплазмочитарный инфильтрат. В одном из биоптатов очаги кишечной метаплазии общей площадью не более 5%. При исследовании биоптатов из угла желудка — хронический, слабо выраженный, неактивный поверхностный гастрит. Отсутствие признаков гистологической активности служит косвенным признаком, подтверждающим эрадикацию *H. pylori*. Сформулирован клинический диагноз: функциональная диспепсия, хронический гастрит с легкой атрофией антрального отдела — *H. pylori*-негативный после эрадикационной терапии в 2012 г.

Таким образом, атрофии антрального отдела по анализу двух биоптатов антрального отдела и биоптата из угла желудка (атрофия не более 5%) присваиваем 1-ю степень (легкая атрофия), что при отсутствии атрофии тела желудка (нулевой уровень) соответствует I стадии по системе OLGA. Это минимальная стадия атрофического гастрита. Согласно рекомендациям экспертов — авторов системы OLGA, программы эндоскопического наблюдения должны быть применены для пациентов с III–IV стадиями атрофии, отличающимися максимальным риском рака желудка [11, 12].

Успешная эрадикация инфекции *H. pylori* у больной с минимально выраженной атрофией антрального отдела желудка определяет благоприятный прогноз в данном клиническом наблюдении. Больная не курит, у нее нормальный *индекс массы тела* (ИМТ), отсутствует влияние профессиональных вредностей, нет близких родственников, кото-

рым установлен диагноз рака желудка. То есть основные факторы риска развития рака отсутствуют. Требуется ли пациентке периодические эндоскопические наблюдения с проведением биопсии? По заключению Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии в настоящее время нет доказательств, чтобы рекомендовать их больным с легкой и умеренной атрофией или кишечной метаплазией слизистой оболочки, ограниченной только антральным отделом желудка [13]. Таким образом, наблюдаемая пациентка не нуждается в периодических эндоскопических осмотрах, ей необходимо следовать общим гигиеническим рекомендациям по соблюдению здорового образа жизни.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Х. 65 лет поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на боль в эпигастрии без четкой связи с приемом пищи, боль в правом подреберье, как правило, после еды, отрыжку воздухом, вздутие и урчание в животе, беспокоящими в течение более пяти лет.

В 2009 г. при амбулаторном обследовании проведена ЭГДС, состояние расценено как «гастро-дуоденит». Принимал висмута трикалия дицитрат с положительным эффектом, который проявлялся в уменьшении симптомов диспепсии.

С ноября 2010 г. вновь отметил усиление боли в эпигастрии, после выполненной ЭГДС сделано заключение об *H. pylori*-ассоциированном гастрите с лимфоидной гиперплазией. Проведена 10-дневная стандартная тройная терапия пантопразолом (Нольпаза®) 40 мг 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином (Фромилид®) 500 мг 2 раза в сутки и амоксицилином 1000 мг 2 раза в сутки, усиленная висмута трикалия дицитратом. Впервые был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова в ноябре 2010 г. и с тех пор наблюдается в ней с плановыми госпитализациями в 2011, 2013 и 2014 гг. Провести диагностику на наличие *H. pylori* для оценки эффективности эрадикационной терапии удалось в 2011 г., так как в 2010 г. соответствующие тесты решено было не применять в связи с приемом *ингибиторов про-*

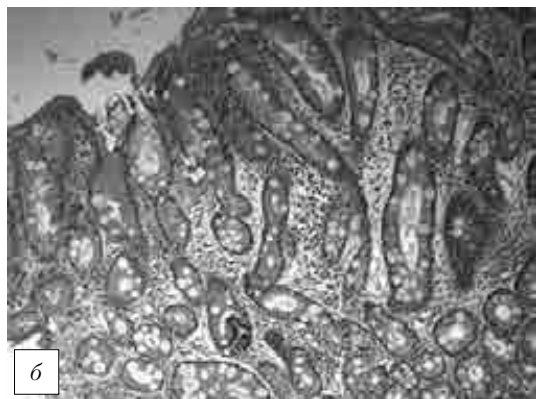
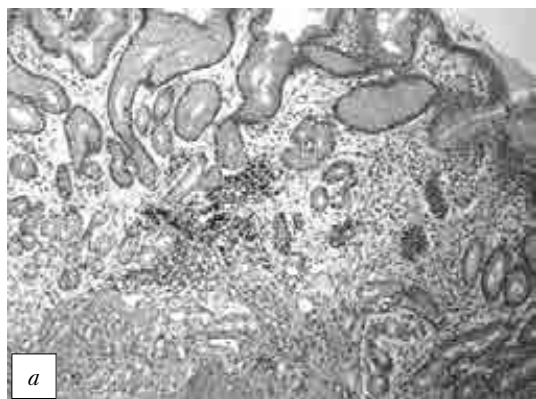


Рис. 1. Гистологическое исследование антрального отдела желудка (2013 г.): а — $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином; б — $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином

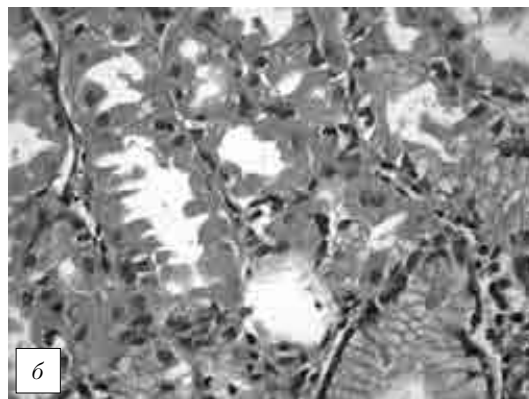
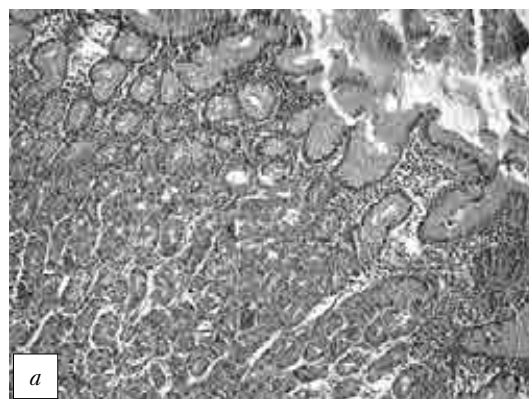


Рис. 2. Гистологическое исследование тела желудка (2013 г.): а — $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином; б — $\times 400$, окраска гематоксилином и эозином

тонной помпы (ИПП) по поводу диспептических жалоб. Быстрый уреазный тест и ^{13}C -уреазный дыхательный тест оказались отрицательными.

Таким образом, мы представляем итоги пятилетнего наблюдения за пациентом с гастритом после устранения инфекции *H. pylori* и продемонстрируем сравнительные результаты обследования.

Пациент родился в 1948 г. Работал инженером-строителем. Влияния профессиональных вредностей не имел, курил с 1960 по 1970 г. по 10 сигарет в день, употреблял спиртные напитки по 200 г. 3 раза в неделю, с 2003 г. прием алкоголя отрицает. Страдает гипертонической болезнью, регулярно принимает бисопролол по 2,5 мг. Наследственный анамнез: мать умерла в возрасте 64 лет от острого нарушения мозгового кровообращения, отец умер в возрасте 75 лет от рака желудка.

При поступлении в Клинику в ноябре 2014 г. состояние удовлетворительное. ИМТ — 25 кг/м². Кожные покровы нормальной окраски, чистые, умеренной влажности. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 72 в минуту. АД — 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. При пальпации слепая кишка безболезненная, определяется урчание, сигмовидная ободочная кишка гладкая, эластичная, болезненная. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В общем анализе крови (19.11.2014): Нб — 166 г/л, эритроциты — $4,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 47,35%, объем эритроцита (MCV) — 96,6 фл, цветовой показатель — 1,02; лейкоциты — $8,57 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы — 62,6%, лимфоциты — 28,6%, моноциты — 6,7%, эозинофилы — 1,6%, базофилы — 0,6%, тромбоциты — $183,4 \times 10^9$ /л, СОЭ — 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок — 77 г/л, альбумин — 49 г/л, железо — 23,4 мкмоль/л, щелочная фосфатаза — 124 ЕД/л, АлАТ — 21 ЕД/л, АсАТ — 21 ЕД/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, креатинин — 1,1 мг/дл, общий билирубин — 19,4 мкмоль/л, амилаза — 55,4 ЕД/л.

Цветовой показатель в 2010, 2011 и 2013 гг. составлял соответственно 1,03, 0,99 и 1,03, MCV 98,5, 99,2 и 96,8 фл. Для объяснения тенденции к макроцитозу мы исключали дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. В 2013 г. показатель фолиевой кислоты равнялся 14 нмоль/л, уровень витамина В₁₂ был снижен — 128 пмоль/л (при норме 142–725), после курса цианкобаламина в 2014 г. он повысился до 199 пмоль/л. В качестве основной причины дефицита В₁₂ мы рассматривали атрофический гастрит тела желудка, аутоиммунная природа которого была исключена (антитела к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору не обнаружены).

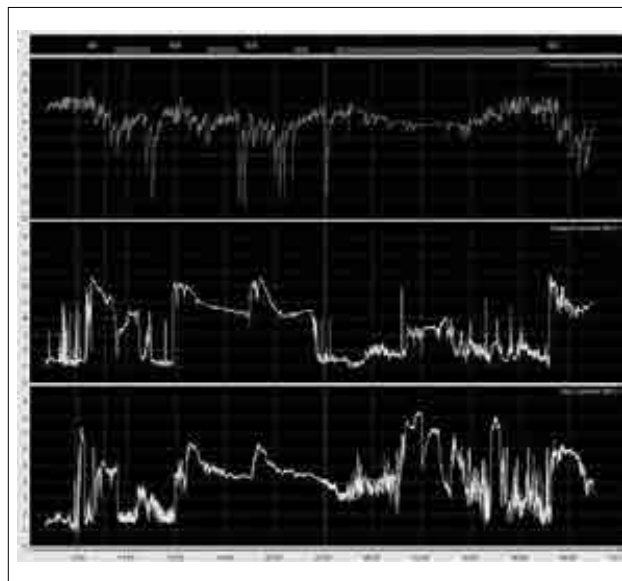


Рис. 3. 24-часовое мониторирование pH в пищеводе и желудке

При оценке результатов УЗИ органов брюшной полости констатирован билиарный сладж. Фиброколоноскопия проведена в ноябре 2013 г.: в сигмовидной ободочной кишке выявлены мелкие дивертикулы до 0,4 см без воспалительных изменений слизистой оболочки. Для исключения мальабсорбции витамина В₁₂ в рамках синдрома избыточного бактериального роста проведен дыхательный водородный тест — результат отрицательный.

Эндоскопическая картина за время наблюдения существенно не менялась. При ЭГДС от 21.11.2014 г. пищевод свободно проходим, слизистая оболочка розовая. Кардия смыкается полностью. В просвете желудка умеренное количество желчи. Слизистая оболочка неравномерно окрашена, складки ее невысокие, ровные; в нижней трети желудка гиперемирована и истончена, там же видны множественные очаги кишечной метаплазии. Привратник округлой формы. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, слизистая оболочка гиперемирована, постбульбарный отдел проходим. Область большого дуоденального сосочка визуально не изменена. Заключение: гастрит с атрофией слизистой оболочки и наличием кишечной метаплазии, дуоденогастральный рефлюкс.

В 2010, 2011, 2013 и 2014 гг. была выполнена биопсия из пяти точек для оценки прогноза по системе OLGA. В 2010 г. в антральном отделе выявлена атрофия и кишечная метаплазия, занимающая 100%, 80% и 40% площади биоптатов, в теле желудка — поверхностный гастрит с очаговым кистозным расширением просвета отдельных желез по типу полипа фундальных желез. В 2011 г. — атрофия антрального отдела

с распространенной кишечной метаплазией (100%, 100% и 0%), материал тела желудка скудный. В 2013 г. в антруме — хронический атрофический гастрит с распространенной кишечной метаплазией (более 90% и более 75% площади биоптатов) — рис. 1 а, б; в теле желудка — хронический поверхностный гастрит с очаговым кистозным расширением просвета отдельных желез по типу полипа фундальных желез — рис. 2 а, б. В 2014 г. в материале из антрального отдела и угла желудка — хронический атрофический гастрит с диффузной кишечной метаплазией (до 100%). В биоптате из верхней трети тела желудка по малой кривизне — хронический слабо выраженный поверхностный гастрит с одиночными мелкими кистами и мелкими лимфоидными скоплениями, по большой кривизне — хронический атрофический гастрит (убыль желез до 50%) с очаговой пилорической метаплазией и формированием лимфоидных скоплений.

Сывороточные маркёры состояния слизистой оболочки коррелируют с морфологическими данными и позволяют оценить функциональные возможности желудка [14]. Пепсиноген I находится в пределах нормальных значений — 64,6 мкг/л (N 30–165), пепсиноген II — 3,4 мкг/л (N 3–15), соотношение пепсиногена I/II — 19 (N 3–20). Таким образом, атрофия тела желудка не имеет функционального эквивалента в виде снижения показателей сывороточного пепсиногена I и соотношения пепсиногена I/II. Гастрин 17 был низким — 1,2 пмоль/л (N 1–10), гастрин 17 стимулированный — 17 пмоль/л (N 5–30), что свидетельствует об атрофии антрального отдела. Анти-*H. pylori* IgG — 37 ЕД (N 0–30), что отражает длительную циркуляцию антител после эрадикации инфекции.

По данным 24-часовой рН-метрии желудка (рис. 3), регистрируется нормацидность, время с рН в теле желудка <4 составляет 40%. Имеется кратковременный дуоденогастральный щелочной рефлюкс в ночные и утренние часы, время с рН >7 в теле желудка — 6,3%.

Был сформулирован клинический диагноз: хронический гастрит с выраженной атрофией и кишечной метаплазией антрального отдела и легкой атрофией тела желудка — *H. pylori*-негативный после курса эрадикационной терапии в 2010 г. Дивертикулы толстой кишки, без признаков дивертикулита. Гипертоническая болезнь II стадии. Атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Таким образом, у пациента с успешно проведенной эрадикацией *H. pylori* наблюдается достаточно стабильная морфологическая картина: атрофия и кишечная метаплазия антрального отдела и тела желудка спустя пять лет после устранения инфекции не прогрессируют. Это ожидаемый результат. Согласно нашим данным, гистологическое исследование через полтора года после

успешной антигеликобактерной терапии показало, что регресс атрофии не достигнут, но прогрессирования процессов атрофии и кишечной метаплазии нет [15]. Одно из положений доклада согласительной конференции Европейской группы по изучению *Helicobacter* (Маастрихтский консенсус IV) гласит, что эрадикация *H. pylori* ликвидирует воспалительный ответ и замедляет, а возможно, и останавливает прогрессирование атрофии. Предполагается, что в некоторых случаях ликвидация инфекции даже может привести к обратному развитию атрофии [2].

Следует отметить адекватный подбор лекарственных препаратов для многокомпонентной схемы эрадикационной терапии в 2010 г., который обеспечил уничтожение *H. pylori* и длительное положительное влияние на слизистую оболочку желудка, что мы можем сейчас констатировать. Такой ИПП, как пантопразол, представленный на отечественном фармацевтическом рынке препаратом Нольпаза®, служит классической основой для режимов эрадикационной терапии. Так, в мета-анализе ($n > 500$ пациентов) эффективность тройной схемы лечения с пантопразолом составила 83% [16]. Пантопразол отличается высокой безопасностью из-за крайне низкой вероятности наступления лекарственного взаимодействия. Это объясняется низкой аффинностью препарата к цитохрому P-450 (гораздо ниже, чем у омепразола) и особенностями биотрансформации [17]. Современная тенденция эрадикационной терапии, направленная на повышение ее эффективности, связана с назначением 4 препаратов. Выбор схемы с пантопразолом, усиленной висмутом трикалия дицитратом [18], у пациента, находящегося на гипотензивной терапии, обеспечил эффективность четырехкомпонентного режима с минимальным риском лекарственного взаимодействия.

Атрофия тела желудка в рассматриваемом наблюдении по данным морфологического исследования выражена незначительно. Минимальная атрофия подтверждена также нормальным уровнем сывороточного пепсиногена I, соотношением пепсиногена I/II и результатами 24-часовой рН-метрии, при которой не выявлено гипохлоргидрии. Интересно подчеркнуть, что даже минимальная атрофия тела желудка, вероятно, смогла стать причиной снижения уровня витамина B₁₂, что потребовало назначения цианкоболамина с последующей нормализацией показателей.

Вместе с тем оценка по системе OLGA указывает на неблагоприятный индивидуальный прогноз, особенно с учетомотягощенного наследственного анамнеза. Принимая во внимание выраженную атрофию антрального отдела желудка (степень 3) и легкую атрофию тела желудка (степень 1), у нашего пациента диагностируется IV стадия по системе OLGA, что соответствует высокому риску развития рака желудка (увеличен в 5–6

раз) [11, 12]. Это, безусловно, свидетельствует о необходимости периодических эндоскопических осмотров. Согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, больным с выраженной атрофией и/или кишечной метаплазией (например, атрофией и/или кишечной метаплазией антрального отдела и тела желудка) должно быть предложено эндоскопическое наблюдение раз в три года [13]. У наблюдавшегося нами пациента имеются обстоятельства, усугубляющие отмеченный риск. Доказано, что наличие близких родственников, больных раком желудка, увеличивает риск онкологического заболевания (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,36–2,88) [19]. С учетом отягощенного наследственного анамнеза по раку желудка мы предложили больному проходить ЭГДС с морфологическим контролем 1 раз в год.

В качестве ключевых положений, важных для ведения пациентов с хроническим гастритом, перечислим следующие.

Эрадикация *H. pylori* — необходимая мера, позволяющая предотвратить или замедлить про-

грессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Во всех случаях ведения больных хроническим гастритом следует убедиться в том, что эрадикационная терапия прошла успешно и инфекция *H. pylori* устранена.

Невозможно установить полный диагноз гастрита и определить прогноз исходя из данных единичной биопсии. Требуется взятие биоптата минимум из пяти точек, что позволяет объективно оценить состояние слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, сформулировать правильный диагноз и оценить прогноз.

Частота и временные интервалы эндоскопического наблюдения зависят от выраженности атрофии и кишечной метаплазии слизистой тела и антрального отдела желудка.

Серологические маркеры пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин 17 могут быть полезными для оценки состояния слизистой оболочки желудка конкретного пациента и дополнять данные морфологического исследования.

Список литературы

1. Correa P., Blanca Piazuolo M. The gastric precancerous cascade. J Clin Exp Pathol 2013; 3:147.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646-664.
3. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2002; 12 (3):7-14.
3. Baranskaya Ye.K., Ivashkin V.T. Clinical spectrum of premalignant diseases of the stomach. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2002; 12(3):7-14.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зайцев С.В., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Маев И.В., Осипенко М.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Сарсенбаева А.С. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 г.). Рос журн гастроэнт гепатол колопрокт. 2014; 24(2):102-4.
4. Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Drapkina O.M., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Zaytsev S.V., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Mayev I.V., Osipenko M.F., Sayfutdinov R.G., Sarsenbayeva A.S. Practical steps on prevention of stomach cancer in the Russian Federation: algorithm of management of chronic H.pylori-associated gastritis (Proceedings and resolution of experts panel, December, 9, 2013). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(2):102-4.
5. Park Y.H., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev 2015;20(1):25-40.
6. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118:3030-44.
7. Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N., Mugitani K., Iwane M., Nakamura H., et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer. 2004;109:138-43.
8. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001; 345(11):784-9.
9. de Vries A.C., Kuipers E.J. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. Helicobacter. 2007; 12(suppl 2):22-31.
10. Yoon H., Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. Gut Liver. 2015; 9(1):5-17.
11. Rugge M., Correa P., di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis. 2008; 40(8):650-8.
12. Rugge M., Meggio A., Pennelli G. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56(5): 631–636.
13. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44(1): 74-94.
14. Iijima K., Abe Y., Kikuchi R., Koike T., Ohara S., Sipponen P., Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. World J Gastroenterol 2009; 15(7):853-9.
15. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т., Пуреева К.В., Склянская О.А., Серова А.Г. Отдаленные результаты эрадикационной терапии *H. pylori* при атрофическом гастрите. Врач 2009;3:47-50.
15. Lapina T.L., Kon'kov M.Yu., Ivashkin V.T., Pyurveyeva K.V., Sklyanskaya O.A., Serova A.G. Late results of

- H. pylori* eradication at atrophic gastritis. *Vrach* 2009; 3:47-50.
16. *Gisbert J.P., Khorrami S., Calvet X., Pajares J.M.* Pantoprazole based therapies in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(1):89-99.
17. *Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M., et al.* Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996; 34 (Suppl.1):S31-50.
18. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и соавт.* Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2012; 22(1):87-9.
18. *Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A.* et al., Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(1):87-9.
19. *Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D., Margantinis G., Koukoulis G.* *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(9):1128-33.

Школа клинициста

Клиническая задача № 1*

59-летний мужчина с конечной стадией почечной болезни обратился за медицинской помощью по поводу остро возникшей и нарастающей выраженной боли в животе. В течение двух лет находится на постоянном гемодиализе, последний сеанс был накануне возникновения абдоминальной боли. Сочетанная патология у пациента включает: сахарный диабет 2-го типа, гипертонию, фибрилляцию предсердий и бронхиальную астму. Принимает эналаприл 20 мг 2 раза/сут, глипизид 5 мг 2 раза/сут, аспирин 300 мг 2 раза/сут.

Физикальное обследование показывает наличие «нерегулярного пульса», слегка вздутного живота с диффузной болезненностью при пальпации, имеются небольшие отеки на ногах.

В кале обнаружена скрытая кровь.

Данные анализа крови: глюкоза 212 мг/дл, азот мочевины 54 мг/дл, креатинин 8,3 мг/дл, натрий 134 мэкв/л, калий 6,9 мэкв/л, хлориды 96 мэкв/л, бикарбонаты 13 мэкв/л, кальций 9,1 мэкв/л, фосфор 6,6 мг/дл, молочная кислота 9,3 мг/дл, альбумин 3,8 г/дл.

Вопрос. Какова наиболее вероятная причина гиперкалиемии у пациента?

- А. Неадекватный диализ
- В. Дефицит инсулина
- С. Тканевая ишемия
- Д. Прием эналаприла
- Е. Недостаточность надпочечников (дефицит катехоламинов).

Клиническая задача № 2*

67-летний мужчина находится на механической вентиляции легких по поводу острого респираторного дистресс-синдрома. 72 часа назад перенес лапаротомию, вследствие разрыва дивертикула наложена отводящая колостома. На момент осмотра температура тела 40°C, при рентгенологическом исследовании в легких диффузные билатеральные инфильтраты.

Дважды были получены глубокие трахеальные аспираты: при окраске по Граму обнаруживаются грамотрицательные палочки (++++). Степень насыщения кислородом (PaO_2) и среднее артериальное давление упало до 58 мм рт. ст. Несмотря на три однолитровых инфузии болюсом физиологического раствора, объем выделенной мочи за последний час только 15 мл (15 мл/ч).

Лабораторные данные: в крови — высокий уровень лактата (молочный ацидоз), тромбоциты 42×10^9 /л в условиях, когда пациент не получает гепарин и блокаторы H_2 -рецепторов.

Вопрос. Какова оптимальная тактика ведения пациента?

- А. Приступить к введению коллоидов
- В. Избегать введения активированного протеина С
- С. Вводить низкие дозы допамина
- Д. Осуществлять вентиляцию легких в объеме 6 мл на 1 кг идеальной массы тела при постоянном давлении <30 см H_2O

* Обсуждение клинической задачи на с. 110

Обсуждение клинической задачи № 1

Тканевая ишемия — наиболее вероятная причина гиперкалиемии у пациента. Гиперкалиемия часто обнаруживается у больных, находящихся на гемодиализе. Однако ее внезапное появление в случае ранее компенсированного заболевания может указывать на наличие осложнений. Если диализная терапия не прерывается и нет сведений о неэффективности лечения, то чаще всего гиперкалиемия обусловлена большим поступлением калия. Экзогенные источники его поступления у пациента отсутствуют, но эндогенные внутриклеточные источники включают гемолиз, рабдомиолиз и тканевую ишемию. Трансфузии крови сопровождаются значительной калиевой нагрузкой, следовательно, трансфузия крови из диализной жидкости почти всегда противопоказана лицам, находящимся на диализе.

Появление у пациента абдоминальной боли, обнаружение повышения уровня лактата в крови, фибрилляции предсердий, а также крови в кале служат прямым указанием на наличие мезентериальной ишемии. Повышенный уровень лактата характерен для инфаркта кишки. Фибрилляция предсердий свидетельствует о высокой вероятности тромбоэмболии мезентериальных сосудов и развитии ишемии кишки, т. е. ишемическом колите.

Диализная терапия протекала без осложнений, и это исключает неадекватный диализ как причину гиперкалиемии.

История болезни пациента не предполагает развитие инсулиновой или катехоламиновой недостаточности.

Инсулиновая недостаточность редко приводит к гиперкалиемии при диабете 2-го типа, но при декомпенсированном сахарном диабете 1-го типа возможно появление гиперкалиемии в сочетании с диабетическим кетоацидозом.

Дефицит катехоламинов не относится к клинически значимым причинам гиперкалиемии.

При программном гемодиализе удаление калия и поддержание нормокалиемии не зависят от экскреции калия с мочой.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) уменьшают почечную экскрецию калия, однако это наблюдается у лиц, не получающих гемодиализ. Таким образом, ингибиторы АПФ не противопоказаны находящимся на гемодиализе пациентам с конечной стадией почечной болезни.

Правильный ответ: С

Заключение. Внезапное развитие гиперкалиемии у гемодиализного пациента может быть симптомом тканевого некроза.

Абдоминальная боль, гематокезия и повышение уровня лактата (молочный ацидоз!) — патогномоничные симптомы инфаркта кишки.

Обсуждение клинической задачи № 2

У пациента тяжелый сепсис, вызванный нозокомиальной пневмонией. Наиболее приемлемый подход к терапии состоит в реализации «Защитной стратегии легких» с подачей газовой смеси в объеме 6 мл на 1 кг идеальной массы тела и выведенном на плато давлении <30 см H₂O («Surviving Sepsis Campaign Guidelines»). В рандомизированном исследовании (ARDS net) показано снижение на 10% риска смерти при применении указанной технологии.

Реанимация с введением коллоидов и допамина несовместима с современными клиническими рекомендациями.

Антибиотики, не упомянутые здесь, должны вводиться немедленно в течение первого часа поступления больных в отделение интенсивной терапии и не позже трех часов от момента регистрации в приемном отделении.

Введение жидкостей, обычно кристаллоидов, должно проводиться агрессивно в первые 6 часов.

Активированный протеин С (drotrecogin alfa activated) также рассматривается как один из время-зависимых препаратов (наряду с глюкокортикоидными и контролем вентиляции). В нашем наблюдении активированный протеин С, введенный пациенту при уровне тромбоцитов между 30 000/мл и 50 000/мл, несет относительный риск снижения их числа на 30% (Phase III PROWESS trial). Уровень тромбоцитов ниже 30 000/мл является относительным противопоказанием для введения активированного протеина С. У наблюдавшегося пациента прошло 12 часов после операции, признаки кровотечения отсутствуют, число тромбоцитов 42 000/мл, риск летального исхода очень высок. В этой ситуации активированный протеин С служит препаратом выбора.

Тактика введения низких доз допамина в настоящее время категорически отвергается. Хорошо контролируемые исследования убедительно показали, что низкие дозы допамина не имеют преимуществ по сравнению с «ренальными» дозами в поддержании функции почек на ранних стадиях почечной недостаточности.

Правильный ответ: Д

Заключение. У пациентов с тяжелым сепсисом вследствие нозокомиальной пневмонии вентиляционная поддержка должна осуществляться в режиме «Защитной легочной стратегии» с подачей газовой смеси 6 мл на 1 кг идеальной массы тела при выведенном на плато давлении <30 см H₂O.

Низкие дозы допамина не приносят положительных результатов у больных, находящихся в критических состояниях на фоне развития у них ранней почечной недостаточности.