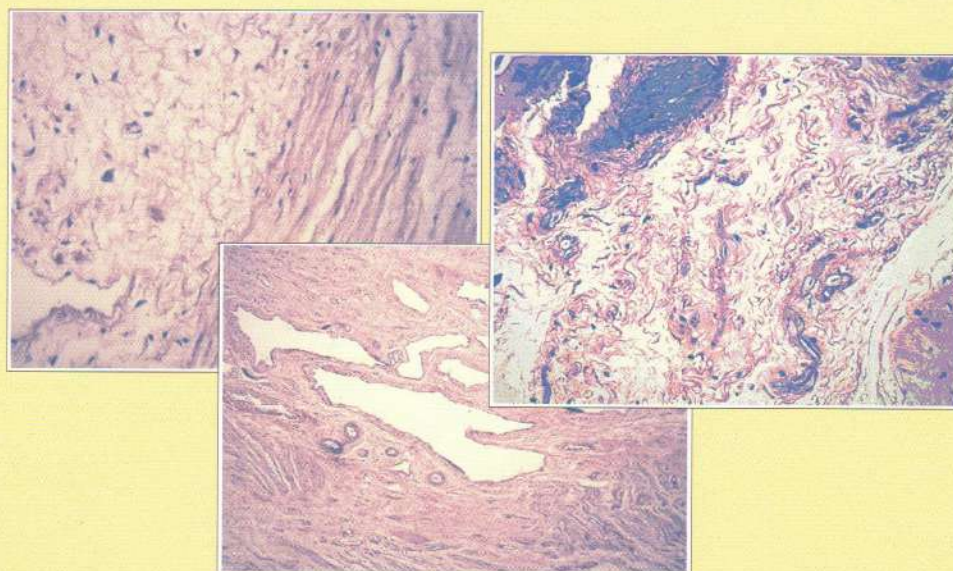


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина связки малого таза при синдроме опущения промежности у женщин. Пояснения на С. 71–82

Лекции и обзоры

*М.А. Осадчук, А.М. Осадчук, А.А. Сибряев**H. pylori*-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы..... 4

Оригинальные исследования

*Е.А. Лосик, Л.С. Селиванова, М.Ю. Коньков, Т.Л. Лапина,
А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин*

Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита10

*О.В. Крапивная*Влияние биофидбэк-терапии на клиническую симптоматику, качество жизни
и сенсомоторную функцию аноректальной области у пациентов
с синдромом раздраженного кишечника с рефрактерным запором.....16

Гепатология

С.Ф. Галимова

Лекарственные поражения печени (Часть 2-я)21

*Ю.А. Терещенко, С.Ю. Терещенко*Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз:
этапы диагностического поиска29*Д.Т. Абдурахманов, В.Г. Морозов, И.Г. Никитин, П.О. Богомолов, Н.И. Гейвандова,**Е.Н. Бессонова, И.Г. Бакулин, В.А. Исаков, К.В. Жданов, М.В. Маевская,**Е.А. Нурмухамедова, Э.З. Бурневич, Е.В. Чесноков, В.Д. Пасечников,**A. Hill, I. Lonjon-Domane, C.H. Kijlo*Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С
у больных российской популяции, включенных в исследование
по программе раннего доступа39*В.Т. Ивашкин, Е.Н. Бессонова, П.О. Богомолов, Н.И. Гейвандова,**К.В. Жданов, М.В. Маевская, В.Г. Морозов, Ч.С. Павлов, В.Д. Пасечников,**И.Ю. Хоменко, А.В. Ягода*Эффективность и безопасность первого отечественного препарата
пегилированного интерферона альфа-2b «ПегАльтевир» у пациентов
с хроническим вирусным гепатитом С: предварительные результаты
клинического исследования III фазы47

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

*Т.В. Филиппова*Значение медико-генетического консультирования
при заболеваниях органов пищеварения56

Новости колопроктологии

*С.К. Ефетов, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко, Д.Н. Федоров, С.В. Ефетов, П.В. Царьков*Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки
с применением мезоколонэктомии и ДЗ-лимфодиссекции62*Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, А.Б. Шехтер, А.А. Мудров, О.М. Бирюков,**Ю.А. Джанаев, М.А. Войнов*Характер морфологических и нейрофизиологических изменений
у женщин с синдромом опущения промежности71

Информация

*А.А. Шептулин*Обсуждение проблемы функциональной диспепсии в докладах
Американской гастроэнтерологической недели (Орландо, 2013)83Резюме диссертаций:
информация из ВАК России87

Правила для авторов90

The lectures and reviews

- M.A. Osadchuk, A.M. Osadchuk, A.A. Sibryayev*
H. pylori-negative peptic ulcer: state-of-the-art 4

Original investigations

- Ye.A. Losik, L.S. Selivanova, M.Yu. Konkov, T.L. Lapina,*
A.S. Tertychnyi, V.T. Ivashkin
Morphological features of autoimmune gastritis 10
- O.V. Krapivnaya*
Effect of biofeedback – therapy on clinical semiology, quality of life
and sensorimotor function of anorectal area at irritable bowel syndrome
with refractory constipation..... 16

Hepatology

- S.F. Galimova*
Drug-induced liver injuries (Part 2)..... 21
- Yu.A. Tereshchenko, S.Yu. Tereshchenko*
Asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity:
stages of diagnostic search..... 29
- D.T. Abrurakhmanov, V.G. Morozov, I.G. Nikitin, P.O. Bogomolov,*
N.I. Geyvandova, Ye.N. Bessonova, I.G. Bakulin, V.A. Isakov, K.V. Zhdanov,
M.V. Mayevskaya, Ye.A. Nurmukhametova, E.Z. Burnevich, Ye.V. Chesnokov,
V.D. Pasechnikov, A. Hill, I. Lonjon-Domanec, S.N. Kizhlo
Safety and efficacy of telaprevir in treatment of a chronic hepatitis C
in patients of the Russian population included in early access program study 39
- V.T. Ivashkin, Ye.N. Bessonova, P.O. Bogomolov, N.I. Geyvandova,*
K.V. Zhdanov, M.V. Mayevskaya, V.G. Morozov, Ch.S. Pavlov,
V.D. Pasechnikov, I.Yu. Khomenko, A.V. Yagoda
Efficacy and safety of the first domestic pegylated interferon alpha-2b
«Pegaltevir» at chronic hepatitis C: pilot data of phase III clinical study 47

National college of gastroenterologists, hepatologists

- T.V. Filippova*
Value of medical genetic consultation at digestive organs diseases 56

News of coloproctology

- S.K. Efetov, I.A. Tulina, A.Yu. Kravchenko, D.N. Fedorov,*
S.V. Efetov, P.V. Tsarkov
Long-term results of treatment of right-sided colon cancer
with mesocolic excision and D3-lymph node dissection 62
- Yu.A. Shelygin, A.Yu. Titov, A.B. Shekhter, A.A. Mudrov,*
O.M. Biryukov, Yu.A. Dzhanayev, M.A. Voynov
Pattern of morphological and neurophysiologic changes
in women with the syndrome of the descending perineum 71

Information

- A.A. Sheptulin*
Discussion of functional dyspepsia issue in American gastroenterological
week reports (Orlando, 2013) 83
- Thesis abstracts:
information from the Higher attestation commission 87
- Rules for authors 90

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:
ООО «ДжиЭйчСи»

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 рекламных публикаций
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. Бугаев
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
Ю.М. Панцырев
Е.А. Полуэктова
С.И. Рапопорт
А.П. Сераков
Ю.В. Тельных
А.С. Трухманов
(зам. главного редактора)
П.В. Царьков
С.А. Черныкевич
А.А. Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С. Шифрин

Редакционный совет

С.А. Алексеев
О.Я. Бабак
Э.И. Быелобородова
Э.Г. Григорян
А.Р. Златкина
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
Л.К. Пархоменко
В.Д. Пасечников
С.Д. Подымова
Г.В. Римарчук
В.И. Симоненков
А.В. Ткачев
Е.Д. Федоров
И.Л. Халиф
Г.В. Цодиков
А.В. Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Москва
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Харьков
Ставрополь
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
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. Mayev
M.V. Mayevskaya
(deputy editor-in-chief)
I.G. Nikitin
A.V. Okhlobystin
Ch.S. Pavlov
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
S.A. Chernyakevich
A.A. Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S. Shifrin

Editorial council

S.A. Alexeyenko
O.Ya. Babak
E.I. Byeloborodova
E.G. Grigoryan
A.R. Zlatkina
G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov
S.N. Mammayev
Yu.Kh. Marakhovsky
G.A. Minasyan
O.N. Minushkin
I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina
A.I. Pal'tsev
L.K. Parkhomenko
V.D. Pasyechnikov
S.D. Podymova
G.V. Rimarchuk
V.I. Simonenkov
A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov
I.L. Khalif
G.V. Tsodikov
A.V. Shaposhnikov

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

H. pylori-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы

М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук², А.А. Сибряев¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

H. pylori-negative peptic ulcer: state-of-the-art

М.А. Osadchuk¹, А.М. Osadchuk², А.А. Sibryayev¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education

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

² State educational government-financed institution of higher professional education

«Samara state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и терапии *H. pylori*-негативной язвенной болезни.

Основные положения. Продемонстрировано нарастание числа случаев выявления такой патологии. Даны основополагающие представления об этиологии и патогенезе *H. pylori*-негативной язвенной болезни. Подчеркивается ее ассоциация с более тяжелым течением заболевания, частым развитием осложнений и летальностью. Раскрываются подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению.

Заключение. В обзоре представлены эпидемиология, этиология, патогенез, клинические особенности *H. pylori*-негативной язвенной болезни. Подробно описаны существующие проблемы в этой области и возможные пути их преодоления.

Ключевые слова: *H. pylori*-негативная язвенная болезнь, эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

The aim of review. To present modern data on epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, differential diagnostics and treatment of *H. pylori*-negative peptic ulcer.

Key points. Increase in number of cases of such disorders detection is demonstrated. Basic concept on etiology and pathogenesis of *H. pylori*-negative peptic ulcer is presented. Its association with more severe course of disease, higher morbidity and mortality rates is emphasized. Approaches to diagnostics, differential diagnostics and treatment are revealed.

Conclusion. The review presents epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical features of *H. pylori*-negative peptic ulcer. Existing problems in this area and possible ways out are described in detail.

Key words: *H. pylori*-negative peptic ulcer, epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment.

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: osadchuk.mikhail.@yandex.ru

Osadchuk Michael A. — MD, PhD, professor, head of the chair of polyclinic therapy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: osadchuk.mikhail.@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Осадчук Алексей Михайлович — профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». Контактная информация: maxlife2004.@mail.ru

Osadchuk Alexey M. — professor of chair of hospital course of internal diseases with transfusiology course, State educational government-financed institution of higher professional education «Samara state medical university».

Contact information: maxlife2004.@mail.ru

Сибряев Андрей Анатольевич — соискатель кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sibryaevaa@mail.ru

Sibryaev Andrey A. — doctoral candidate, Chair of outpatient therapy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Contact information: sibryaevaa@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Эпидемиология *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Данные международных эпидемиологических исследований, проведенных около 20 лет назад, показали, что частота обнаружения *Helicobacter pylori* среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) составляет 95%. Больные, страдающие язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), в 60% случаев инфицированы *H. pylori*. Соответственно *H. pylori*-негативная ЯБДК определяется у 5%, а *H. pylori*-негативная ЯБЖ — у 40% пациентов с язвенной болезнью [9, 10].

В настоящее время в экономически развитых странах и регионах прослеживается тенденция к снижению заболеваемости ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, что связано с достигнутыми успехами в эрадикационной терапии [40]. С другой стороны, наблюдается обратная тенденция, обусловленная нарастанием встречаемости *H. pylori*-негативной (идиопатической) ЯБ. Недавно выполненные в Испании эпидемиологические исследования, охватившие период с 2005 по 2010 г., продемонстрировали, что *H. pylori*-позитивная ЯБДК выявляется у 56,5% пациентов, тогда как манифестация ЯБЖ, как правило, не связана с *H. pylori*. При этом *H. pylori*-негативная форма диагностируется в 53,5% всех случаев заболеваемости ЯБЖ [41].

Имеются сообщения, что только у 45% пациентов старше 80 лет ЯБ ассоциирована с геликобактерной инфекцией. В возрасте старше 60 лет частота выявления *H. pylori*-негативной ЯБ достигает 33–73% всех случаев ЯБ, наблюдаемых среди лиц пожилого возраста [41].

Наряду с пожилым и старческим возрастом *H. pylori*-негативная ЯБ часто встречается на втором десятилетии жизни. Результаты европейских исследований свидетельствуют о том, что у 43% детей с ЯБ не обнаруживается ни одного фактора риска развития данного заболевания. При этом доля *H. pylori*-позитивных язв составляет лишь 27% [24].

В развивающихся странах *H. pylori* является основной причиной развития ЯБ как у взрослых пациентов, так и у детей [43]. У взрослых больных 54–65% случаев ЯБ связано с *H. pylori* [20, 33], у детей процент *H. pylori*-ассоциированных язв меньше. Эпидемиологические исследования, проведенные в Тайвани, свидетельствуют о том, что *H. pylori*-ассоциированная ЯБ определяется у 47,7% детей, тогда как *H. pylori*-негативная — у 35,8%. Общая заболеваемость ЯБ лиц детского возраста составляет 5,4% [36]. В Российской Федерации, по-прежнему, 90–95% случаев ЯБДК и не менее 70–75% случаев ЯБЖ ассоциируются с *H. pylori* [1]. Столь существенная разница в распространенности *H. pylori*-ассоциированных язв в различных странах объясняется неодинаковой инфицированностью населения [31, 32]. Например,

в Германии инфицированность *H. pylori* составляет 39,2%, в Дании — 25,9% [26], а в России и Бразилии 88 и 84,7% соответственно [27, 38].

Еще в 2000 г. при помощи математического моделирования показано, что риск развития ЯБ у лиц, инфицированных *H. pylori*, в 5 раз превышает этот показатель у *H. pylori*-негативных пациентов. В связи с этим при 65% инфицированности населения только 5% язв будут *H. pylori*-негативными, а при 20% инфицированности доля таких язв повысится до 44%. При этом общая заболеваемость ЯБ будет снижаться.

Увеличение распространенности *H. pylori*-негативной ЯБ не исчерпывается исключительно снижением инфицированности населения. Показано, что инфицированность геликобактером жителей, рожденных до 1950 г., составляет 75%, тогда как среди родившихся после 1950 г. — лишь 21%. При этом заболеваемость ЯБ в группах лиц более молодого и более пожилого возраста достоверно не отличалась.

H. pylori-ассоциированная ЯБ относительно редко развивается у пациентов с иммунодефицитом, что указывает на значительную роль системы иммунитета в механизме ulcerogenesis. Приводятся данные о том, что у ВИЧ-инфицированных соотношение между ЯБЖ и ЯБДК выравнивается — соответственно 2,3% и 2,6% [11]. Установлено, что у 19% ВИЧ-инфицированных с синдромом диспепсии и с CD4 более 200/мкл определяется ЯБ. Причем только у 69% из них обнаруживается *H. pylori*. У ВИЧ-инфицированных с CD4 менее 200/мкл частота встречаемости ЯБ достоверно меньше (13%) и только у 13% из них ЯБ ассоциируется с *H. pylori*. В группе пациентов с диспептическим синдромом, но без ВИЧ-инфекции ЯБ диагностируется в 25% случаев, у 63% больных она ассоциирована с *H. pylori* [12]. Более поздние исследования подтвердили, что у ВИЧ-инфицированных микроорганизм определяется значительно реже по сравнению со средним значением в популяции (31–38% против 69–75%), что, вероятно, обусловлено антагонистическим влиянием оппортунистической микрофлоры на *H. pylori* и частым использованием антибактериальных препаратов у данной категории пациентов [11].

Этиология и патогенез *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Для решения вопроса об этиологии язв, не связанных с *H. pylori*, предложен ряд гипотез: получение ложноотрицательных результатов исследований, проводимых на предмет выявления микроорганизма, пожилой возраст, использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или других ulcerогенных средств, заброс желчи в желудок, размножение условно-патогенной микрофлоры и наличие других видов *Helicobacter* (*Helicobacter heilmannii*), желудоч-

ная гиперсекреция, колонизация *H. pylori* слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, осложнения ЯБ (кровотечение, стеноз, перфорация), болезнь Крона, неоплазия/лимфома, генетические факторы, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), сопутствующие заболевания, способствующие ulcerogenezу.

Наиболее оптимальные методы диагностики *H. pylori* обладают не более чем 95% чувствительностью. Допускается, что *H. pylori* может колонизировать двенадцатиперстную кишку при отсутствии колонизации слизистой оболочки желудка, особенно в случае выраженной атрофии и кишечной метаплазии. В этой ситуации морфологические методы исследования на предмет обнаружения микроорганизма будут неинформативными. Показано также, что у многих пациентов с *H. pylori*-негативными язвами удастся достичь стойкой ремиссии после проведения пробной эрадикационной терапии [16]. Считается, что ложноотрицательный результат диагностики *H. pylori* следует предположить в случае обнаружения активного антрального гастрита. Увеличение вероятности получения ложноотрицательных результатов исследования связано с широким использованием антибиотиков и *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), снижающих чувствительность методов определения бактерии [31].

Пожилый возраст является доказанным фактором риска развития *H. pylori*-негативной ЯБ. У пациентов пожилого и старческого возраста, не имеющих в анамнезе данных о приеме НПВП, доля такой формы ЯБ составляет 35%. У лиц старшего возраста подавляющее большинство язв не связано с *H. pylori*, что объясняется как ухудшением кровотока, так и развитием атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка под влиянием предшествующей *H. pylori*-инфекции. Последнее подтверждается тем фактом, что у 5–9% пожилых пациентов *H. pylori* определяется только в слизистой оболочке тела желудка [34]. Значительно чаще, чем в молодом возрасте, у пожилых больных может регистрироваться прием НПВП, что на фоне ослабления факторов защиты (ухудшение микроциркуляции, атрофические и метапластические изменения слизистой) способствует ulcerации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [45].

Показано, что 25–75% пациентов с *H. pylori*-негативной язвой принимают НПВП, что во многих случаях может объяснять возникновение ЯБ. Иногда пациенты скрывают употребление НПВП или прием их в прошлом [14]. Меньшим, чем НПВП, но доказанным ulcerогенным эффектом обладают хлорид калия, препараты железа, бифосфонаты, колхицин, кокаин, амфетамины, зидовудин, эритромицин, цитостатики, стероидные гормоны, лучевая и химиотерапия, использование которых следует исключать у больных с язвенными поражениями желудочно-кишеч-

ного тракта [39]. Обнаружено, что *H. pylori*-негативная ЯБ ассоциируется с рефлюксом желчи в желудок [37].

У пациентов с иммунодефицитными состояниями определенное значение в развитии ЯБ может принадлежать оппортунистической микрофлоре. В настоящее время полностью установлена способность последней вызывать воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Роль оппортунистической микрофлоры в ulcerогенезе обсуждается. Доказано, что условно-патогенная микрофлора (стрептококки, кишечная палочка, грибы рода *Candida*), размножающаяся на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, обладает свойством вызывать воспалительный процесс, затруднять рубцевание язвенного дефекта и индуцировать обострение язвенной болезни [3]. Предполагается, что чрезмерное размножение мукозной условно-патогенной микрофлоры в пилородуоденальной зоне в комплексе с различными патогенными факторами у пациентов с иммунодефицитом создает повышенный риск возникновения язвенной болезни [4]. В 1% случаев *H. pylori*-негативная ЯБ может индуцироваться с *Helicobacter heilmannii* [15].

Недавние исследования свидетельствуют о более редком выявлении *H. pylori* у пациентов с кровоточащими язвами, что связано со снижением информативности применяемых инвазивных методов диагностики данной инфекции. В соответствии с этим в целях диагностики следует дополнительно использовать неинвазивные методы [17]. Еще одним объяснением более редкого обнаружения *H. pylori* при кровоточащих язвах является употребление НПВП. Считается, что если исключить все случаи развития кровоточащих язв на фоне приема НПВП, то процент обнаружения микроорганизма при язвенном поражении двенадцатиперстной кишки вырастет до 95%. Существуют данные, что *H. pylori* значительно реже определяется у пациентов с перфоративными язвами и язвами, сопровождающимися стенозом пилорического канала, что объясняется недостаточной информативностью применяемых методов исследования при данных осложнениях ЯБ [19].

Последние исследования свидетельствуют о том, что курение не влияет на развитие, рецидивирование и заживление язвы [8]. Также не является доказанной связь употребления алкоголя с возникновением *H. pylori*-негативной ЯБ [5]. Имеются сообщения, что психофизический стресс может быть причиной возникновения около 13% всех случаев *H. pylori*-негативных язв [14].

Установлено, что одна из девяти *H. pylori*-негативных язв связана с повышением уровня пепсиногена-1 и гипергастринемией [25]. Существует точка зрения на то, что *H. pylori*-негативная ЯБДК может быть вызвана ускоренной моторикой желудка и, как следствие, закислением двенадца-

типерстной кишки [30]. Однако позже проведенные исследования не выявили ассоциации между *H. pylori*-негативной ЯБ и гиперсекрецией соляной кислоты [13].

Доказано, что *H. pylori*-негативная и *H. pylori*-позитивная ЯБ связаны с различными генотипами. Так, *H. pylori*-негативная ЯБ ассоциируется с DQA1*0102 генотипом, тогда как DQA1*0301 генотип редко встречается у пациентов с *H. pylori*-негативной ЯБ [7].

Следует дифференцировать *H. pylori*-негативную идиопатическую ЯБ от изъязвлений, связанных с болезнью Крона, амилоидозом, саркоидозом, эозинофильным гастроэнтеритом, лимфомами, пурпурой Шейнлейна–Геноха, поражением цитомегаловирусом, простым герпесом [6, 30, 42] или туберкулезом [39].

Обнаружено, что более чем у 50% больных с *H. pylori*-негативной ЯБ имелись сопутствующие заболевания, способные индуцировать язвенногенез, такие как сахарный диабет, злокачественные новообразования, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт, инфаркт миокарда [44].

Клинические особенности *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Большинство исследователей считают, что *H. pylori*-негативная ЯБ отличается худшим по сравнению с *H. pylori*-позитивной ЯБ течением [18]. Так, *H. pylori*-негативная ЯБ характеризуется длительными сроками рубцевания язв, рефрактерностью к проводимой терапии, множественностью язвенных дефектов, частыми рецидивами, тяжелым диспептическим синдромом, частыми осложнениями [2, 18, 33]. Анамнез заболевания у пациентов с *H. pylori*-негативной ЯБ в значительной мере короче, чем при *H. pylori*-позитивной. М. Hobsley и соавт. [22] при обследовании группы больных ЯБ определили, что 32 из 37 пациентов с анамнезом заболевания более 6 мес были *H. pylori*-позитивны, тогда как 5 больных с историей болезни менее 6 мес обладали *H. pylori*-отрицательным статусом.

Принципы диагностики и лечения *H. pylori*-негативной язвенной болезни

Диагностический алгоритм при *H. pylori*-негативной ЯБ начинается с обнаружения язвенного дефекта слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки и подтверждения наличия или отсутствия инфекции при помощи не менее чем двух диагностических тестов. Предпочтение отдается неинвазивным методам диагностики *H. pylori* (уреазный дыхательный тест, определение антигенов *H. pylori* в кале с применением моноклональных антител). С целью уменьшения вероятности получения ложноотрицательных результатов за 2 недели перед проведением исследований предпочтительна отмена ИПП [28].

Вторым шагом в диагностике *H. pylori*-негативной ЯБ является исключение явного или скрытого приема НПВП и других ulcerогенных препаратов. Если подробный расспрос пациента не позволяет сделать это, но существует подозрение скрытого употребления НПВП, то требуется определение концентрации салицилатов в сыворотке крови или моче.

При исключении приема НПВП и наличия *H. pylori*-инфекции третьим шагом в подтверждении диагноза *H. pylori*-негативной язвы должно быть исключение болезни Крона, новообразований и прочих инфекционных агентов, способных сопровождаться ulcerацией (туберкулез, *Helicobacter heilmannii*, цитомегаловирус, герпетическая инфекция). Для этих целей проводится биопсия слизистой оболочки пораженного участка желудка и/или двенадцатиперстной кишки с соответствующим морфологическим исследованием.

Четвертый шаг в диагностике *H. pylori*-негативной ЯБ направлен на исключение сопутствующей патологии, способной привести к язвенному поражению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Проводится комплекс диагностических процедур, с целью исключения синдрома Золлингера–Эллисона, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, хронической обструктивной болезни легких [18].

В странах с высокой распространенностью *H. pylori*, приближающейся к 100%, при выявлении ЯБ требуется назначение антигеликобактерной терапии в режиме «*ex juvantibus*» [23]. В регионах с низкой степенью распространенности инфекции перед назначением эрадикационной терапии настоятельно рекомендуется провести диагностику *H. pylori* [21]. После удачной эрадикации инфекции у пациентов моложе 35 лет опасность рецидива ЯБ очень незначительна. Однако у больных старше 49 лет даже после удачной эрадикационной терапии риск рецидива составляет 43%.

Таким образом, при рецидиве ЯБ у пациентов старше 49 лет, у которых уже была проведена эрадикационная терапия, требуется длительный прием ИПП до момента исключения всех возможных причин язвообразования [29]. При обострении процесса у больных с *H. pylori*-негативной ЯБ и наличием сопутствующих заболеваний, способных индуцировать обострение язвенной болезни, даже после удачно выполненной эрадикации необходимо постоянно принимать ИПП [35].

Заключение

В обзоре представлены эпидемиология, этиология, патогенез, клинические особенности *H. pylori*-негативной ЯБ. Подробно описаны существующие проблемы в этой области и возможные пути их преодоления.

Список литературы

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 4–11.
1. Mayev I. V., Kucheryavy Yu. A., Oganessian T. S. Allelic polymorphism of interleukin-1β at helicobacteriosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 5. — P. 4–11.
2. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Труднорубящиеся гастродуоденальные язвы // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 25–28.
2. Minushkin O. N., Maslovsky L. V. Resistant gastroduodenal ulcers // Lechashchy vrach. — 2011. — N 7. — P. 25–28.
3. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Клин. мед. — 2012. — Т. 90, № 8. — С. 11–18.
3. Tsimmerman Ya. S. Peptic ulcer: actual problems of etiology, pathogenesis, differentiated treatment // Klin. med. — 2012. — Vol. 90, N 8. — P. 11–18.
4. Червинец В.М., Базлов С.Н., Чернин В.В. и др. Микрофлора периульцерозной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
4. Chervinets V. M., Bazlov S. N., Chernin V. V. et al. Microflora of periulcer zone in patients with peptic ulcer and its antibiotic-sensitivity // Eksper. klin. gastroenterol. — 2002. — N 1. — P. 37–39.
5. Aldoori W. H., Giovannucci E. L., Stampfer M. J. et al. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men // Epidemiology. — 1997. — Vol. 8. — P. 420–424.
6. Arnar D. O., Gudmundsson G., Theodors A. et al. Primary cytomegalovirus infection and gastric ulcers in normal host // Dig. Dis. Sci. — 1991. — Vol. 36. — P. 108–111.
7. Azuma T., Konishi J., Ito Y. et al. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for *Helicobacter pylori* // J. Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 21 (suppl. 1). — P. 151–154.
8. Bardhan K. D., Graham D. Y., Hunt R. H. et al. Effects of smoking on cure of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole // Helicobacter. — 1997. — Vol. 2. — P. 27–31.
9. Borody T. G., George L. L., Brandl S. et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer // Am. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 86 (4). — P. 1154–1157.
10. Borody T. G., George L. L., Brandl S. et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer // Am. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 87 (10). — P. 1403–1406.
11. Boyle B. A. Recent advances in the management and treatment of GI and hepatic diseases associated with HIV: Part I // AIDS Read. — 2001. — Vol. 11 (7). — P. 354–363.
12. Sciacarelli A. G., Marano B. J. Jr., Gualtieri N. M. et al. Lower *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease prevalence in patients with AIDS and suppressed CD4 counts // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91 (9). — P. 1783–1784.
13. Capurso G., Martino G., Grossi C. et al. Hypersecretory duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: a four-year follow-up study // Dig. Liver Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 119–124.
14. Chen T. S., Chang F. Y. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease // Hepato-gastroenterology. — 2008. — Vol. 55. — P. 1615–1618.
15. Debongnie J. C., Donnay M., Mairesse J. et al. Gastric ulcers and *Helicobacter heilmannii* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 251–254.
16. Fu K. I., Yagi S., Mashimo Y. et al. Regression of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers complicated by Schonlein-Henoch purpura with *H. pylori* eradication therapy: the first report // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 381–384.
17. Gisbert J. P., Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 848–863.
18. Gisbert J. P., Calvet X. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer // Dis. Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30 (8). — P. 791–815.
19. Gisbert J. P., Pajares J. M. *Helicobacter pylori* infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment // Helicobacter. — 2003. — Vol. 8. — P. 159–167.
20. Goenka M. K., Majumder S., Sethy P. K. et al. *Helicobacter pylori* negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcers in India // Indian J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 30 (1). — P. 33–37.
21. Graham D. Y., Rabeneck L. Patients, payers, and paradigm shifts: what to do about *Helicobacter pylori* // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91(2). — P. 188–190.
22. Hobsley M., Tovey F. I., Holton J. Controversies in the *Helicobacter pylori*/duodenal ulcer story // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2008. — Vol. 102. — P. 1171–1175.
23. Howden C. W., Leontiadis G. I. Current indications for acid suppressants in *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15. — P. 401–412.
24. Kalach N., Bontems P., Kozetzko S. et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 22 (10). — P. 1174–1181.
25. Kamada T., Haruma K., Kusunoki H. et al. Significance of an exaggerated meal-stimulated gastrin response in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48. — P. 644–651.
26. Khalifa M. M., Sharaf R. R., Aziz R. K. et al. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? // Gut Pathogens. — 2010. — Vol. 2. — P. 2.
27. Malaty H. M., Paykov V., Bykova O. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia // Helicobacter. — 1996. — Vol. 1. — P. 82–87.
28. Malferttheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Diagnosis and treatment of infection *Helicobacter pylori* — the report of the conciliation conference Maastricht IV / Florence // Vestn. Practitioners. — 2012. — P. 6–22.
29. Marshall B. J., Goodwin C. S., Warren J. R. et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori* // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 1437–1442.
30. McColl K. E., El-Nujumi A. M., Chittajallu R. S. et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 762–768.
31. McColl K. E. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104(1). — P. 190–193.
32. Palli D., Menegatti M., Masala G. et al. *Helicobacter pylori* infection, anti-cagA antibodies and peptic ulcer: a case-control study in Italy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1015–1020.
33. Rajabalinia H., Ghobakhlu M., Nikpour S. et al. Non-*Helicobacter pylori*, non-NSAIDs peptic ulcers: a descriptive study on patients referred to Taleghani hospital with upper gastrointestinal bleeding // Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench. — 2012. — Vol. 5 (4). — P. 190–196.
34. Seinela L., Ahvenainen J. Peptic ulcer in the very old patients // Gerontology. — 2000. — Vol. 46. — P. 271–275.
35. Shirin H., Leja M., Niv Y. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases // Helicobacter. — 2008. — Vol. 13 (1). — P. 23–27.
36. Shu-Ching H., Bor-Shyang S., Shui-Cheng L. et al. East etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease

- in taiwan: a single center 9-year experience // African Medical Journal. — 2009. — Vol. 86 (3). — P. 100–109.
37. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // J. Clin. Pathol. — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.
38. Souto F.J., Fontes C.J., Rocha G.A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. — 1998. — Vol. 93. — P. 171–174.
39. Spechler S.J. Peptic ulcer disease and its complications // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger, 7th ed. — Philadelphia (Pa): Saunders, 2002. — P. 741–781.
40. Sýkora J., Rowland M. *Helicobacter pylori* in pediatrics // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16 (1). — P. 59–64.
41. Teves P.M., Ventura S.S., Salgado E.M. Characteristics of gastroduodenal ulcers in patients with negative biopsies for *Helicobacter pylori* // Acta Gastroenterol. Latinoam. — 2010. — Vol. 40 (1). — P. 40–45.
42. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Dimitroulopoulos D. et al. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11. — P. 6644–6649.
43. Uğraş M., Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? // Turkish J. Pediatrics. — 2011. — Vol. 53 (6). — P. 632–637.
44. Xia H.H., Wong B.C., Wong K.W. et al. Clinical and endoscopic characteristics of non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1875–1882.
45. Zullo A., Hassan C., Campo S.M. et al. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies // Drugs Aging. — 2007. — Vol. 24 (10). — P. 815–828.

Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита

Е.А. Лосик, Л.С. Селиванова, М.Ю. Коньков, Т.Л. Лапина, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Morphological features of autoimmune gastritis

Ye.A. Losik, L.S. Selivanova, M.Yu. Konkov, T.L. Lapina, A.S. Tertychnyi, V.T. Ivashkin

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

Цель исследования. Оценить наличие классических морфологических признаков аутоиммунного гастрита (АИГ) у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам.

Материал и методы. В исследование было включено 15 больных (3 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 28 до 72 лет. Клинические проявления в исследуемой группе варьировали и включали как тяжелую В₁₂-дефицитную анемию, так и нормальные показатели уровня пепсиногена I, гастрин-17, цианкобаламина. У 4 пациентов была выявлена инфекция *Helicobacter pylori*. Во всех случаях во время проведения эзофагогастродуоденоскопии были выполнены множественные биопсии в соответствии с рекомендациями Российского общества патологоанатомов. Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Классических проявлений АИГ в виде атрофии слизистой оболочки тела желудка и кишечной метаплазии не было обнаружено. Явления слабо выраженного воспаления в теле желудка отмечены у 6 больных. У 4 пациентов взятые биоптаты не имели воспалительных или атрофических изменений. Единственной обнаруживае-

Aim of investigation. To estimate presence of classical morphological signs of *autoimmune gastritis* (AIH) in patients with high titer of antiparietal cells antibodies.

Material and methods. Overall 15 patients (3 men and 12 women, 28 to 72 years old) have been included in original study. Clinical symptoms in the study group varied and included both severe B₁₂-deficient anemia and normal levels of pepsinogen I, gastrin-17 and cyanocobalamine. In 4 patients *Helicobacter pylori* infection has been detected. According to guidelines of the Russian Society of Pathologists in all cases multiple biopsies have been taken at esophagogastroduodenoscopy. Biopsy specimens were processed by the standard technique, sections were stained by hematoxyline and eosine.

Results. Classical signs of AIH i.e. atrophy of mucosa of body of the stomach and intestinal metaplasia were not revealed. The signs of feeble inflammation in body of the stomach were found in 6 patients. In 4 cases biopsy specimens had no inflammatory or atrophic changes. Pseudo-hypertrophy of parietal cells was the unique morphological feature found out in these cases.

At all patients involvement of antral region of the stomach was marked. Atrophic gastritis with intestinal metaplasia was diagnosed in 4 patients. In 3 cases

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Losik Yekaterina A. — post-graduate student of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Селиванова Лилия Сергеевна — аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Selivanova Liliya S. — post-graduate student of chair of pathological anatomy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

мой в этих случаях морфологической особенностью была псевдогипертрофия париетальных клеток.

У всех больных отмечено поражение антрального отдела желудка. Атрофический гастрит с кишечной метаплазией диагностирован у 4 пациентов. В 3 случаях выявлен очаговый неметапластический вариант атрофического гастрита, в остальных – поверхностный гастрит с признаками активности у 4 больных. *H. pylori* при этом морфологически обнаружен не был.

Заключение. В нашем исследовании у пациентов с АИГ метапластических атрофических изменений в теле желудка не найдено, а неметапластическая атрофия носила очаговый характер. Псевдогипертрофия париетальных клеток, а также расширение просвета главных желез могут быть наиболее ранними и единственными обнаруживаемыми в биоптатах изменениями. Поражение антрального отдела выявлено у всех пациентов, в 4 случаях оно было связано с наличием инфекции *H. pylori* в момент исследования. Таким образом, диагноз АИГ основывался преимущественно на результатах обнаружения в сыворотке крови повышенного уровня антител к париетальным клеткам желудка.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, *H. pylori*, антитела к париетальным клеткам, псевдогипертрофия париетальных клеток

non-metaplastic variant of patchy atrophic gastritis was present, the rest revealed superficial gastritis with signs of activity in 4 cases. No *H. pylori* was found out morphologically.

Conclusion. In our investigation in patients with AIG no metaplastic atrophic lesions was found in body of the stomach, while metaplastic atrophy had patchy pattern. The pseudo-hypertrophy of parietal cells as well as dilation of main glands lumen can be the earliest and unique sign found in biopsy specimens. Involvement of antral region was revealed in all patients, in 4 cases it has been related to presence of *H. pylori* infection at the moment of investigation. Thus, the diagnosis of AIG was based mainly on elevated level antiparietal cells antibodies at blood serum test.

Key words: autoimmune gastritis, *H. pylori*, antiparietal cells antibodies, pseudo-hypertrophy of parietal cells

В большинстве руководств по лечению и диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта *аутоиммунному гастриту* (АИГ) уделяется мало внимания. Обычно указывается на крайне низкую частоту АИГ, его предраковый потенциал, а также на характерное формирование В₁₂-дефицитной анемии на фоне атрофии слизистой оболочки тела желудка [3]. При серологическом исследовании у пациентов с АИГ выявляются антитела к париетальным клеткам желудка либо (что встречается гораздо реже) к внутреннему фактору. Характерными морфологическими проявлениями АИГ выступает метапластическая атрофия слизистой оболочки тела желудка при отсутствии изменений в антральном отделе [5, 12].

Активное изучение АИГ началось с появлением результатов исследований P. Sipponen и M. Stolte с соавт. в конце XX века [5, 10, 12]. В дальнейшем были выявлены особенности морфологической картины и корреляция атрофических изменений с сывороточным уровнем пепсиногена I [2], оценивалась динамика скорости атрофии слизистой оболочки [11] и предраковый потенциал [6, 7].

В последнее время в зарубежной литературе появляется все больше публикаций, которые заставляют пересмотреть сложившиеся стереотипы в отношении этого заболевания. Так, было показано, что частота АИГ гораздо выше, а его морфологические проявления могут достаточно сильно варьировать [5, 12, 13].

Для оценки стадии хронического гастрита и степени атрофических изменений слизистой оболочки желудка была создана система OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) [9]. Согласно протоколу OLGA, необходимо выполнить множественную биопсию слизистой различных отделов желудка: большая кривизна антрального отдела, малая кривизна антрального отдела, угол желудка, малая кривизна тела желудка и большая кривизна тела желудка (рис. 1).

Цель исследования состояла в оценке наличия классических морфологических признаков АИГ у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 15 больных (3 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 28 до 72 лет. У всех пациентов в сыворотке крови выявлен повышенный уровень антител к париетальным клеткам желудка методом ELISA. Клинические проявления в исследуемой группе варьировали и включали как тяжелую В₁₂-дефицитную анемию, так и нормальные показатели уровня пепсиногена I, гастрина-17, цианокобаламина. У 4 пациентов выявлена инфекция *H. pylori*.

Во всех случаях во время эзофагогастродуоденоскопии были выполнены множественные биопсии — из антрального отдела, из области малой и большой кривизны, а также из тела (дна)

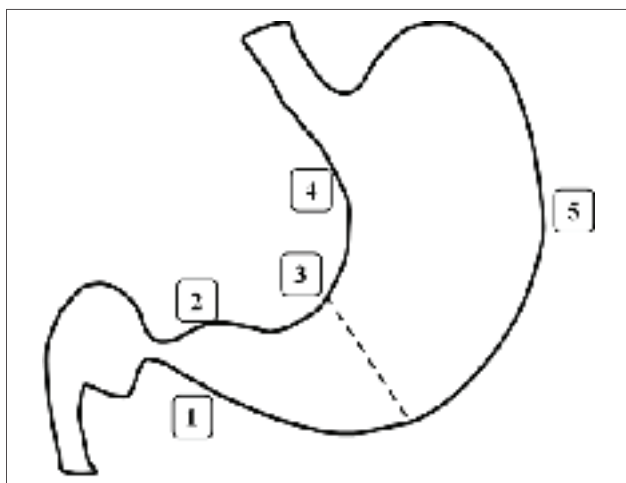


Рис. 1. Схема забора материала для оценки стадии хронического гастрита и степени атрофических изменений слизистой оболочки желудка по системе OLGA

1 — большая кривизна антрального отдела, 2 — малая кривизна антрального отдела, 3 — угол желудка, 4 — малая кривизна тела желудка, 5 — большая кривизна тела желудка

и угла желудка. Данный протокол выбран в соответствии с рекомендациями Российского общества патологоанатомов [1]. Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследования

Классические проявления поражения слизистой оболочки тела желудка с атрофией и признаки кишечной метаплазии не были обнаружены у обследуемых больных. Воспаление в теле желудка отмечено у 6 человек: клеточный инфильтрат локализовался в фовеолярном слое и носил слабо выраженный характер (рис. 2). У 3 из этих пациентов процесс носил очаговый характер и захватывал не только поверхностные, но и глубокие отделы железистого слоя, отмечалось формирование лимфоидных скоплений, что приводило к уменьшению содержания желез — формально эти изменения можно было расценить как начальные минимальные проявления убыли желез или начало атрофических изменений. Во всех случаях указанные нарушения не сопровождались повреждением эпителия желез или наличием лейкоцитов в составе клеточного инфильтрата, т. е. не имели признаков активности.

В 4 наблюдениях биоптаты тела желудка не имели воспалительных или атрофических изменений. Единственной обнаруживаемой в этих случаях морфологической особенностью было очаговое увеличение в размерах париетальных клеток с незначительным расширением просвета желез,

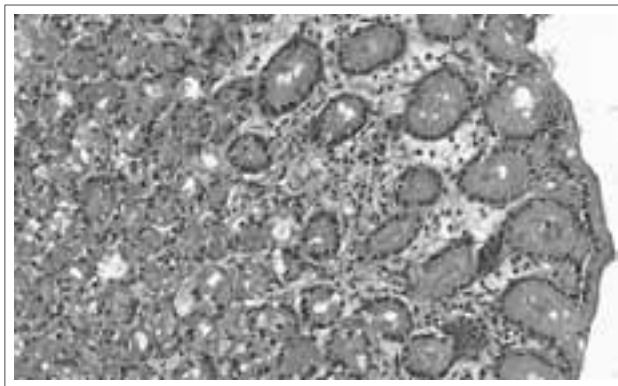


Рис. 2. Слабо выраженный поверхностный хронический гастрит тела желудка. Клеточный инфильтрат локализуется в фовеолярном слое и носит слабо выраженный характер. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

в который вдавались увеличенные в размерах апикальные части клеток (рис. 3).

У всех больных отмечено поражение антрального отдела желудка. Атрофический гастрит с кишечной метаплазией диагностирован у 4 пациентов. В 3 случаях выявлен очаговый неметапластический вариант атрофического гастрита, в остальных — слабо выраженный и в 2 случаях умеренно выраженный поверхностный гастрит с признаками активности у 4 больных. *H. pylori* при этом морфологически не обнаружен.

В 5 случаях среди биоптатов, маркированных как «взятые из тела желудка», изменений структуры слизистой оболочки тела желудка обнаружено не было. Биоптаты, которые были маркированы как взятые из тела, малой или большой кривизны, содержали пилорические железы с наличием в их составе париетальных клеток, что соответствовало так называемой переходной слизистой оболочке, располагающейся между телом и антральным отделом желудка (рис. 4).

Результаты морфологического исследования представлены в таблице.

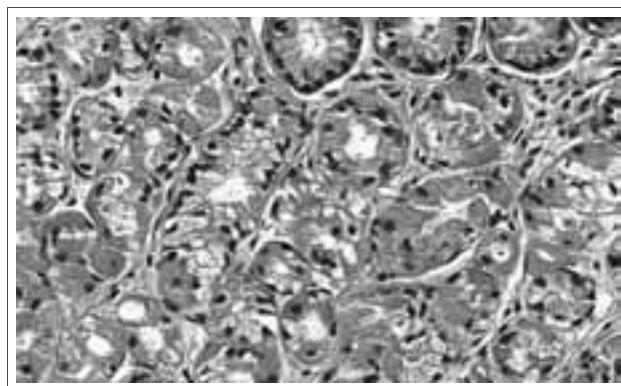


Рис. 3. «Псевдогипертрофия» париетальных клеток. Увеличение в размерах париетальных клеток с расширением их апикальной части. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

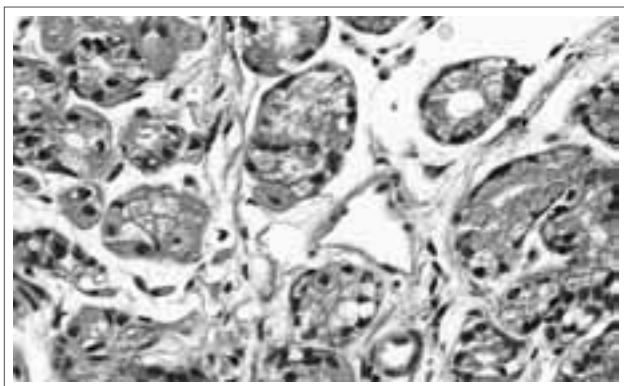


Рис. 4. Биоптат, взятый из малой кривизны. Слизистая оболочка содержит слизистые железы с наличием в составе желез париетальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

пертрофия» [12]. Эти увеличенные в размерах париетальные клетки с наличием апокриновых изменений апикальных отделов, а также расширение просвета главных желез были выявлены у большинства больных, причем в 3 случаях они оказались единственными изменениями, найденными в биоптатах. Подобные изменения можно наблюдать у пациентов, длительно применяющих ингибиторы протонной помпы [13]. Эта псевдогипертрофия может свидетельствовать о повышенном стимулирующем влиянии гастрина, которое характерно для больных с АИГ [5].

Сущность атрофии слизистой желудка заключается в потере желез. Атрофия поэтому является термином сугубо морфологическим и не является нозологической единицей. При повреждении сли-

Морфологические изменения слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка у больных АИГ

Тело/дно	Число больных	Анtrum	Число больных
Поверхностный гастрит	3	Метапластический атрофический гастрит	4
Очаговый гастрит с формированием лимфоидных фолликулов	3	Неметапластический атрофический гастрит	3
Отсутствие воспалительных и структурных изменений в биоптатах	4	Поверхностный гастрит	4
Биоптаты, имеющие строение переходной слизистой	5	Поверхностный активный гастрит	4

Обсуждение результатов исследования

Классическим морфологическим проявлением АИГ является хронический атрофический гастрит тела желудка со слабой или умеренной кишечной метаплазией. Такая морфологическая картина типична для развернутой стадии заболевания и обнаруживается у большинства больных с пернициозной анемией. Пациенты без признаков пернициозной анемии, но с наличием антител к париетальным клеткам могут иметь широкий спектр морфологических изменений, включающий воспалительные процессы от минимальных до тяжелых с повреждением и атрофией желез тела желудка [5, 12, 13].

В нашей работе, несмотря на различные клинические характеристики больных, при морфологическом исследовании были обнаружены лишь начальные изменения, что не противоречит мировому опыту [13]. Начальная фаза характеризуется поверхностной и мультифокальной лимфоплазматической инфильтрацией с примесью эозинофилов и тучных клеток, с поражением всех отделов слизистой на всю ее толщину. Кроме того, может наблюдаться образование очаговых лимфоидных скоплений как признак иммунных нарушений, а также обнаруживаться характерные изменения со стороны париетальных клеток — «псевдогипертрофия» [12].

Эти увеличенные в размерах париетальные клетки с наличием апокриновых изменений апикальных отделов, а также расширение просвета главных желез были выявлены у большинства больных, причем в 3 случаях они оказались единственными изменениями, найденными в биоптатах. Подобные изменения можно наблюдать у пациентов, длительно применяющих ингибиторы протонной помпы [13]. Эта псевдогипертрофия может свидетельствовать о повышенном стимулирующем влиянии гастрина, которое характерно для больных с АИГ [5].

Сущность атрофии слизистой желудка заключается в потере желез. Атрофия поэтому является термином сугубо морфологическим и не является нозологической единицей. При повреждении слизистой вне зависимости от этиологии в дальнейшем может происходить полное восстановление или неполная регенерация с убылью желез и появлением других тканевых элементов. В частности, возможно образование в собственной пластинке избыточного количества фибробластов и внеклеточного матрикса (склероз), а также возникновение изменений в структуре желез с появлением псевдопилорических и кишечных желез (метаплазия). Диагностировать атрофию при наличии распространенной кишечной метаплазии не представляет больших сложностей.

Обнаружение слизистой оболочки антрального типа в биоптатах из области большой и малой кривизны не позволяет с уверенностью сделать заключение о наличии метапластических изменений. В нашем исследовании такая ситуация возникла у 4 больных. Можно также предположить, что эта так называемая переходная зона у больных с АИГ может расширяться и захватывать вышележащие отделы слизистой тела желудка. По данным одного из исследований, у 64% пациентов с АИГ наблюдается антрализация области угла желудка [8].

К классическим проявлениям АИГ относят интактность антрального отдела желудка [13]. У всех обследованных нами пациентов антральный отдел был поражен, а в 3 случаях изменения

носили атрофический характер с очагами кишечной метаплазии. Важно подчеркнуть, что четкие критерии, разграничивающие гастрит с очаговой атрофией и аутоиммунный атрофический гастрит, не определены. Поэтому провести дифференциальную диагностику между АИГ и мультифокальным атрофическим гастритом при морфологическом исследовании бывает крайне сложно.

Результаты морфологического исследования на наличие *H. pylori* были отрицательными; по данным других методов эта инфекция выявлена у 4 пациентов. Характер обнаруженных изменений не позволяет полностью исключить участие *H. pylori* в поражении антрального отдела желудка, развившемся задолго до настоящего исследования.

В патологоанатомической практике редко можно встретить по правилам взятый материал, который представлен 2 биоптатами из тела желудка, биоптатом из области угла желудка, 2 биоптатами из области малой и большой кривизны и 2 биоптатами из антрального отдела. Достаточно часто ограничиваются двумя либо тремя биоптатами из разных отделов, что приводит к затруднениям в оценке полученного материала. Следует признать, что биоптаты, взятые из области большой и малой кривизны, не всегда можно с уверенностью рассматривать как биоптаты слизистой оболочки, относящейся по своим гистологическим характеристикам к слизистой оболочке тела желудка с содержанием классических трубчатых желез с тремя типами клеток. Часто биоптаты содержат слизистые железы с наличием в их клеточном составе обкладочных клеток, т. е. гистологически представляют слизистую переходной зоны между телом и антральным отделом. Для более точного определения зон взятия биоптатов возможно при морфологическом исследовании применение иммуногистохимических методик [13].

Заключение

В нашем исследовании у пациентов с АИГ метапластических атрофических изменений в теле

желудка обнаружено не было, а не метапластическая атрофия носила исключительно очаговый характер. Изменения париетальных клеток в виде апокриновых изменений апикальных отделов, псевдогипертрофии, а также расширение просвета главных желез могут быть наиболее ранними и единственными обнаруживаемыми в биоптатах изменениями, свидетельствующими о повышенном стимулирующем влиянии гастрина, что характерно для больных с АИГ.

Поражение антрального отдела диагностировано у всех пациентов, в 4 случаях оно было связано с обнаружением инфекции *H. pylori* в момент исследования.

Таким образом, выявленные нами изменения указывали на начальные изменения в слизистой оболочке желудка и диагноз АИГ основывался преимущественно на наличии в сыворотке крови повышенного уровня антител к париетальным клеткам желудка.

В настоящей работе мы столкнулись с некоторыми трудностями, которые касаются забора материала при эндоскопическом исследовании. Изменения в виде обнаружения слизистых желез с париетальными клетками могут свидетельствовать как о взятии биоптата в переходной зоне между телом и антральным отделом желудка, так и о пилорической метаплазии слизистой оболочки тела желудка. Помочь разрешить ситуацию, на наш взгляд, может применение современных эндоскопических увеличительных технологий, которые позволят выполнять биопсию из наиболее измененных участков слизистой, а также точная маркировка биоптатов по местам их взятия с дополнительной цифровой документацией эндоскопических изменений и повторного уточнения в сложных случаях. Крайне важным представляется использование иммуногистохимического метода исследования биоптатов с целью оценки состояния эндокринных клеток желудка, чтобы на основании их характеристик делать соответствующие заключения и обосновывать прогноз.

Список литературы

1. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. об-ва патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5–8.
1. Aruin L. I., Kononov A. V., Mozgovoy S. I. Pressing issues of pathological anatomy: Data of the III congress of Russian Society of Pathologists. — Samara, 2009. — Vol. 1. — P. 5–8.
2. Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т. и др. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрина-17 и пепсиногена I в сыворотке // Клини. перспективы гастроэнтерол.— 2003.— № 4.
2. Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T. et al. Non-endoscopic diagnostics of atrophic gastritis according to blood test: correlation between results of histological study of the stomach and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol.— 2003. — N 4. — P. 26–32.
3. Рациональная терапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. — М.: Литтерра, 2003.
3. Rational therapy of diseases of digestive organs / Ed.: V. T. Ivashkin, T. L. Lapina. — M.: Litterra, 2003.
4. Сиппонен П., Форсблом Э., Суванейми О., Харкконен М. Иммуноферментный анализ на пепсиноген-1, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита // Рос.

- журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2002. — Т. 12, № 3. — С. 46–51.
4. *Sipponen P., Forsblyum E., Suovanejmi O., Harkonen M.* Enzyme-linked immunoassay of pepsinogen-1, gastrin-17 and antibodies to *Helicobacter pylori* in non-invasive diagnostics of atrophic gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.— 2002. — Vol. 12, N 3. — С. 46–51.
 5. *Eidt S., Oberhuber G., Schneider A., Stolte M.* The histopathological spectrum of type A gastritis // Pathol. Res. Pract.— 1996. — Vol. 192, N 2. — P. 101–106.
 6. *Iijima K., Abe Y., Kikuchi R.* et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach // World J. Gastroenterol.— 2009. — Vol. 15, N 7. — P. 853–859.
 7. *Kokkola A., Haapiainen R., Laxen F.* et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study // J. Clin. Pathol.— 1996. — Vol. 49. — P. 979–984.
 8. *Rubio C.A., Jaramillo E., Suzuki G.* et al. Antralization of the gastric mucosa of the incisura angularis and its gastrin expression // Int. J. Clin. Exp. Pathol.— 2009. — Vol. 2. — P. 65–70.
 9. *Rugge M., Correa P., Di Mario F.* et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis.— 2008. — Vol. 40, N 8. — P. 650–658.
 10. *Sipponen P., Helske T., Jarvinen P.* et al. Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985, and 1992 // Gut.— 1994. — Vol. 35. — P. 1167–1171.
 11. *Sjoblom S.M., Sipponen P., Jarvinen H.* Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients // Gut.— 1993. — Vol. 34. — P. 28–32.
 12. *Stolte M., Baumann K., Bethke B.* et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands // Z. Gastroenterol.— 1992. — Vol. 30, N 10. — P. 729–735.
 13. *Torbenson M., Abraham S.C., Boitnott J.* et al. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands // Mod. Pathol.— 2002. — Vol. 15, N 2. — P. 102–109.

Влияние биофидбэк-терапии на клиническую симптоматику, качество жизни и сенсомоторную функцию аноректальной области у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с рефрактерным запором

О.В. Крапивная

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», г. Хабаровск, Россия

Effect of biofeedback – therapy on clinical semiology, quality of life and sensorimotor function of anorectal area at irritable bowel syndrome with refractory constipation

O.V. Krapivnaya

Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways», Khabarovsk, Russia

Цель исследования. Оценить влияние биофидбэк-терапии (BFT) на клинические симптомы, качество жизни, сенсомоторную функцию аноректальной области у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с рефрактерным запором (СРК-З).

Материал и методы. Обследовано 38 пациентов с СРК-З (согласно III Римским критериям). Всем больным проведено 6,1±0,9 сеанса BFT с оценкой симптомов СРК, качества жизни (по опроснику SF-36), показателей аноректальной манометрии до и после окончания курса BFT.

Результаты. По данным аноректальной манометрии у 28,9% пациентов диагностирована диссинергическая дефекация (ДД) 1-го типа, у 71,1% – дисфункция наружного анального сфинктера. BFT была эффективна у 24 (63%) больных: у 17 (62,9%) с СРК-З и у 7 (63,6%) с СРК-З и ДД 1-го типа. Частота стула увеличилась с 1,1±0,1 до 4,9±0,3 раза в неделю ($p<0,001$), уменьшились другие симптомы СРК ($p<0,01$). Достоверным прогностическим фактором эффективности BFT явился дефекационный индекс (ОШ 6,5; 95% ДИ 1,09–39,3).

Aim of investigation. To estimate effect of biofeedback-therapy (BFT) on clinical symptoms, quality of life, sensorimotor function of anorectal area at irritable bowel syndrome (IBS) with refractory constipation (IBS-C).

Material and methods. Overall 38 patients with IBS-C (according to Rome III criteria) were investigated. All patient underwent BFT (mean No of sessions 6,1±0,9) with rating of IBS symptoms, quality of life (by SF-36 questionnaire), parameters of anorectal manometry before the termination of BFT course.

Results. According to anorectal manometry data 1-st type defecation dyssynergy (DD) was diagnosed in 28,9% of patients, dysfunction of an external anal sphincter – in 71,1%. BFT was effective in 24 (63%) patients: in 17 (62,9%) with IBS-C and in 7 (63,6%) with IBS-C and 1-st type DD. Frequency of defecations has increased from 1,1±0,1 to 4,9±0,3 per week ($p<0,001$), other IBS symptoms ($p<0,01$) have decreased. Defecation index (OR 6,5; 95% – CI 1,09–39,3) was significant prognostic factor for BFT efficacy.

Крапивная Оксана Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД». Контактная информация: ovkrapivnaya@gmail.com; 680022, Хабаровск, ул. Воронежская, 49

Krapivnaya Oksana V. – MD, head of gastroenterology department, Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways». Contact information: ovkrapivnaya@gmail.com; 680022, Khabarovsk, Voronezhskaya street, 49

Выводы. У 63% больных с СРК-3 эффективна BFT. Высокий дефекационный индекс ($>1,2$) является достоверным прогностическим фактором эффективности BFT.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, биофидбэк-терапия, аноректальная манометрия.

Conclusions. In 63% of patients with IBS-C BFT was effective. The high defecation index ($> 1,2$) is significant prognostic factor for BFT efficacy.

Key words: irritable bowel syndrome, biofeedback-therapy, anorectal manometry.

Лечение больных с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-3) обычно начинают с рекомендаций по изменению образа жизни и питания. Следующим шагом является назначение слабительных препаратов. По данным E. Lahner и соавт., 46,4% пациентов с СРК-3 не удовлетворены назначенным лечением преимущественно из-за отсутствия ощутимого эффекта [1]. Одной из причин неэффективности медикаментозной терапии у части больных может быть сопутствующая диссинергия тазового дна [3]. Методом лечения пациентов с диссинергической дефекацией считается биофидбэк-терапия (BFT) [6]. Эффективность последней у больных с СРК с рефрактерным к медикаментозному лечению запором недостаточно изучена.

Целью исследования было оценить влияние биофидбэк-терапии на клиническую симптоматику, качество жизни и сенсомоторную функцию аноректальной области у больных с СРК с рефрактерным к медикаментозному лечению запором.

Материал и методы исследования

Обследовано 38 пациентов с синдромом раздраженного кишечника с рефрактерным к медикаментозной терапии запором (30 женщин, 8 мужчин, средний возраст $38,0 \pm 2,0$ года). Диагноз СРК-3 устанавливали согласно III Римским критериям. Пациенты с замедленным кишечным транзитом были исключены из исследования.

Симптоматику СРК-3 оценивали по количеству дней с клиническими симптомами в неделю. Пациенты вели дневники, в которых ежедневно отмечали наличие/отсутствие стула, метеоризма, болей в нижних отделах живота, чувства неполного опорожнения кишечника и длительных натуживаний во время дефекации.

Качество жизни определяли с помощью опросника SF-36. Подсчитывали итоговый индекс физического и психического здоровья. Оценку качества жизни провели у 38 пациентов и 10 здоровых добровольцев (7 женщин, 3 мужчин, средний возраст $39,3 \pm 1,8$ года).

Сенсомоторную функцию прямой кишки и анального канала изучили у 38 пациентов и 23 здоровых добровольцев (22 женщины, средний возраст $37,5 \pm 2,2$ года) методом стационарной аноректальной манометрии на аппаратном комплексе

PC Polygraf (Synectics Medical). Использовали пятиканальный водно-перфузионный катетер с четырьмя последовательно расположенными каналами давления и ректальным баллоном из латексной резины на конце катетера.

Всем пациентам провели $6,1 \pm 0,9$ сеанса BFT: 1 сеанс в неделю длительностью 40–50 мин каждый. Терапию биологической обратной связи выполняли с помощью портативного аппаратного устройства BF-107 (Vitacon, Норвегия). Использовали электромиографический зонд, который вводили в анальный канал. BFT считали эффективной при увеличении частоты стула более 3 раз в неделю.

Клиническую симптоматику СРК, качество жизни и показатели сенсомоторной функции аноректальной области изучили до и через неделю после окончания всех сеансов BFT. Спустя $9,0 \pm 0,8$ мес после завершения BFT повторно оценивали клинические симптомы заболевания.

Качественные и количественные переменные проанализированы с помощью двустороннего варианта точного критерия Фишера и критерия Стьюдента соответственно. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$).

Результаты исследования

По данным аноректальной манометрии, у 11 (28,9%) пациентов с СРК-3 отмечался парадоксальный рост давления в области наружного анального сфинктера (НАС) во время натуживания: амплитуда давления составила $91,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. У здоровых добровольцев давление в области НАС при натуживании снижалось до $8,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$. Средняя величина давления в прямой кишке во время натуживания у пациентов с нарушенной функцией НАС не отличалась от данного показателя у здоровых добровольцев ($96,8 \pm 16,1$ и $99,6 \pm 11,9$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,902$). Согласно классификации S. S. Rao, парадоксальный рост давления в области НАС в сочетании с адекватной силой проталкивания во время натуживания характерен для 1-го типа диссинергической дефекации (ДД) [6].

Таблица 1

Исходные клинические характеристики и данные аноректальной манометрии у пациентов с СРК-З и сочетанием СРК-З и ДД 1-го типа, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатели	Пациенты		p
	с СРК-З (n=27)	с сочетанием СРК-З и ДД 1-го типа (n=11)	
Возраст, лет	36,9±2,4	40,8±3,9	0,393
Пол (женщины:мужчины), %	81,5:18,5	73:27	0,667
Продолжительность симптомов, лет	11,8±2,2	12,6±2,0	0,830
Симптомы СРК-З:			
частота стула, раз/нед	1,1±0,1	1,0±0,3	0,686
длительные натуживания, n (%)	25 (93)	10 (91)	1,000
чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации, n (%)	24 (89)	10 (91)	1,000
вздутие живота, n (%)	21 (78)	9 (82)	1,000
боли в нижних отделах живота, n (%)	27 (100)	11 (100)	—
Данные аноректальной манометрии:			
парадоксальный рост давления при натуживании, n (%)	0 (0)	11 (100)	0,000
базальное давление наружного анального сфинктера, мм рт. ст.	54,4±2,6	69,3±4,4	0,005
базальное давление внутреннего анального сфинктера, мм рт. ст.	71,0±6,8	51,2±6,9	0,096
давление в анальном канале при волевом сжатии, мм рт. ст.	102,1±7,4	117,6±12,9	0,282
податливость прямой кишки к растяжению, мл/мм рт. ст.	4,8±1,5	6,1±1,1	0,601
Пороги ректальной чувствительности, мл:			
порог первого ощущения растяжения	34,7±2,9	41,0±5,2	0,269
позыв на дефекацию	75,7±6,8	86,1±10,2	0,411
максимально переносимый объем	195,5±13,0	208,5±17,5	0,580

У остальных 27 (71,1%) пациентов с СРК-З выявлены гипертонус НАС и его недостаточное расслабление при натуживании. Базальное давление в области НАС у больных составило 54,4±2,6 мм рт. ст., у здоровых добровольцев — 37,2±1,6 мм рт. ст., $p < 0,001$. Остаточное давление в области НАС во время натуживания у пациентов было повышенным (25,0±2,6 мм рт. ст.) и в 3 раза превышало данный показатель у здоровых добровольцев (8,3±1,5 мм рт. ст., $p < 0,001$). Релаксация НАС при натуживании у пациентов составила 54,0±2,4%, у здоровых добровольцев — 77,6±0,9%, $p < 0,001$. Средний уровень давления в прямой кишке во время попыток дефекации не отличался от такового у здоровых добровольцев (90,4±4,6 и 99,6±11,9 мм рт. ст. соответственно, $p = 0,449$).

Исходные клинические характеристики и данные аноректальной манометрии у больных с СРК-З и сочетанием СРК-З и ДД 1-го типа приведены в табл. 1. Не отмечено статистически значимых различий между группами пациентов по возрасту, длительности заболевания, частоте стула и распространенности симптомов СРК. Уровень базаль-

ного давления в области внутреннего анального сфинктера, средние показатели давления в анальном канале при волевом сжатии, податливость прямой кишки к растяжению, ректальные сенсорные пороги существенно не отличались между группами ($p > 0,05$). Базальное давление в области НАС у больных с сочетанием СРК-З и ДД 1-го типа было достоверно выше, чем у пациентов с изолированным СРК-З ($p < 0,01$).

Всем пациентам провели 6,1±0,9 сеанса биофидбэк-терапии. После завершения BFT и при длительном наблюдении (9,0±0,8 мес) положительная клиническая динамика отмечалась у 17 (62,9%) из 27 больных с СРК-З и у 7 (63,6%) из 11 пациентов с сочетанной функциональной патологией (СРК-З + ДД 1-го типа). Различий в эффективности биофидбэк-терапии между двумя группами не найдено ($p = 1,000$, точный критерий Фишера).

У пациентов с улучшением после BFT частота стула увеличилась с 1,1±0,1 раз/нед до 4,9±0,3 раз/нед, $p < 0,001$. У 14 (60,9%) из 23 больных уменьшилось количество дефекаций с длительными натуживаниями — 3,9±0,1 дефекации в 4 неде-

Таблица 2

Показатели сенсомоторной функции аноректальной области до и через неделю после курса BFT у больных с положительной клинической динамикой симптоматики СРК ($n=24$), $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа больных	Базальное давление наружного анального сфинктера, мм рт. ст.		Давление при натуживании в области НАС, мм рт. ст.	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
С сочетанием СРК-3 и ДД 1-го типа ($n=7$)	69,3 $\pm$ 4,4	38,3 $\pm$ 3,3*	91,5 $\pm$ 8,5	12,6 $\pm$ 1,8*
С СРК-3 ($n=17$)	54,4 $\pm$ 2,6	32,4 $\pm$ 1,6*	25,0 $\pm$ 2,6	9,6 $\pm$ 1,3*

* $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения.

ли (деф/4 нед) до BFT; 1,2 $\pm$ 0,2 деф/4 нед после BFT, $p < 0,01$. Метеоризм стал реже беспокоить 16 (76,2%) из 21 пациента — 5,8 $\pm$ 0,4 эпизода в неделю (эп/нед) до BFT; 1,4 $\pm$ 0,1 эп/нед после BFT, $p < 0,001$. У 16 (69,6%) из 23 больных уменьшилось количество дефекаций с ощущением неполного опорожнения кишечника после стула (3,9 $\pm$ 0,1 деф/4 нед до BFT; 1,1 $\pm$ 0,1 деф/4 нед после BFT, $p < 0,01$). Частота болевого синдрома в нижних отделах живота у 19 (79,2%) из 24 пациентов снизилась с 4,7 $\pm$ 0,6 эп/нед до 0,5 $\pm$ 0,1 эп/нед, $p < 0,001$.

Через неделю после окончания курса BFT по данным аноректальной манометрии у больных с положительной клинической динамикой достоверно улучшилось состояние сенсомоторной функции аноректальной области (табл. 2).

У пациентов с положительной клинической и манометрической динамикой отмечалось статистически значимое повышение итогового индекса физического здоровья SF-36-профиля, показатели психического здоровья достоверно не изменились (см. рисунок).

Для определения факторов, влияющих на результаты лечения, пациенты были разделены

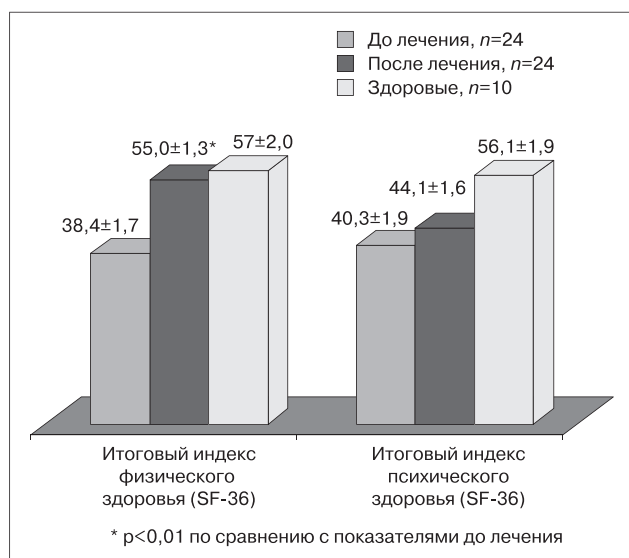
на две группы в зависимости от клинического статуса через 9,0 $\pm$ 0,8 мес после окончания BFT: пациенты с улучшением и пациенты без эффекта. Никаких существенных различий между группами в возрасте больных, исходной частоте стула не выявлено. Улучшение после окончания BFT чаще отмечалось у пациентов с коротким анамнезом заболевания, хотя различия не достигали статистической значимости.

Длительность симптомов СРК-3 у больных с улучшением составила 9,4 $\pm$ 1,8 года, у больных без эффекта — 18,2 $\pm$ 6,3 года, $p = 0,107$. Статистически значимых различий в частоте диагностики ДД 1-го типа между двумя группами не найдено ($p = 1,231$, точный критерий Фишера). Уровень базального давления в области НАС и внутреннего анального сфинктера, средние показатели давления в анальном канале при волевом сжатии, ректальные сенсорные пороги также существенно не отличались ($p > 0,05$).

Дефекационный индекс, который рассчитывали как отношение давления в прямой кишке во время натуживания к остаточному давлению в области НАС, в группе больных с улучшением был в 3 раза выше, чем у пациентов с отсутствием эффекта (3,3 $\pm$ 0,3 и 1,0 $\pm$ 0,1 соответственно, $p < 0,001$). Высокий дефекационный индекс ($> 1,2$) повышал вероятность положительного ответа на биофидбэк-терапию (ОШ 6,5; 95% ДИ 1,09–39,3).

Обсуждение результатов исследования

Применение биофидбэк-терапии позволило добиться стойкого эффекта у 62,9% пациентов с изолированным СРК-3 и у 63,6% больных с сочетанием СРК-3 и ДД 1-го типа. После успешной BFT наблюдалось не только увеличение частоты стула, но и уменьшение других симптомов СРК — метеоризма, болей в нижних отделах живота, чувства неполного опорожнения кишечника и длительных натуживаний во время дефекации. Наши данные согласуются с результатами исследования Т. Patcharatrakul и соавт., которые сообщили о купировании запора, уменьшении болей в животе и метеоризма после BFT у 16 из 29 пациентов с диссинергической дефекацией и сопутствующим



Показатели качества жизни у здоровых добровольцев ($n=10$), у пациентов до лечения и после успешного курса BFT ($n=24$), $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

СРК [4]. Эффективность биофидбэк-терапии объясняется нормализацией сенсомоторной функции аноректальной области, восстановлением висцеросоматических рефлексов, нормализацией времени кишечного транзита [4, 7].

Перед началом BFT всем пациентам с СРК-3 проведена аноректальная манометрия. Сенсомоторная функция аноректальной области у них существенно отличалась от таковой у здоровых добровольцев. У 28,9% больных была диагностирована диссинергическая дефекация 1-го типа. У остальных 71,1% пациентов выявлена дисфункция наружного анального сфинктера, которая не соответствовала диагностическим критериям диссинергической дефекации [6]. Дисфункция НАС могла быть причиной рефрактерных запоров у больных с СРК. Биофидбэк-терапия, согласно полученным данным, у 62,9% пациентов приводила к восстановлению функции НАС, что способствовало уменьшению клинических проявлений СРК-3 и повышению качества жизни.

Согласно III Римским критериям, диагноз функциональных расстройств дефекации устанавливается после исключения СРК [2]. Применяя такую тактику, можно пропустить у части больных с СРК сопутствующую функциональную патологию аноректальной области, выявление и лечение которой приводит к уменьшению симптоматики СРК, нормализации стула. Рефрактерный запор у пациентов с СРК необходимо рассматривать как показание для проведения аноректальной манометрии с целью выявления диссинергической дефекации [5].

В нашем исследовании были определены факторы, влияющие на результат лечения. Достоверным прогностическим фактором эффективности биофидбэк-терапии явился дефекационный индекс. Дефекационный индекс напрямую зависел от давления в прямой кишке во время натуживания. В исследовании L. Shim и соавт. [7] было показано, что высокое ректальное давление является одним из 4 основных факторов, предсказывающих положительный результат BFT. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования T. Patcharatrakul и соавт., которые отметили, что купирование симптомов после BFT чаще наблюдалось у пациентов с повышенным индексом дефекации [4].

Выводы

У 100% пациентов с СРК с рефрактерным запором по данным аноректальной манометрии диагностируется дисфункция наружного анального сфинктера, которая в 29,8% случаев соответствует критериям диссинергической дефекации 1-го типа.

Применение биофидбэк-терапии приводит к повышению частоты стула и уменьшению клинической симптоматики СРК у 62,9% пациентов с СРК-3 и у 63,6% больных с сочетанием СРК-3 и диссинергической дефекации.

Достоверным прогностическим фактором эффективности биофидбэк-терапии у больных с СРК с рефрактерным запором является высокий дефекационный индекс ($>1,2$).

Список литературы

1. Lahner E., Bellentani S., Bastiani R.D. et al. A survey of pharmacological and nonpharmacological treatment of functional gastrointestinal disorders // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1, N 5. — P. 385–393.
2. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1480–1491.
3. Mulak A., Paradowski L. Anorectal function and dyssynergic defecation in different subgroups of patients with irritable bowel syndrome // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2010. — Vol. 25, N 8. — P. 1011–1016.
4. Patcharatrakul T., Gonlachanvit S. Outcome of biofeedback therapy in dyssynergic defecation patients with and without irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45, N 7. — P. 593–598.
5. Prott G., Shim L., Hansen R., Kellow J. Relationships between pelvic floor symptoms and function in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22, N 7. — P. 764–769.
6. Rao S.S. Dyssynergic defecation and Biofeedback therapy // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 37, N 3. — P. 569–586.
7. Shim L., Jones M., Prott G. et al. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33, N 11. — P. 1245–1251.

Лекарственные поражения печени*

(Часть 2-я)

С.Ф. Галимова

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

Drug-induced liver injuries (Part 2)

S.F. Galimova

*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 Health and Social Development of Russia*

Цель обзора. Осветить современные представления о ведении и мерах профилактики у пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП).

Основные положения. ЛПП имеют широкий спектр клинических проявлений, от бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности. Задача клинициста – своевременно отменить «причинный» препарат и по показаниям назначить специфическую и/или симптоматическую терапию. Меры профилактики включают глобальный контроль за проведением клинических и постмаркетинговых исследований. В основе профилактических мероприятий относительно конкретного пациента лежит соблюдение режима приема препарата, анализ факторов риска, полипрагмазии, лекарственных взаимодействий, проведение надлежащего обследования пациента при назначении средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, профилактика, ведение пациента, рекомендации.

The aim of review. To demonstrate modern concept on management and prevention in patients with drug-induced liver injury (DILI).

Key points. DILI have a wide spectrum of clinical symptoms, from asymptomatic elevation of serum transaminase activity to fulminant liver failure. The task of clinician – to withdraw a «causative» drug and under indications to prescribe specific and/or symptomatic treatment in due time. Preventive measures include global control of clinical and postmarketing investigations. Observation of mode of intake of the drug, analysis of risk factors, polypragmasy, drug interactions, carrying out of appropriate investigation at prescription of potentially hepatotoxic drugs lays at the basis of prevention concerning the specific patient.

Key words: drug-induced liver injury, prevention, management of the patient, guidelines.

Галимова Саида Фаритовна – кандидат медицинских наук, врач клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1

Galimova Saida F. – MD, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow State Medical University». Contact information: 119991, Moscow, str. Pogodinskaya, 1, bld 1

* Часть 1-я статьи см. в № 3 за 2012 г.

В разделе о ведении пациентов с *лекарственными поражениями печени* (ЛПП) можно выделить несколько ключевых моментов: отмена «причинного» препарата либо продолжение его приема, специфическая терапия, симптоматическое лечение и профилактика лекарственных поражений печени.

Отменить или продолжить прием «причинного» препарата?

Как известно, лекарственные поражения печени имеют широкий спектр клинических проявлений, которые могут варьировать от бессимптомного незначительного изменения биохимических тестов крови до тяжелого гепатита с желтухой вплоть до фульминантной печеночной недостаточности.

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена «причинного» препарата приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель [1, 3, 14]. Разрешение в еще более поздние сроки либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречаются редко [21]. При холестатическом варианте улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены «причинного» препарата [21]. Другой вариант течения ЛПП — бессимптомное повышение активности трансаминаз без тенденции к прогрессированию на фоне продолжающегося приема «причинного» препарата — принято обозначать терминами адаптация или толерантность [14, 21, 32].

Учитывая разные варианты течения ЛПП, в каждом конкретном случае приходится решать вопрос об отмене или продолжении приема «причинного» препарата индивидуально. Очевидно, что при тяжелом быстро прогрессирующем течении заболевания такой вопрос не стоит. В остальных случаях единая точка зрения на тактику ведения пациентов отсутствует.

В настоящее время не разработаны международные рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени, поэтому авторы многочисленных руководств по гепатологии предлагают собственные алгоритмы. Большинство ведущих гепатологов единодушно полагает, что незначительное или умеренное повышение активности трансаминаз не требует отмены «причинного» препарата. N. Kaplowitz, T. Kazuto, H. J. Zimmerman и соавт. считают, что активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) менее 5 относительно верхней границы *нормы* (N) в отсутствие клинических проявлений дает основание продолжить прием «причинного» препарата с последующим тщательным наблюдением за пациентом, в то время как при активности АлАТ выше 8N показана незамедлительная его отмена [13, 14, 34]. По мнению S. Chituri и соавт., поводом для отмены «причинного» препарата служит любое

повышение активности АлАТ в сочетании с изменением одного из функциональных печеночных тестов: билирубина, альбумина или *протромбинового времени* — *международного нормализованного отношения* (ПВ-МНО) [8].

При появлении у пациента с лекарственным поражением печени желтухи необходимо всегда помнить о существовании правила Хайя (1968 г.), названного в честь Хаймана Циммермана [34]. Ученый первым заметил, что желтуха, возникающая в любой момент от начала приема нового лекарственного препарата у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП (повышение активности *аспартатаминотрансферазы* — АсАТ или АлАТ более 3N или щелочной фосфатазы более 1,5N) в комбинации с повышением уровня билирубина (более 3N) служит неблагоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о тяжелом поражении печени и потенциально высокой летальности. До начала эры трансплантации последняя достигала в США 10–50% [21]. По этой причине пациенты с гепатоцеллюлярным типом ЛПП и желтухой нуждаются в наблюдении в специализированном гепатологическом отделении. Правило Хайя нашло подтверждение в дальнейшем в клинических исследованиях и по настоящее время широко применяется в клинической практике [5, 6]. Американская FDA (Food and Drug Administration) рекомендует применять правило Хайя в качестве биомаркера для выявления препаратов, обладающих гепатотоксическим действием при проведении клинических исследований (FDA, 2007). В случае соответствия этому правилу прием «причинного» препарата следует прекратить.

В проекте рекомендаций FDA по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени (<http://www.fda.gov/cder/guidance/7507dft.htm>) предлагаются следующие критерии для отмены «причинного» препарата: гепатоцеллюлярный тип ЛПП — при повышении активности АлАТ >8N в любой момент от начала приема «причинного» препарата или активности АлАТ >5N на протяжении более 2 нед, или активности АлАТ >3N в сочетании с подъемом уровня билирубина >2N или ПВ-МНО >1,5N. Для холестатического типа ЛПП — при возникновении желтухи, увеличении содержания сывороточного билирубина >3N или удлинении ПВ-МНО >1,5N [22].

Специфическая терапия

Единственным средством, обладающим доказанной эффективностью в лечении ЛПП, признан N-ацетилцистеин у пациентов с поражением печени вследствие передозировки парацетамола [8, 26]. *Ацетилцистеин* (АЦЦ) — производное аминокислоты цистеина, больше известный как муколитическое средство, широко применяется в токсикологии при острых отравлениях различ-

ными химическими веществами (ртуть, мышьяк, кадмий, фенолы и др.). Препарат оказывает антиоксидантное действие за счет свободной сульфгидрильной группы, способной непосредственно взаимодействовать с токсинами и нейтрализовывать их. Не менее важные эффекты АЦЦ включают способность восполнять запасы глутатиона посредством активации его синтеза и обезвреживать химические субстраты.

При отравлении парацетамолом N-ацетилцистеин может назначаться перорально или парентерально. Однако предпочтителен пероральный путь введения в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 140 мг/кг в течение первых 4 ч, затем в дозе 70 мг/кг каждые 4 ч. Общая рекомендуемая длительность введения 72 ч. Показаниями для внутривенных инъекций рассматриваются фульминантная печеночная недостаточность, неукротимая рвота, риск аспирации либо иные причины, по которым невозможен прием препарата *per os*. Рекомендуемый режим парентерального введения в первые сутки после отравления: 150 мг/кг (на 200 мл 5% раствора глюкозы) в течение первого часа, 50 мг/кг (на 500 мл 5% раствора глюкозы) в последующие 4 ч, затем 100 мг/кг (на 1000 мл 5% раствора глюкозы) на протяжении следующих 16 ч. Общая продолжительность внутривенного введения 20–21 ч [4, 27]. Наиболее высокие показатели эффективности N-ацетилцистеина отмечаются при введении препарата в первые 8 ч после отравления.

В рандомизированном клиническом исследовании внутривенное введение N-ацетилцистеина в дозе 6,25 мг/кг/ч приводило к падению смертности, снижало частоту развития отека мозга и необходимость в вазопрессорах у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью при назначении препарата спустя 24 ч после отравления парацетамолом [11, 15].

Значимой представляется информация из отдельных сообщений об эффективности N-ацетилцистеина при тяжелом лекарственном поражении печени, вызванном приемом вальпроевой кислоты и сульфасалазина [30]. Однако полученные обнадеживающие результаты нуждаются в подтверждении в клинических исследованиях.

Некоторые авторы к специфической терапии причисляют L-карнитин, обладающий эффективностью в лечении тяжелых лекарственных поражений печени, вызванных вальпроевой кислотой [7]. Карнитин представляет собой производное аминокислот метионина и лизина и служит кофактором бета-окисления жирных кислот, обеспечивает транспорт свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, а также их расщепление с образованием ацетил-КоА. Известно и то, что L-карнитин оказывает стимулирующее действие на обменные процессы, энергетический обмен, нормализует липидный и углеводный обмен, слу-

жит ингибитором TNF- α . Препарат широко применяется в клинической практике при ряде заболеваний — сердечно-сосудистой патологии, сосудистых заболеваниях головного мозга, деменции и многих других [29].

Вальпроевая кислота обладает способностью подавлять синтез посредством уменьшения концентрации альфа-кетоглутарата и вызывать дефицит карнитина в организме. Установлено, что прием карнитина активирует бета-окисление вальпроевой кислоты, тем самым ограничивая цитозольное омега-окисление жирных кислот и образование токсичных метаболитов, участвующих в реакциях гепатотоксичности и накоплении аммиака. Важную роль в развитии гепатотоксических реакций при приеме вальпроевой кислоты может играть исходный дефицит карнитина. Разные авторы рекомендуют вводить препарат в кратчайшие сроки после отравления в следующем режиме: 100 мг/кг внутривенно однократно, затем 50 мг/кг внутривенно каждые 4 ч до улучшения состояния [16, 17].

По результатам ретроспективного исследования, включавшего 92 пациента с фульминантной печеночной недостаточностью, развившейся вследствие приема вальпроевой кислоты, назначение L-карнитина приводило к увеличению выживаемости от 10 до 48% ($p < 0,001$). Повышение этого показателя отмечалось только при внутривенном способе введения L-карнитина (69% при внутривенном и 29% при энтеральном) в дозе 50–100 мг/кг с интервалом в 6–8 ч [7].

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия при лекарственных поражениях печени имеет некоторые отличия в зависимости от типа ЛПП. Ниже приведены данные относительно препаратов, эффективность которых оценивалась в клинических исследованиях у рассматриваемой категории больных.

Глюкокортикостероиды. Краткосрочное назначение преднизолона в дозе 10–80 мг в сутки обладает эффективностью у пациентов с лекарственным поражением печени, имеющих проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) [13, 14, 35]. В остальных случаях назначение кортикостероидов признано неоправданным. Одна из причин заключается в отсутствии крупных клинических исследований, сфокусированных на оценке эффективности глюкокортикостероидов исключительно у больных с ЛПП, и вторая — недоказанная эффективность данной группы препаратов у участников исследований. Например, в одном из немногочисленных мультицентровых исследований с участием 62 пациентов с острой печеночной недостаточностью, в числе которых 10 имели лекарственное поражение печени (6 — галотан, 2 — метилдофа, 1 — изониазид,

1 — пропилтиоурацил), также не было продемонстрировано преимущество терапии гидрокортизоном в дозе от 40 до 800 мг в сутки.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). УДХК, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и имеет многообразные механизмы эффективного влияния: 1) цитопротективный — защита холангиоцитов от повреждающего воздействия гидрофобных желчных кислот; 2) холеретический — стимуляция секреции желчи; 3) активация обезвреживания гидрофобных желчных кислот и 4) ослабление апоптоза гепатоцитов, активированного желчными кислотами [24, 25]. Имеются сообщения об эффективности УДХК в лечении холестатического и смешанного вариантов лекарственных поражений печени, развившихся вследствие приема метотрексата, флутиаида (антиандрогенное противоопухолевое средство), флувастатина и других препаратов [9, 23]. При указанных вариантах ЛПП назначение УДХК патогенетически обосновано и дает возможность не только уменьшить выраженность клинических проявлений синдрома холестаза (интенсивность кожного зуда, желтухи, выраженность общей слабости), но и нормализовать лабораторные показатели. Рекомендуемые дозы УДХК составляют 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки в три приема [10, 30]. Препарат отличается хорошей переносимостью и выгодный профиль безопасности, а также возможность длительного приема.

Холестирамин или коlestипол. Представляют собой анионообменные смолы, образующие при поступлении в тонкую кишку невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что приводит к нарушению реабсорбции и усилению выведения последних из организма. Применение данных препаратов по результатам многочисленных исследований при холестатическом типе ЛПП позволяет уменьшить интенсивность кожного зуда и желтухи [13, 14]. Рекомендуемые дозы холестирамина — пакетики по 4,7 г от 1 до 4 в сутки, коlestипол — начальная доза 5 г в сутки. Суточная доза подбирается индивидуально. Учитывая способность холестирамина и коlestипола связывать УДХК и другие препараты в тонкой кишке, препятствуя в результате их всасыванию и ослаблению эффективности, необходимо выдерживать временной интервал не менее 2 ч до или 4–6 ч после приема других средств. Нельзя забывать также о риске развития гиповитаминоза и геморрагического синдрома вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (витаминов А, D, К) при длительном приеме названных препаратов.

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAM), известный в России под торговыми названиями «Гептрал», «Гептор», представляет собой кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. В клетке SAM участвует в реак-

циях трансметилирования, транссульфурирования и аминопролирования. Это позволяет препарату вмешиваться в синтез желчи, восполнять дефицит глутатиона и улучшать регенерацию печени [18]. В США и Канаде S-аденозилметионин продается в качестве пищевой добавки под разными торговыми наименованиями. В России, Италии и Германии адеметионин выписывается врачом.

Некоторые исследования показали, что SAM обладает определенной эффективностью в лечении депрессии, заболеваний печени и остеоартрита [2, 12]. Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о его эффективности у лабораторных мышей с гепатотоксическим поражением печени в результате введения парацетамола [28]. В клинических исследованиях продемонстрированы хорошие результаты у пациентов с алкогольной болезнью печени [19].

Несмотря на отдельные исследования, изучавшие применение SAM у пациентов с лекарственным поражением печени, крупномасштабных международных мультицентровых исследований по оценке его эффективности у рассматриваемой категории пациентов проведено не было. Одна из причин, вероятно, обусловлена особенностями лекарственного поражения печени. Недостатком препарата служит очень низкая биодоступность при пероральном применении (5%).

Силимарин, содержащий алкалоиды расторопши пятнистой, в качестве действующего вещества имеет силибинин. Механизм действия связывают с противовоспалительными, антифибротическими свойствами препарата, ослаблением перекисного окисления липидов.

Мета-анализ 14 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, два из которых включали пациентов с ЛПП, показал, что применение силимарина при хронических заболеваниях печени не приводит к значимому снижению активности трансаминаз, поэтому данный препарат не рекомендуется в лечении лекарственной гепатотоксичности [20, 30].

Фолиевая кислота. Установлено, что фолиевая кислота обладает эффективностью в лечении лекарственного поражения печени, вызванного приемом метотрексата. В исследованиях она назначалась пациентам в течение первых 24 ч от момента его приема (из расчета 0,25–0,5 мг на каждый миллиграмм метотрексата) [30, 31].

Н. Takikawa, опубликовавший в Японии результаты анализа 1676 случаев лекарственных поражений печени в период с 1997 по 2006 г., указал, что при гепатоцеллюлярном типе ЛПП лечение проводится глицирризином либо препаратами УДХК. При холестатическом варианте — препаратами УДХК, преднизолоном и/или фенobarбиталом.

В случае неэффективности всех проводимых мероприятий единственным методом лечения, спо-

собным спасти жизнь больного, может быть трансплантация печени.

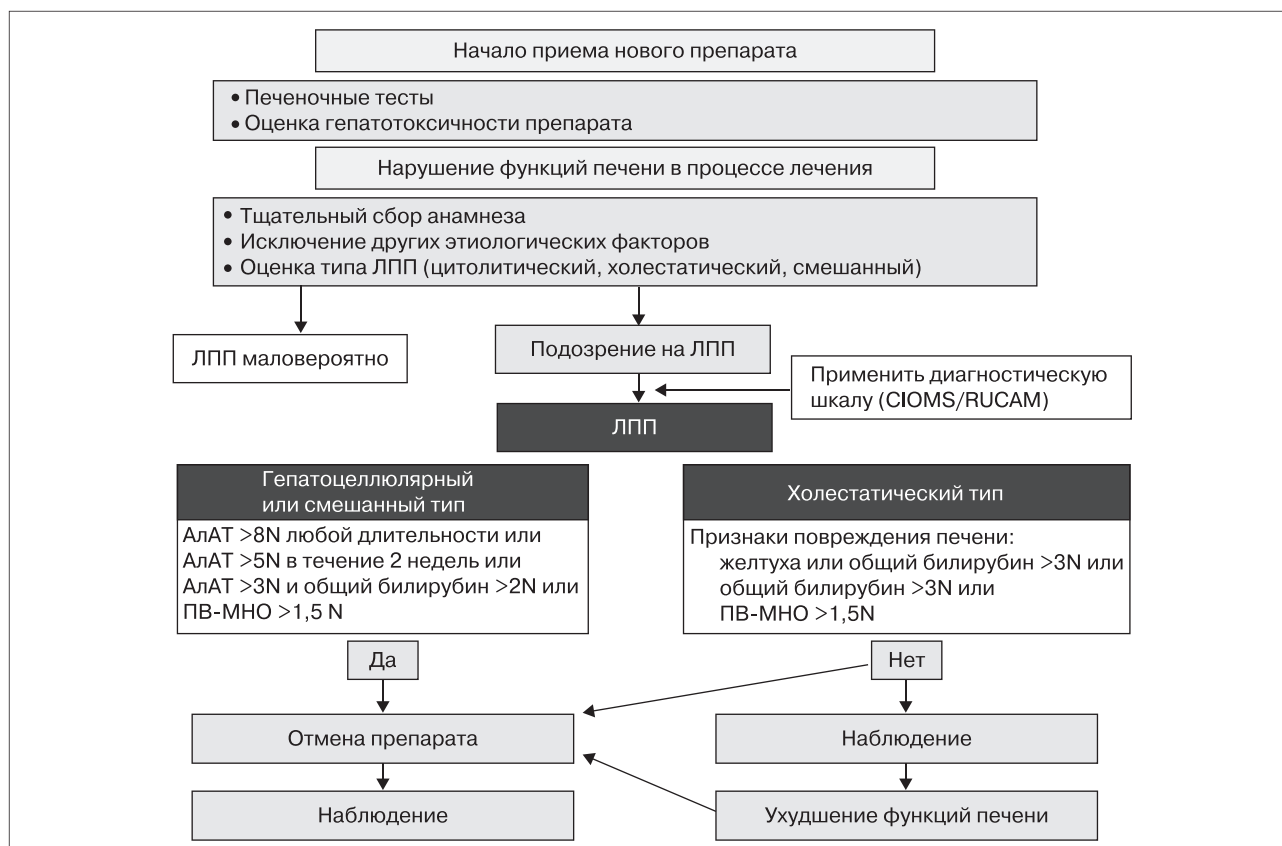
Рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени

Среди различных алгоритмов ведения пациентов с лекарственными поражениями печени наиболее обоснованным представляются рекомендации японских исследователей Т. Kazuto и S. Yukihiro (см. рисунок). Авторы предлагают перед началом приема любого препарата, обладающего потенциальным гепатотоксическим действием (согласно информации в инструкции к препарату), всегда проводить исследование функциональных печеночных тестов [14].

В ситуации, когда у пациента с исходно нормальными значениями печеночных ферментов в процессе приема препарата/ов отмечены клинические симптомы поражения печени или выявлены отклонения указанных лабораторных показателей, необходимо прежде всего тщательно собрать лекарственный анамнез, включая оценку получаемой дозы препарата, пути его введения и т.д. При физикальном исследовании следует обратить внимание на наличие лихорадки, сыпи и желтухи. Параллельно исключают иные возможные этиологические факторы с помощью лабораторных

методов диагностики и по показаниям — методами визуализации [см. табл. 2 в 1-й части статьи]. Лабораторное обследование включает определение активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, клинический анализ крови с подсчетом количества эозинофилов и коагулограмму. Суммируя результаты обследования и основываясь на классификации лекарственных поражений печени, уточняют тип ЛПП.

Следующий этап диагностики — применение одной из диагностических шкал, предпочтительно CIOMS/RUCAM для подтверждения или исключения ЛПП. При подтверждении диагноза важно решить вопрос о продолжении приема или отмене «причинного» препарата. В том случае, если «причинный» препарат не может быть отменен (например, он играет ключевую роль в терапии тяжелого заболевания) или отмена нежелательна, то возможно продолжение его применения при условии тщательного наблюдения за состоянием больного и лабораторными тестами крови. Показаниями для отмены «причинного» препарата служат следующие критерии. Для пациентов с гепатоцеллюлярным или смешанным типом ЛПП повышение активности АлАТ $>8N$ любой длительности или активности АлАТ $>5N$, сохраняющейся на протяжении 2 нед, или активности АлАТ $>3N$ в сочетании с повышением уровня общего били-



Клинические рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени по Т. Kazuto, S. Yukihiro [14]

рубина $>2N$, или ПВ-МНО $>1,5N$. Для больных с холестатическим типом ЛПП отмена «причинного» препарата показана при присоединении симптомов повреждения печени в виде желтухи или повышения уровня общего билирубина $>3N$, или увеличения ПВ-МНО $>1,5N$. После отмены «причинного» препарата пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

В случае отсутствия показаний для отмены препарата рекомендуется продолжить его прием на фоне динамического наблюдения. При ухудшении состояния больного необходима отмена «причинного» препарата [14].

Профилактика ЛПП

Меры профилактики лекарственных поражений печени условно можно разделить на глобальные и индивидуальные (относительно конкретного пациента).

Мероприятия глобального характера подразумевают воздействие на процессы создания лекарственного средства, его экспериментальные и клинические исследования, а также постмаркетинговые испытания, изучающие результаты применения препаратов после выхода на фармацевтический рынок [21, 30, 33].

Первая возможность профилактики ЛПП существует уже на этапе разработки лекарственного средства, а также его изучения на экспериментальных животных. Доклинические исследования прежде всего позволяют выявить дозозависимые гепатотоксические реакции, но не реакции типа В.

Следующий этап — первая фаза клинических исследований по оценке безопасности препарата, которая предоставляет первую возможность выявления у человека реакций типа А (дозозависимых). Ограниченное количество участников (12–30 здоровых добровольцев) и непродолжительный период приема низких доз препарата на этой стадии также не позволяют выявить реакции типа В (дозонезависимые).

В последующие фазы клинических исследований, оценивающие эффективность препарата, вероятность регистрации случаев лекарственного поражения печени возрастает за счет увеличения количества участников. Подсчитано, что при обнаружении одного клинически значимого случая ЛПП количество обследуемых пациентов должно как минимум в 3 раза превышать частоту реакции. Например, третья фаза клинических исследований включает 3000 больных. Если учесть, что идиосинкратические реакции возникают с частотой один случай на 10000–100000 пациентов, то при обнаружении хотя бы одной такой реакции потребуются дополнительное исследование препарата как минимум у 30000 пациентов, что, безусловно, влечет за собой

существенные затраты для фармацевтических компаний [21, 30].

Наглядное подтверждение того, как недостаточное количество участников исследований привело к тяжелым последствиям после выхода медикамента на рынок, представляют события с препаратом троглитазон (Rezulin). Он был первым представителем сахароснижающих средств группы тиазолидиндионов, одобренным FDA в 1997 г. В процессе клинических исследований, включавших 2510 пациентов, у 12 из них отмечалось 10-кратное повышение активности сывороточных трансаминаз на фоне приема троглитазона, у 5 — более чем 20-кратное. Острой печеночной недостаточности не наблюдалось. После выхода на фармацевтический рынок, когда двум миллионам пациентов был назначен троглитазон, начали поступать многочисленные сообщения о случаях острой печеночной недостаточности. Несмотря на это, препарат не был немедленно отозван с рынка, так как его преимущества, казалось, превышают риск печеночных осложнений. Однако когда количество тяжелых гепатотоксических реакций достигло 90, из них 68 с летальным исходом, а 10 пациентам потребовалась пересадка печени, решением FDA препарат был отозван с рынка. Период с момента его поступления в продажу до отзыва составил 3 года [21, 33].

Изложенная ситуация свидетельствует о том, что проведение постмаркетинговых исследований, направленных на изучение безопасности новых лекарственных средств, имеет не менее важное значение, чем проведение самих клинических испытаний. Именно по этой причине многие авторы в качестве меры профилактики лекарственных поражений печени в последние годы предлагают клиницистам откладывать назначение новых препаратов в течение первого года после выхода на рынок, особенно при отсутствии у них существенных преимуществ перед препаратами-предшественниками.

К профилактическим индивидуальным мерам, которые необходимо соблюдать врачам и разъяснять пациентам в повседневной практике, относятся следующие: 1) надлежащее применение препарата, т.е. соблюдение дозы, кратности и длительности приема, а также пути введения; 2) не рекомендовать препараты с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с факторами риска; 3) избегать полипрагмазии, в том числе одновременного приема нескольких препаратов на основе трав, а также учитывать лекарственные взаимодействия; 4) мониторировать биохимические тесты крови в процессе фармакотерапии в случае обнаружения у пациента фактора/ов риска ЛПП и при назначении препарата с потенциальным гепатотоксическим действием; 5) информировать пациента о наличии у назначаемого препарата потенциального гепатотоксического

действия (например, у диклофенака, изониазида), возможных рисках и рекомендуемых мерах безопасности, а также обращать внимание на важность проведения лабораторного обследования в процессе лечения и обращения к врачу при возникновении новых симптомов; 6) сообщать пациенту о препаратах, имеющих сходную с «причинным» структуру; 7) осуществлять раннюю диагностику лекарственных поражений печени; 8) минимизировать употребление алкоголя, воздействие профессиональных вредностей; 9) лечение сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет и др.) [14, 21, 30, 33].

Заключение

За последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост лекарственных поражений печени во всем мире. Однако в связи с отсутствием

единой всемирной базы данных по регистрации побочных реакций лекарств и международных рекомендаций по диагностике ЛПП и ведению соответствующих групп пациентов истинная частота ЛПП не известна. Как правило, разрешение лекарственных поражений печени отмечается уже после отмены «причинного» препарата. В остальных случаях достаточна симптоматическая терапия. Единственным специфическим средством, обладающим эффективностью в лечении ЛПП, вызванного парацетамолом, служит ацетилцистеин. Профилактические меры глобального характера могут позволить снизить риск поступления гепатотоксичных препаратов на фармацевтический рынок, а соблюдение мер индивидуальной профилактики — предупредить развитие как ЛПП, так и их грозных осложнений.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 217 с.
1. Liver diseases and biliary tracts: Manual for doctors / ed. V.T. Ivashkin. — М.: Publishing house «M-Vesti», 2005. — 217 p.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 5. — С. 24–29.
2. Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine in treatment of intrahepatic cholestasis // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2009. — N 5. — P. 24–29.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Литтерра, 2011. — 424 с.
3. Rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs / general ed. V.T. Ivashkin. — 2nd revised and corrected edition — М.: Litterra, 2011. — 424 p.
4. Algren D.A. Review of N-acetylcysteine for the treatment of acetaminofen (paracetamol) toxicity in pediatrics // Second meeting of the subcommittee of the expert committee on the selection and use of essential medicines, Geneva, 29.09–3.10.2008.
5. Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 2. — P. 512–521.
6. Bjornsson E., Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database // Dig. Liver Dis. — 2006. — N 38. — P. 33–38.
7. Bohan T.P., Helton E., McDonald I. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity // Neurology. — 2001. — N 56. — P. 1405–1409.
8. Chitturi S., Farrell G.C. Drug-induced liver disease // Schiff E.R. Schiff's diseases of the liver, 9th ed. — Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — P. 1059–1127.
9. Cicognani C., Malavolti M. et al. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41, N 11. — P. 2219–2221.
10. Denise M.H. Use of Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of cholestatic liver diseases // US Gastroenterology review. — 2007. — P. 46–49.
11. Harrison P.M., Keays R. et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine // Lancet. — 1990. — N 335. — P. 1572–1573.
12. Kagan B.L., Sultzer D.L. et al. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. — Vol. 147, N 5. — P. 591–595.
13. Kaplowitz N., de Leve L.D. Drug-induced liver disease, 1st ed. — New York: Informa Healthcare, 2003. — P. 227–242.
14. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury // World J Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 44. — P. 6774–6785.
15. Keays R., Harrison P.M. et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial // BMJ. — 1991. — N 303. — P. 1009–1026.
16. Lheureux P., Penaloza A. et al. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity — what is the evidence? // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9, N 5. — P. 431–440.
17. LoVecchio F., Shriki J. et al. L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. // Am. J. Emerg. Med. — 2005. — Vol. 23, N 3. — P. 321–322.
18. Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76, N 5. — P. 1177–1182.
19. Mato J., Camara J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatology. — 1999. — N 30. — P. 1081–1089.
20. Mulrow C., Lawrence V. Milk thistle: Effects on liver disease and cirrhosis and clinical adverse effects. Agency for healthcare research and quality evidence report // Techn. Assessment. — 2000. — N 21. — P. 1–9.
21. Navarro V., John R. Drug-related hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2006 — Vol. 354, N 7. — P. 731–739.
22. Norris W., Paredes A.H., Lewis J.H. Drug-induced liver injury in 2007 // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24. — P. 287–297.
23. Palazzi C., D'Amico E. et al. Normalization of methotrexate-induced high levels of serum transaminases after ursodeoxycholic acid administration in a rheumatoid arthritis patient // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42, N 10. — P. 1266–1267.

24. *Paumgartner G., Beuers U.* Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 8, N 1. – P. 67–81.
25. *Paumgartner G., Beuers U.* Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, N 3. – P. 525–531.
26. *Polson J., Lee W.M.* AASLD position paper: the management of acute liver failure // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 1179–1197.
27. *Richard C.D., Andrew R.E.* Practice guideline: Acetaminophen poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management // *Clin. Toxicol.* – 2006. – Vol. 44, N 1. – P. 1–18.
28. *Song Z., McClain C.J.* et al. S-Adenosylmethionine protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice // *Pharmacology.* – 2004 – Vol. 71, N 4. – P. 199–208.
29. *Steiber A., Kerner J.* et al. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective // *Mol. Aspects Med.* – 2004. – Vol. 25, N 5–6. – P. 455–473.
30. *Tisdale J.E., Miller D.A.* Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. – Am. Soc. of Health-System Pharm, 2010. – P. 771–796.
31. *Van Ede A.E., Laan R.F.* et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, N 7. – P. 1515–1524.
32. *Watkins P.B., Zimmerman H.J.* et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease // *JAMA.* – 1994. – N 271. – P. 992–998.
33. *William M. Lee.* Drug-induced hepatotoxicity // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, N 5. – P. 474–485.
34. *Zimmerman H.J.* Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. – New York: Appleton-Century-Crofts, 1978. – P. 349–369.
35. *Zimmerman H.J.* Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – P. 428–433.

Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска

Ю.А. Терещенко¹, С.Ю. Терещенко²

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения РАМН

Asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity: stages of diagnostic search

Yu.A.Tereshchenko¹, S.Yu.Tereshchenko²

¹ State educational state-funded institution of higher professional education «Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State educational state-funded institution of higher professional education «Scientific research institute of medical problems of the North» Russian Academy of Medical Science, Siberian branch

Цель обзора. Представить алгоритм этапного клинико-лабораторного тестирования пациентов с длительным бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз.

Основные положения. По результатам эпидемиологических исследований, у 10–20% взрослых популяций развитых стран выявляется увеличение активности аминотрансфераз. Большинство таких лиц либо не предъявляют жалоб на состояние здоровья, либо имеющиеся жалобы являются неспецифическими. Данные общего клинического осмотра и рутинных лабораторных и инструментальных тестов часто не позволяют выдвинуть удовлетворительную диагностическую гипотезу. Положение осложняет отсутствие отечественных практических рекомендаций по ведению названных пациентов.

В настоящей статье представлен алгоритм клинико-лабораторного и инструментального тестирования в рассматриваемой клинической ситуации. Алгоритм основан на анализе согласительных документов, оригинальных исследований, мнений экспертов и собственном опыте авторов.

The aim of review. To present algorithm of step-wise clinical and laboratoric testing of patients with long-term asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity.

Key points. According to epidemiologic data, 10–20% of adult population of the developed countries has increased activity of aminotransferases. The majority of such patients present either no health-related complaints at all, or nonspecific symptoms. Data of common clinical examination and routine laboratory and instrumental tests frequently do not allow to determine satisfactory diagnostic hypothesis. The situation is even more complicated by the absence of domestic practical guidelines on management of these patients.

Article presents the algorithm of clinical, laboratory and instrumental testing in described clinical situation. The algorithm is based on the analysis of consensus documents, original studies, experts opinions and authors' experience.

Conclusion. Differential diagnostics at long-term asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity should be carried out by step-wise algorithm at

Терещенко Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра внутренних болезней № 2.

Tereshchenko Yuriy A. — MD, PhD, professor, «Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university», chair of internal diseases N 2.

Терещенко Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, отдел соматического здоровья детей. Контактная информация: legise@mail.ru; 660022; г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 Г, НИИ медицинских проблем Севера

Tereshchenko Sergey Yu — MD, PhD, professor, «Scientific research institute of medical problems of the North» Russian Academy of Medical Science, Siberian branch, department of children somatic health. Contact information: legise@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zhelyeznyaka street, 3G, Scientific research institute of medical problems of the North

Заключение. Дифференциальную диагностику при длительной бессимптомной гипераминотрансфериэмии целесообразно проводить с использованием поэтапного алгоритма, при котором диагностический поиск ведется в направлении от наиболее частых к более редким возможным нозологическим единицам.

Ключевые слова: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, болезни печени, диагностика.

which diagnostic search is directed from the most common to more rare possible nosological units.

Key words: alanine transaminase, aspartate aminotransferase, liver diseases, diagnostics.

Оценка активности печеночных аминотрансфераз (трансаминаз) чрезвычайно широко используется в рутинной клинической практике в качестве скринингового инструмента оценки состояния печени. Нередкой является ситуация, когда гипертрансаминаземия является единственной клинико-лабораторной находкой, и клиницисту приходится проводить дифференциально-диагностический поиск с включением обширного круга заболеваний, при которых могут иметь место как поражение собственно печеночной ткани, так и внепеченочные патологические процессы [1]. Очевидно, что в связи с проведением массовых профилактических осмотров число таких пациентов будет только расти. С точки зрения соотношения стоимость/эффективность в данной клинической ситуации наиболее целесообразным представляется использование пошагового алгоритма, при котором диагностический поиск ведется в направлении от наиболее частых к более редким возможным нозологическим единицам. Частично указанный подход реализован в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации [2], Канадской гастроэнтерологической ассоциации [3] и в отдельных публикациях ведущих экспертов-гепатологов [1, 4–7].

В настоящем сообщении представлен пошаговый алгоритм клинико-лабораторного тестирования пациентов с длительным (≥ 6 мес) слабым и умеренным (до 4–8 норм) изолированным (без изменений других рутинных биохимических печеночных тестов и при отсутствии отчетливой клинической симптоматики) увеличении сывороточных аминотрансфераз не установленной на момент обследования этиологии. Алгоритм основан на анализе согласительных документов, оригинальных исследований, мнений экспертов и собственном опыте авторов.

Общие сведения, классификация, эпидемиологические данные

Наиболее часто в качестве маркёров поражения печеночной ткани («синдрома цитолиза») используется оценка сывороточных уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартат-

аминотрансферазы (АсАТ). Определение уровней других ферментов, которыми богата ткань печени (лактатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы) не нашло широкого применения для диагностики болезней печени в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью. Например, активность лактатдегидрогеназы увеличивается не только при заболеваниях с вовлечением печени, но и при поражении мышечной ткани, анемиях, различных новообразованиях, включая лейкозы и лимфогранулематоз. Определение уровней изоэнзимов лактатдегидрогеназы также обладает низкой специфичностью в отношении заболеваний печени, однако может использоваться в качестве маркёров инфаркта миокарда, гемолиза и поражения коркового слоя почек (лактатдегидрогеназа-1).

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) считается весьма чувствительным маркёром поражения печени. Однако низкая специфичность повышения активности этого фермента позволяет использовать ее определение лишь в ограниченных ситуациях: при высоком уровне щелочной фосфатазы (как подтверждение печеночного происхождения увеличения), в совокупности с повышением отношения АсАТ/АлАТ при диагностике алкогольной болезни печени, как маркёр выраженности фиброза при неалкогольном стеатогепатите и в некоторых редких случаях для дифференциальной диагностики внепеченочной гипертрансаминаземии.

АлАТ и АсАТ катализируют перемещение аминокетогрупп аланина и аспартата на кетоглутарат, что приводит к образованию соответственно пирувата и оксалоацетата. АлАТ преимущественно аккумулируется в цитозоле гепатоцитов, тогда как АсАТ содержится одновременно в цитозоле (20%) и митохондриях (80%) клеток самых разнообразных органов — печени, сердца, скелетных мышц, почек, головного мозга, поджелудочной железы, легких, а также в лейкоцитах и эритроцитах. Таким образом, увеличение активности АлАТ более специфично для поражения непосредственно печеночной ткани, чем повышение уровня АсАТ. Увеличение сывороточной активности АлАТ и АсАТ печеночного происхождения

обычно связано с разрушением гепатоцитов либо с повышением проницаемости их плазматических мембран.

Уровни сывороточной активности аминотрансфераз несколько выше у мужчин, чем у женщин, они положительно коррелируют с индексом массы тела, отрицательно — с употреблением кофеина (АлАТ), однако в реальной клинической практике такие поправки обычно не используются. Умеренное длительное (годы) доброкачественное увеличение активности АсАТ описано при макротрансаминаземии (образовании комплексов АсАТ—иммуноглобулины, аналогичных таковым при макроамилаземии), что может приводить к диагностическим затруднениям [8].

Активность сывороточных аминотрансфераз увеличивается при большинстве заболеваний печени, а также при различных состояниях с вовлечением в патологический процесс печени (при многих инфекциях, острой и хронической сердечной недостаточности, билиарной обструкции, метастатических карциномах). Внепеченочные причины повышения уровней аминотрансфераз включают первичные миопатии, нарушения функции щитовидной железы, надпочечниковую недостаточность, целиакию, болезнь Крона и некоторые другие состояния. Кроме того, концентрация АсАТ повышается при некрозе мышечных тканей, в частности при инфаркте миокарда, но в настоящее время для диагностических целей в таких клинических ситуациях чаще используется определение более специфичных изоформ тропонинов и креатинфосфокиназы.

Ложно высокая активность аминотрансфераз может наблюдаться при приеме некоторых лекарственных препаратов, например эритромицина, аминопенициллинов, аминосалицилатов, и при диабетическом кетоацидозе, что связано с лабораторными особенностями определения активности этих ферментов. Ложно низкий уровень АсАТ (но не АлАТ) может быть при почечной недостаточности, при этом после гемодиализа активность АсАТ нарастает. Уровень аминотрансфераз может снижаться при длительном хранении сыворотки и повышаться при наличии гемолиза в пробе.

Выделяют слабое (до 4 норм), умеренное (4–20 норм) и выраженное (более 20 норм) увеличение активности аминотрансфераз [9]. Причем повышение их уровня до 8 норм является неспецифичным и может быть при любых вышеуказанных печеночных и внепеченочных патологических процессах.

Выраженное (20–50 норм) увеличение активности аминотрансфераз чаще всего наблюдается при остром вирусном гепатите, шоковой печени и лекарственном/токсическом поражении печени. Более редкие этиологические причины выраженного повышения аминотрансфераз включают:

- обострение аутоиммунного гепатита;
- спонтанную реактивацию гепатита В;

- суперинфекцию вирусом гепатита D;
- синдром Бадда—Киари (особенно с тромбозом портальной вены), вено-окклюзионную болезнь печени, HELLP-синдром, острую жировую печень беременных, инфаркт печени.

Характерно, что степень гиперферментемии не отражает распространенность гепатоцеллюлярных некрозов и не служит прогностическим маркером. Исключение представляет феномен быстрого снижения уровней трансаминаз с одновременным ростом концентрации билирубина и удлинением протромбинового времени при остром фульминантном гепатите, что является прогностически крайне неблагоприятным признаком в этой клинической ситуации.

Ряд состояний с документированным поражением ткани печени может не сопровождаться гиперферментемией, среди них:

- гемохроматоз;
- поражение печени при лечении метотрексатом и амиодароном;
- хронический гепатит С;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- поражение печени после операций шунтирования на органах желудочно-кишечного тракта.

Отношение АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса) у здоровых субъектов обычно составляет 0,7:1,4 в зависимости от лабораторных особенностей определения. Повышение данного показателя >2:1 является весьма специфичным для алкогольного поражения печени, лекарственной гепатотоксичности, болезни Коновалова—Вильсона. Для вирусных гепатитов и неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита характерно соотношение АсАТ/АлАТ <1:1. Повышение последнего >1:1 может служить маркером формирования цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. Так, E. Giannini и соавт. показали 100%-ную специфичность и 59%-ную чувствительность отношения АсАТ/АлАТ >1:1 для наличия цирроза при хроническом вирусном гепатите С [10]. Другими авторами подтверждается такая связь, однако с меньшими показателями диагностической значимости [11].

Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют высокую распространенность повышения уровня трансаминаз в общей взрослой популяции: 9–16% в США [12, 13], 10–25% в Германии [14], 17,6% в Греции [15], 11,4% в Тайване [16], 14,8% в Китае [17]. Детальный анализ этиологических факторов выявленной при эпидемиологическом скрининге повышенной активности трансаминаз показывает преобладающую роль хронических вирусных гепатитов, неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита, гемохроматоза и алкогольной болезни печени [12, 16, 18–20]. Вероятно, спектр ведущих причин гипертрансаминаземии будет значительно варьировать в зависимости от этногеографических характе-

ристик исследования. В частности, рост распространенности повышенного уровня трансаминаз в западных странах за последние десятилетия авторы связывают с нарастающей «эпидемией ожирения» и ассоциированного с ним стеатогепатита [12]. Например, в недавнем тайванском исследовании у лиц с гиперферментемией в 28,5% был зарегистрирован гепатит В, в 13,2% — гепатит С, в 33,6% — неалкогольная жировая болезнь печени, в 0,8% — алкогольная болезнь печени, в 21,8% случаев этиологию установить не удалось [16].

Диагностический подход

У всех пациентов с длительным стойким увеличением активности аминотрансфераз необходимо тщательно проанализировать доступные анамnestические, клинические и лабораторные показатели. Длительность повышения уровня трансаминаз играет существенную роль в диагностическом подходе. Так, согласно данным М. Lazo и соавт., более чем у 30% бессимптомных пациентов первоначально повышенные уровни трансаминаз спонтанно нормализовались в среднем через 17,5 сут [21]. Таким образом, впервые выявленное увеличение активности трансаминаз у пациентов без явной диагностической гипотезы (отсутствие опорных анамnestических признаков и характерных симптомов) обычно требует повторной проверки с интервалом 2–4 нед для установления стойкого характера патологии. При этом нужно помнить о возможном флюктуирующем характере трансаминаземии при хроническом вирусном гепатите. В случае такого предположения соответствующее тестирование показано уже при однократной детекции увеличения активности аминотрансфераз.

Далее речь пойдет о диагностическом подходе у мало- или бессимптомных пациентов с длительностью гипертрансаминаземии >6 мес и отсутствием на момент обследования удовлетворительной диагностической гипотезы. В некоторых случаях возможно использование этого алгоритма и при меньшей длительности указанного состояния. Предполагается, что у этих пациентов уже были проведены развернутый анализ крови, функциональные печеночные тесты (билирубин, щелочная фосфатаза, протромбиновое время, альбумин), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которые не выявили отклонений, позволяющих предположить диагноз.

Многие эксперты предлагают использовать в этом случае этапный (пошаговый, ступенчатый) диагностический алгоритм с разными вариациями [1, 4–7]. Согласно такому подходу на каждом этапе пациенту проводится полный комплекс лабораторных и инструментальных тестов для исключения группы наиболее вероятных заболеваний. Кроме оптимального соотношения стоимость/

эффективность, рекомендуемый подход сокращает число визитов пациента, увеличивая комплаинс. Порядок проведения тестов может измениться, если анамнез и/или особенности физикального обследования выявляют большую вероятность конкретного заболевания до применения тестов. Следовательно, перечисленные ниже этапы следует считать весьма общими инструкциями.

I ЭТАП — исключение хронических вирусных гепатитов, лекарственного поражения печени, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени и гемохроматоза

1. Хронические вирусные гепатиты В и С. Высокий риск инфицирования имеется у лиц, подвергавшихся в прошлом парентеральным процедурам (переливание крови и ее компонентов, внутривенное введение лекарств, наркотиков), у имевших профессиональный контакт с кровью и ее компонентами, делавших татуировки, пирсинг и у лиц с предрасполагающим сексуальным поведением.

Gepatum В. К числу скрининговых лабораторных тестов у пациентов с подозрением на хронический гепатит В относится определение следующих параметров [22]:

- поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg);
- антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAb);
- антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HBcAb).

Пациенты с положительным тестом на HBsAg или HBsAg + HBcAb хронически инфицированы, и им показаны дополнительные тесты (Е-антиген и антитела к Е-антигену вируса гепатита В — HBeAg, HBeAb и ДНК вируса гепатита В — HBV DNA). При отрицательном тесте на HBsAg и положительном на HBcAb также возможно хроническое инфицирование.

Наличие положительного теста на HBV DNA в присутствии или отсутствии HBeAb свидетельствует о вирусной репликации. Положительный анализ на HBV DNA и отрицательный на HBeAg говорит о том, что у пациента имеет место гепатит, вызванный мутантным вирусом гепатита В. Обе ситуации требуют дальнейшей оценки с проведением биопсии печени и решением вопроса о противовирусной терапии. Положительный анализ на HBsAg при отрицательном на HBV DNA и HBeAg подтверждает, что пациент является носителем HBV при отсутствии репликации. Состояние носителя не объясняет повышение активности аминотрансфераз, и в этом случае следует искать другую причину.

Одновременно положительные тесты на HBsAb и HBcAb указывают на сформированный иммунитет к гепатиту В, в данной ситуации также следует искать другую причину повышения уровня амина-

трансфераз. Изолированная детекция HBsAb наиболее часто свидетельствует о поствакцинальном иммунитете.

Гепатит С. Первоначальная оценка у иммунокомпетентных пациентов обычно начинается с теста на наличие антител к вирусу гепатита С методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) [22]. При наличии антител для подтверждения инфекции необходимо определить РНК вируса гепатита С качественным методом. В случае отсутствия РНК вируса требуется повторить тест на антитела методом иммуноблоттинга для исключения ложноположительного результата ИФА или верификации перенесенной инфекции с выздоровлением. Определение генотипа вируса и количественное тестирование вирусной нагрузки необходимо для принятия решения о противовирусной терапии. У иммунокомпрометированных пациентов в план скринингового обследования всегда следует включать выявление РНК вируса гепатита С.

2. Лекарственное поражение печени. Практически любое лекарственное средство, в том числе оральные контрацептивы, биологически активные добавки, фитопрепараты и поливитамины, может вызвать повышение уровня сывороточных аминотрансфераз у предрасположенных лиц [23]. К числу наиболее частых медикаментов, вызывающих гипертрансаминазему, относятся нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, статины, противоэпилептические и противотуберкулезные средства. Необходимо помнить и об употреблении наркотических средств как возможной причине бессимптомной гипертрансаминазии. Внимание должно быть привлечено также к частому эпизодическому использованию общеупотребительных безрецептурных лекарств. Например, парацетамол может вызывать повышение уровня аминотрансфераз у здоровых взрослых даже при приеме в рекомендуемых дозах. В исследовании на здоровых добровольцах, принимавших парацетамол (4 г ежедневно в течение 14 сут), примерно у 20% наблюдалось повышение активности АлАТ >5 норм, а у 50% — >2 норм [24].

К факторам, позволяющим предположить токсичность лекарственного препарата, относятся отсутствие гипертрансаминазии до его употребления, клинические проявления или биохимические отклонения, развившиеся после начала приема, и улучшение после отмены. Коэффициент де Ритиса при лекарственном гепатите нередко увеличен.

Установление факта гепатотоксичности часто бывает непростой задачей — пациент может принимать большое количество препаратов, в том числе длительно, а гепатотоксичность при этом развиваться не сразу, а со временем. Ситуацию порой осложняет и одновременное наличие состояний, которые также могут сопровождаться гиперферментемией (алкоголизм, ожирение).

Во всех случаях при подозрении на гепатотоксичность препарата следует рассмотреть возможность его отмены. Если лекарственное средство жизненно необходимо и нет подходящей замены, клиницист должен провести анализ соотношения риска и пользы продолжения приема, несмотря на повышение уровня аминотрансфераз. Иногда требуется сделать биопсию печени, чтобы определить характер и тяжесть поражения печени.

3. Злоупотребление алкоголем/алкогольная болезнь печени. Термин *алкогольная болезнь печени* (АБП) включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, алкогольный гепатит, цирроз [25]. Риск развития АБП возрастает при употреблении этанола в дозе более 30 г/сут. При прочих равных условиях вероятность формирования АБП выше у женщин по сравнению с мужчинами и у лиц с избыточной массой тела.

Определить злоупотребление алкоголем бывает затруднительно, поскольку многие пациенты скрывают эту информацию. Выявлению данного факта помогают несколько коротких вопросников, например вопросник CAGE [25, 26]. Физикальные признаки, патогномоничные для алкогольной болезни печени, отсутствуют, но могут иметься характерные симптомы хронического заболевания печени: телеангиэктазии, пальмарная эритема, порхающий тремор кистей, гепатомегалия, асцит. При объективном осмотре можно обнаружить стигмы длительного злоупотребления алкоголем: контрактуру Дюпюитрена, увеличение околоушных слюнных желез, признаки феминизации. Подтвердить злоупотребление алкоголем можно определением бедного углеводами трансферрина (carbohydrate-deficient transferrin) — чувствительность метода для мужчин около 80%) [25, 26].

Кроме того, диагноз высоковероятен при отношении АсАТ/АлАТ 2:1 или выше. В исследовании J. A. Cohen и M. M. Kaplan у пациентов с соотношением АсАТ/АлАТ >2–3:1 в 90–96% случаев была диагностирована АБП [27]. Однако последующие исследования выявили, что отношение АсАТ/АлАТ может изредка повышаться >2:1 и у больных неалкогольным стеатогепатитом (маркер выраженности фиброза в этом случае). Данный показатель часто возрастает у пациентов с циррозом печени на фоне вирусных гепатитов, при лекарственных гепатитах и болезни Коновалова–Вильсона. Для тяжелого алкогольного гепатита характерны лейкоцитоз, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, снижение протромбинового времени и азотемия.

Несколько других лабораторных паттернов также могут помочь в диагностике:

- двукратное повышение уровня ГГТП у больных с соотношением АсАТ/АлАТ >2:1 убедительно указывает на алкогольную болезнь печени [9],

однако изолированное его повышение недостаточно специфично для установления такого диагноза;

- АсАТ редко превышает 8 норм, еще реже активность АлАТ увеличивается более чем в 5 раз и может быть в норме даже при тяжелой форме АБП.

Если результаты лабораторных тестов сомнительны, для исключения других вероятных причин длительной гиперферментемии (в частности, гемохроматоза, болезни Коновалова–Вильсона и др.) возможно проведение биопсии печени, но при этом высок риск осложнений у пациентов с гипокоагуляцией и асцитом [25].

4. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) может протекать в виде стеатоза, стеатогепатита и цирроза [28]. В настоящее время считается, что распространенность НАЖБП чрезвычайно высока и, например, согласно исследованию DIREG L 01903, в России составляет 26,1% у взрослой популяции [29, 30], не намного уступая странам Западной Европы и США [31]. Основными факторами риска НАЖБП являются возраст (у мужчин наиболее часто 45–60 лет [31]), ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет II типа [28].

Заболевание не имеет характерной клинической картины и во многих случаях может проявляться исключительно повышением уровня аминотрансфераз, как правило, не >4 норм (обнаруживается не чаще чем в 50% всех случаев НАЖБП [31]). В отличие от АБП отношение АсАТ/АлАТ обычно не превышает 1:1. Увеличение коэффициента де Ритиса может свидетельствовать о более выраженном фиброзе, однако чувствительность этого маркера невелика. Более высокую диагностическую значимость в оценке выраженности фиброза при НАЖБП имеют такие показатели, как увеличение соотношения АсАТ/тромбоциты [32] и повышение активности ГГТП [33].

Первоначальная оценка для выявления жировой инфильтрации печени заключается в использовании различных визуализирующих методов, включая ультразвуковое исследование (детекция феномена «блестящей печени» — «bright liver»), компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Ультразвуковая эхография имеет более низкую чувствительность в сравнении с КТ или МРТ, но она дешевле. В то же время указанные визуализирующие методы не могут достоверно разграничить стеатоз от стеатогепатита и поражения печени, вызванного другими причинами (гемохроматоз, болезнь Коновалова–Вильсона и др.), для этого требуется биопсия печени, основными показаниями для которой являются:

- характерные периферические признаки хронической болезни печени;
- спленомегалия;
- цитопения;

- лабораторные признаки нарушения обмена железа;

- диабет и/или значительное ожирение у лиц старше 45 лет.

5. Наследственный гемохроматоз (НГХ) — распространенное аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к избыточной интестинальной абсорбции железа и его депонированию в различных органах и тканях, прежде всего в печени, сердце, поджелудочной железе и гипофизе [34]. Многие пациенты долгое время являются бессимптомными, наиболее типичные проявления перегрузки железом чаще появляются после 40 лет и включают в себя гиперпигментацию кожи, поражение печени (фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному, особенно часто при сочетании НГХ со злоупотреблением алкоголем), кардиомиопатию (кардиомегалия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения проводимости), артропатию, сахарный диабет, гипогонадизм.

В большинстве случаев больные НГХ европейского происхождения, являющиеся гомозиготами по мутации С282Y гена HFE. Скрининговые исследования показывают, что на долю гетерозиготов приходится примерно 10% европейцев в Соединенных Штатах и Западной Европе, при этом частота гомозиготного состояния составляет около 5 на 1000 населения (0,5%). По данным Л.М. Самоходской и соавт. [35], в русской популяции частота мутации С282Y соответствует таковой в большинстве европейских популяций. В то же время в отличие от европейских стран в России лишь малая часть больных с биохимическими и клиническими признаками НГХ являются гомозиготами по С282Y. Это говорит о наличии в русской популяции другого, более распространенного и не связанного с геном HFE механизма развития первичной перегрузки железом [35].

Скрининг должен начинаться с определения содержания железа в сыворотке крови натощак и *общей железосвязывающей способности сыворотки* (ОЖСС), что позволяет произвести подсчет процента насыщения трансферрина железом (сывороточное железо/ОЖСС). Сатурация трансферрина железом выше 45% требует определения сывороточного ферритина. Умеренное повышение уровня последнего менее специфично, чем увеличение показателя насыщения трансферрина, поскольку ферритин является острофазовым белком. Однако аномально высокие уровни обладают большей специфичностью: концентрация ферритина в сыворотке более 400 нг/мл у мужчин и 300 нг/мл у женщин дополнительно подтверждает наличие синдрома перегрузки железом.

Если результаты скрининга указывают на перегрузку железом, следует сделать биопсию, чтобы количественно определить содержание железа в печени и оценить тяжесть ее поражения; целесообразно также провести генетическое тестиро-

вание. В то же время нет необходимости делать биопсию гомозиготам моложе 40 лет при нормальных печеночных пробах. Генетическое тестирование не заменяет биопсию печени в диагностике НГХ, так как не каждый гомозиготный пациент имеет перегрузку железом и не у каждого больного с явной клинической картиной НГХ выявляется мутация гена HFE.

Таким образом, на первом этапе клинко-лабораторного тестирования мало- или бессимптомных пациентов с длительным умеренным увеличением активности аминотрансфераз врачу следует исключить 5 наиболее вероятных нозологий (вирусный гепатит, лекарственный гепатит, алкогольную болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит и гемохроматоз) и при отсутствии диагноза приступить к поэтапному исключению более редких заболеваний.

II ЭТАП — исключение заболеваний мышечной ткани, эндокринопатий, целиакии взрослых, аутоиммунного гепатита

1. Заболевания мышечной ткани. Как уже упоминалось выше, увеличение активности аминотрансфераз может иметь внепеченочное происхождение, причем наиболее часто источником внепеченочной аминотрансфераземии является поперечнополосатая мышечная ткань. Значение отношения АсАТ/АлАТ варьирует и зависит от времени, прошедшего после повреждения мышечной ткани: сразу после такого повреждения соотношение обычно становится более 3:1, а в течение нескольких дней уровень АсАТ быстро снижается.

Заболевания и состояния, которые могут быть причиной гипертрансаминаземии, включают в себя субклиническое течение метаболических миопатий (нарушения метаболизма глюкозы/гликогена, липидов, митохондриальные болезни), полимиозит, судороги, тяжелую физическую нагрузку. Лабораторным подтверждением связи гипертрансаминаземии с повреждением мышечной ткани является параллельное и соразмерное увеличение содержания креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и альдолазы. В случае метаболических миопатий могут быть зарегистрированы миоглобинурия, повышение уровней пирувата и лактата.

2. Заболевания щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз) также могут быть причиной гипертрансаминаземии, патофизиологические механизмы такой связи остаются неизвестными. Если предполагается гипертиреоз, необходимо исследование полного спектра гормонов. Для скринингового исключения гипотиреоза достаточно исследования тиреотропного гормона.

3. Надпочечниковая недостаточность (первичная — болезнь Аддисона и вторичная) может протекать латентно, сопровождаясь длительным слабым увеличением активности транс-

аминаз. Клинические проявления могут включать длительную необъяснимую слабость, потерю массы тела, запоры, артериальную гипотензию, гиперпигментацию кожи и слизистых, витилиго, гипонатриемию, гиперкалиемию. Диагноз подтверждается снижением отношения кортизол/адренокортикотропный гормон плазмы крови при утреннем (8 ч) определении. Характерна быстрая, в течение недели, нормализация уровней аминотрансфераз после начала заместительной терапии.

4. Целиакия у взрослых может протекать субклинически, проявляясь латентным дефицитом железа или гипохромной микроцитарной анемией, слабостью, повторным афтозным стоматитом, диспепсическими симптомами, возможны неврологические расстройства и артропатии. Нередко субклинически протекающая целиакия взрослых может сопровождаться длительной гипертрансаминаземией с некоторым преобладанием уровня АлАТ и соответственно снижением соотношения АсАТ/АлАТ. Механизмы увеличения активности печеночных ферментов при целиакии неясны. В качестве скрининга используется определение IgA-антител к эндомизию и тканевой транслугтаминазе (при определении должен быть исключен селективный дефицит IgA), может использоваться пробная безглютеновая диета. Подтверждается диагноз морфологическим исследованием биоптата слизистой тонкой кишки.

5. Аутоиммунный гепатит (АИГ) имеет широкий спектр клинических проявлений — от длительного бессимптомного течения до фульминантного гепатита. Чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста. При латентном течении может быть диагностирован случайно при скрининге или обследовании по поводу интеркуррентных состояний. К типичным клиническим проявлениям относят слабость, неспецифические диспепсические жалобы, гепатоспленомегалию, возможны желтуха и кожный зуд, артралгии мелких суставов, «печеночные знаки». Внепеченочные симптомы включают большой круг системных проявлений: лихорадку, артрит, колит, увеит, тиреоидит, витилиго, гемолитическую анемию, тромбоцитопению.

Скрининг обычно начинается с определения гамма-глобулинов (повышены у более чем 80% пациентов с АИГ) и широкого спектра аутоантител — антинуклеарных, антигладкомышечных, антиактиновых, антинейтрофильных, антимитохондриальных, которые характерны для аутоиммунного гепатита I типа, и антител к микросомам печени, почек и цитозолю гепатоцитов — характерны для АИГ II типа. Подтверждается диагноз биопсией печеночной ткани.

Поскольку у 20% пациентов с аутоиммунным гепатитом на старте заболевания отсутствуют иммунологические маркеры, рекомендуются проведение биопсии печени и при наличии харак-

терных воспалительных изменений — пробная терапия глюкокортикостероидами больным, серонегативным по вирусным гепатитам (особенно молодым женщинам) с длительным и значительным (>5 норм) увеличением активности аминотрансфераз неустановленной этиологии [36, 37].

III ЭТАП — исключение других редких причин

1. Болезнь Коновалова–Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) — генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенным накоплением меди в различных органах и тканях, прежде всего в печени и головном мозге. Сроки появления первых клинических симптомов широко варьируют (от 5 до 40 лет), заболевание долгое время может проявляться лишь умеренной гипертрансаминаземией с преобладающим повышением активности АсАТ. К типичным клиническим проявлениям относят гепатомегалию и большой спектр психоневрологических симптомов (паркинсоноподобный тремор, нарушения походки, речи, мимики, поведения). Скрининг включает определение концентрации сывороточного церулоплазмينا (снижена у 85% пациентов), офтальмологическое исследование на наличие колец Кайзера–Флейшера и исследование экскреции меди в суточной моче (повышена). Подтверждается диагноз количественным определением содержания меди в печеночной ткани и генетическим тестом на наличие мутации АТР7В.

2. Врожденный дефицит альфа1-анти трипсина — относительно редкое генетическое заболевание, может быть заподозрено у пациентов с сочетанием поражения печени и эмфиземой, развившейся в молодом возрасте и без соответствующего стажа курения. В ходе скрининга определяют отсутствие или снижение пика альфа-1 белковой фракции (обследование проводится при отсутствии воспалительного процесса). Подтверждается диагноз количественным определением альфа1-антитрипсина и генетическим тестированием.

3. Идиопатическая дуктопения взрослых — врожденное заболевание, которое характеризуется уменьшением числа желчных протоков. В легких случаях может проявляться только бессимптомным увеличением активности печеночных аминотрансфераз, в более тяжелых параллельно повышается уровень щелочной фосфатазы, появляется желтуха. Подтверждается диагноз при морфологическом исследовании печеночной ткани регистрацией редукции числа желчных протоков на единицу площади.

4. При болезни Крона, в том числе при ее малосимптомном течении, часто умеренно увеличивается активность АлАТ (причины изучены недостаточно). При этом необходимо принимать

во внимание вероятность формирования склерозирующего холангита и аутоиммунного гепатита при воспалительных заболеваниях кишечника, а также возможность лекарственного поражения печени при лечении аminosалицилатами, азатиоприном и метотрексатом.

5. Описан хронический и клонорхоз могут протекать бессимптомно, особенно в природных очагах, проявляясь исключительно измененными печеночными тестами. Чаще наблюдаются изолированное повышение уровня щелочной фосфатазы, умеренная гипербилирубинемия, значительно реже — увеличение активности аминотрансфераз. Заражение происходит через употребление недостаточно термически обработанной рыбы. Клинически могут обнаруживаться неспецифические диспепсические симптомы, хроническая крапивница, рецидивирующий отек Квинке, эозинофилия. Диагноз устанавливается обнаружением яиц гельминтов в дуоденальном содержимом, кале. Скрининг направлен на выявление специфических антител методом ИФА.

6. Нервная анорексия (anorexia nervosa) по неизвестным к настоящему времени причинам приводит к умеренному повышению активности печеночных аминотрансфераз и в этом случае нередко ассоциируется с меньшими значениями индекса массы тела и частоты сердечных сокращений [38].

7. Некоторые другие состояния также могут быть связаны с повышением уровней аминотрансфераз. К ним относятся быстрый физиологический рост костей, первый триместр беременности, субклинический гемолиз при наследственных анемиях. Надо помнить и о возможном длительном бессимптомном увеличении активности АсАТ при макротрансаминаземии (см. выше). Дифференциальной диагностике может помочь определение ГТП, уровень которой, как уже говорилось, чувствителен, но не специфично повышается при поражении собственно печеночной ткани и является нормальным при большинстве указанных состояний.

IV ЭТАП — биопсия печени

В случае если все перечисленные заболевания и состояния были исключены, должна быть рассмотрена необходимость проведения биопсии печени с максимально полным морфологическим исследованием [39]. Хотя нужно признать, что в этой ситуации, при отсутствии установленной на предыдущих этапах этиологии длительной аминотрансфераземии, биопсия редко помогает установить диагноз, радикально изменяющий тактику терапии [40]. Неясные случаи требуют назначения консультации квалифицированного патоморфолога, ориентирующегося во всем многообразии заболеваний печени. Многие клиницисты предпочитают тактику активного наблюдения без

проведения биопсии, если повышение уровней аминотрансфераз не превышает 2 норм [5, 6].

Заключение

Таким образом, дифференциальная диагностика длительной бессимптомной гиперминотрансфераземии является достаточно сложной и ответ-

ственной задачей, поскольку своевременное распознавание и адекватное лечение потенциально курабельных заболеваний во многих случаях значительно улучшают прогноз у таких пациентов. Надеемся, что представленный достаточно общий алгоритм окажет определенную помощь клиницистам в сложных диагностических случаях.

Список литературы¹

1. Герман Е.Н., Маевская М.В., Люсина Е.О., Ивашкин В.Т. Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз (клиническое наблюдение) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 63–68.
2. German E.N., Mayevskaya M.V., Lyusina E.O., Ivashkin V.T. Principles of management of the patient with asymptomatic elevation of activity of serum aminotransferases (clinical case) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 63–68.
3. Green R.M., Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, N 4. — P. 1367–1384.
4. Minuk G.Y. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: evaluation of abnormal liver enzyme tests // Can. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 12, N 6. — P. 417–421.
5. Oh R.C., Hustead T.R. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels // Am. Fam. Phys. — 2011. — Vol. 84, N 9. — P. 1003–1008.
6. Aragon G., Younossi Z.M. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients // Cleveland Clin. J. Med. — 2010. — Vol. 77, N 3. — P. 195–204.
7. Giboney P.T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // Am. Fam. Phys. — 2005. — Vol. 71, N 6. — P. 1105–1110.
8. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342, N 17. — P. 1266–1271.
9. Litin S.C., O'Brien J.F., Pruett S. et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase // Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic. — 1987. — Vol. 62, N 8. — P. 681–687.
10. Kaplan M., Keeffe E. What do abnormal liver function test results really mean? // Patient Care Nurse Pract. — 2003. — Vol. 6, N 5. — P. 7–9.
11. Giannini E., Risso D., Botta F. et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // Arch. Int. Med. — 2003. — Vol. 163, N 2. — P. 218–224.
12. Imperiale T.F., Said A.T., Cummings O.W., Born L.J. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 9. — P. 2328–2332.
13. Ioannou G.N., Boyko E.J., Lee S.P. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002 // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 1. — P. 76–82.
14. Tsai J., Ford E.S., Li C., Zhao G. Past and current alcohol consumption patterns and elevations in serum hepatic enzymes among US adults // Addictive behaviors. — 2012. — Vol. 37, N 1. — P. 78–84.
15. Wedemeyer H., Hofmann W.P., Lueth S. et al. ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence // Z. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 48, N 1. — P. 46–55.
16. Papatheodoridis G.V., Goulis J., Christodoulou D. et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 19, N 4. — P. 281–287.
17. Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C. et al. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22, N 9. — P. 1482–1489.
18. Zhang H., He S.M., Sun J. et al. Prevalence and etiology of abnormal liver tests in an adult population in Jilin, China // Int. J. Med. Sci. — 2011. — Vol. 8, N 3. — P. 254–262.
19. Daniel S., Ben-Menachem T., Vasudevan G. et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94, N 10. — P. 3010–3014.
20. Skelly M.M., James P.D., Ryder S.D. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 2. — P. 195–199.
21. Ruhl C.E., Everhart J.E. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136, N 2. — P. 477–485 e411.
22. Lazo M., Selvin E., Clark J.M. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results // Ann. Int. Med. — 2008. — Vol. 148, N 5. — P. 348–352.
23. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
24. Yushchuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O. et al., Protocol of diagnostics and treatment of patients by viral hepatitis B and C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 6. — P. 4–60.
25. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // Рус. мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 1–4.
26. Baykova I.Ye., Nikitin I.G. Drug-induced liver injury // Rus. med. zhurn. — 2009. — N 1. — P. 1–4.
27. Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T. et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial // JAMA. — 2006. — Vol. 296, N 1. — P. 87–93.
28. Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 4–10.
29. Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algorithm of alcohol-induced liver disease management // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 4–10.
30. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 1. — С. 4–8.
31. Mayevskaya M.V. Alcoholic liver disease // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2001. — N 1. — P. 4–8.

¹ Список дан в авторском варианте

27. *Cohen J.A., Kaplan M.M.* The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1979. — Vol. 24, N 11. — P. 835–838.
28. *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. — Vol. 142, N 7. — P. 1592–1609.
29. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // *Рус. мед. журн.* — 2011. — № 28. — С. 1717–1721.
29. *Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T.* Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD: an update. Epidemiology of NAFLD in Russia // *Rus. med. zhurn.* — 2011. — N 28. — P. 1717–1721.
30. *Амельчугова О., Васютин А., Каспаров Э.* и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // *Врач.* — 2010. — № 9. — С. 2–6.
30. *Amelchugova O., Vasyutin A., Kasparov E.* et al. Non-alcoholic fatty liver disease at adult urban population of Russia (prevalence and risk factors) // *Vrach.* — 2010. — N 9. — P. 2–6.
31. *Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28, N 1. — P. 155–161.
32. *Cales P., Laine F., Boursier J.* et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50, N 1. — P. 165–173.
33. *Patton H.M., Lavine J.E., van Natta M.L.* et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135, N 6. — P. 1961–1971.
34. *Полунина Т.Е., Маев И.В.* Наследственный гемохроматоз // *Consilium Medicum.* — 2009. — Т. 11, № 8. — С. 73–76.
34. *Polunina I.Ye., Mayev I.V.* Hereditary hemochromatosis // *Consilium Medicum.* — 2009. — Vol. 11, N 8. — P. 73–76.
35. *Самоходская Л.М., Лавров А.В., Ефименко А.Ю.* и др. Особенности генетики наследственного гемохроматоза в русской популяции // *Мед. генетика.* — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 32–36.
35. *Samokhodskaya L.M., Lavrov A.V., Yefimenko A.Yu.* et al. Features geneticists of hereditary hemochromatosis in Russian population // *Med. genetika.* — 2007. — Vol. 6, N 1. — P. 32–36.
36. *Johnson P.J., Mcfarlane I.G.* Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 18, N 4. — P. 998–1005.
37. *Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B.* et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41, N 4. — P. 677–683.
38. *Ozawa Y., Shimizu T., Shishiba Y.* Elevation of serum aminotransferase as a sign of multiorgan-disorders in severely emaciated anorexia nervosa // *Int. Med.* — 1998. — Vol. 37, N 1. — P. 32–39.
39. *Spycher C., Zimmermann A., Reichen J.* The diagnostic value of liver biopsy // *BMC Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 1, N 10. — P. 12.
40. *Sorbi D., McGill D.B., Thistle J.L.* et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 11. — P. 3206–3210.

Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа*

Д. Т. Абдурахманов¹, В. Г. Морозов², И. Г. Никитин³, П. О. Богомолов⁴, Н. И. Гейвандова⁵, Е. Н. Бессонова⁶, И. Г. Бакулин⁷, В. А. Исаков⁸, К. В. Жданов⁹, М. В. Маевская¹⁰, Е. А. Нурмухамедова¹¹, Э. З. Бурневич¹, Е. В. Чесноков¹², В. Д. Пасечников¹³, A. Hill¹⁴, I. Lonjon-Domanec¹⁵, С. Н. Кижло¹⁶

¹ Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», Минздрава России

² Медицинская клиника «Гепатолог», Самара, Россия

³ Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

⁴ Московский областной клинический научно-исследовательский институт им М.Ф. Владимирского, Россия

⁵ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

⁶ Свердловский областной гепатологический центр, Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия

⁷ Отдел гепатологии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, Москва, Россия

⁸ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Институт питания, Москва, Россия

⁹ Кафедра инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», Минздрава России

¹¹ Инфекционная городская больница №1, Москва, Россия

¹² Тюменский областной «Консультативно-диагностический центр», Россия

¹³ Ставропольская государственная медицинская академия, Россия

¹⁴ Janssen R&D, High Wycombe, UK

¹⁵ Janssen Pharmaceuticals, Paris, France

¹⁶ СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

Safety and efficacy of telaprevir in treatment of a chronic hepatitis C in patients of the Russian population included in early access program study*

D.T. Abrurakhmanov¹, V.G. Morozov², I.G. Nikitin³, P.O. Bogomolov⁴, N.I. Geyvandova⁵, Ye.N. Bessonova⁶, I.G. Bakulin⁷, V.A. Isakov⁸, K.V. Zhdanov⁹, M.V. Mayevskaya¹⁰, Ye.A. Nurmukhametova¹¹, E.Z. Burnevich¹, Ye.V. Chesnokov¹², V.D. Pasechnikov¹³, A. Hill¹⁴, I. Lonjon-Domanec¹⁵, S.N. Kizhlo¹⁶

¹ Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² «Gepatolog» medical clinic, Samara, Russia

³ Chair of hospital course of internal diseases #2, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russia

⁴ Vladimirsky Moscow regional research clinical institute, Russian Federation

⁵ «Stavropol state medical university», Stavropol, Russian Federation

⁶ Sverdlovsk regional hepatological center, Sverdlovsk regional clinical hospital #1, Yekaterinburg, Russian Federation

* Источник финансирования: данное исследование финансировалось компанией «Janssen Pharmaceuticals»

Абдурахманов Джамал Тимович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: abdjamal@mail.ru; 119992, Москва, ул. Россолимо, д.11/5

Abrurakhmanov Djama T. — MD, PhD, professor. Chair of internal diseases, occupational medicine and pulmonology, medical and prophylactic faculty. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: abdjamal@mail.ru; 119992, Moscow, Rossolimo str., 11, bld. 5.

⁷ Department of hepatology, Central scientific research institute of gastroenterology, Moscow, Russian Federation

⁸ Department of gastroenterology and hepatology, Institute of nutrition, Moscow, Russian Federation

⁹ Chair of infectious diseases, Kirov military medical academy, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ 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

¹¹ Infectious diseases city hospita #1, Moscow, Russian Federation

¹² Tyumen regional diagnostic center, Tyumen, Russian Federation

¹³ The Stavropol state medical academy, Stavropol, Russian Federation

¹⁴ Janssen R&D, High Wycombe, UK

¹⁵ Janssen Pharmaceuticals, Paris, France

¹⁶ Saint Petersburg Federal budget healthcare institution «National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Saint Petersburg, Russia

Цель исследования. HEP3002 – это международная программа раннего доступа по оценке эффективности и безопасности терапии теллапревиром в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени, вызванными вирусом гепатита С (ВГС), генотип 1. В данном промежуточном анализе на 16-й неделе лечения оценены эффективность и безопасность этой терапевтической стратегии у 153 пациентов из России, которые уже достигли или потенциально способны достичь 16-й недели лечения.

Материал и методы. Проспективно в исследование было включено 153 пациента, инфицированных ВГС (генотип 1), с мостовидным фиброзом или компенсированным циррозом печени, которые в течение 12 нед получали лечение теллапревиром в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином с последующим 12- или 36-недельным курсом противовирусной терапии (ПВТ) пегинтерфероном альфа и рибавирином в зависимости от вирусологического ответа на лечение и выраженности фиброза. Анализ был проведен среди *Intent to Treat* (ITT) популяции с использованием данных 16-й недели ПВТ.

Результаты. 153 пациента завершили 12-недельный курс тройной терапии и 4-недельный курс терапии пегинтерфероном альфа и рибавирином (48% с циррозом, 97% с ВГС-1b). Уровень РНК ВГС был неопределим как на 4-й неделе, так и на 12-й неделе (продленный быстрый вирусологический ответ) у 42 (75%) из 56 пациентов, ранее не получавших терапию, у 34 (89%) из 38 с рецидивами после предшествующего лечения, у 4 (57%) из 7 с предшествующим частичным ответом, у 22 (52%) из 42 с предшествующим нулевым ответом и у 7 (70%) из 10 с предшествующим вирусологическим прорывом. Устойчивый вирусологический ответ достигнут у 73 (80%) из числа доступных для анализа пациентов ($n=91$).

Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями 2–4-й степени, связанными с теллапревиром, были анемия (63 пациента, 41%), тромбоцитопения (15 пациентов, 10%) и сыпь (7 пациентов, 5%). Для купирования анемии у 50 (33%) больных была снижена доза рибавирина, 12 (8%) пациентам назначен эритропоэтин и ни разу не потребовалось переливание крови; 10 (7%) человек досрочно прекратили курс лечения теллапревиром в связи с развитием анемии (6), тромбоцитопении (2) и появлением кожной сыпи (2).

Выводы. У 153 пациентов с тяжелым фиброзом печени, вызванным вирусом гепатита С (генотип 1), на фоне тройной ПВТ с теллапревиром отмечался высокий уровень непосредственного вирусологического ответа и низкий уровень досрочного прекращения лечения.

Ключевые слова: ВГС-инфекция, теллапревир, пегилированный интерферон, рибавирин, анемия, сыпь, программа раннего доступа.

Aim of investigation. HEP3002 is the international early access program of efficacy and safety estimation of telaprevir in combination to peginterferon alpha and ribavirin for patients with severe fibrosis or liver cirrhosis caused by hepatitis C virus (HCV) genotype 1. Efficacy and safety of this therapeutic mode were evaluated in intermediate analysis on 16-th week of treatment in 153 patients from Russia who have already reached the 16-th week of treatment or potentially can do so.

Material and methods. The study has prospectively included 153 HCV infected patients (genotype 1), with bridging fibrosis or compensated liver cirrhosis who received treatment by telaprevir in combination to peginterferon-alpha and ribavirin for 12 wks with subsequent 12-or 36-week rate of *antiviral therapy* (AVT) by peginterferon alpha and ribavirin in relation to virologic response and fibrosis severity. Analysis has been carried out for *intention to treat* (ITT) populations with application of 16-th week AVT data.

Results. Total of 153 patients have completed 12-week course of triple therapy and 4-week course of peginterferon-alpha and ribavirin treatment (48% cirrhotic patients, 97% – HCV-1b). The level of HCV RNA was undetectable both at the 4-th week, and at the 12-th week (extended rapid virologic response) in 42 (75%) of 56 previously untreated patients, in 34 (89%) of 38 with relapses after previous treatment, in 4 (57%) of 7 with previous incomplete response, in 22 (52%) of 42 with the previous zero response and in 7 (70%) of 10 with previous virologic breakthrough. Sustained virologic response was achieved in 73 (80%) of patients available for analysis ($n=91$).

Most frequent adverse events of the 2-4 degrees, related to telaprevir, were anemia (63 patients, 41%), thrombocytopenia (15 patients, 10%) and skin rash (7 patients, 5%). For anemia treatment in 50 (33%) patients the dose of ribavirin has been reduced, erythropoietin was prescribed to 12 (8%) to patients and no blood transfusion was required; 10 (7%) patients have ahead of schedule stopped course of treatment by telaprevir in connection with development of anemia (6), thrombocytopenia (2) and occurrence of skin rash (2).

Conclusion. In 153 patients with severe liver fibrosis caused by hepatitis C virus (genotype 1), on background of triple AVT with telaprevir high level of immediate virologic response and low level of the preterm treatment discontinuation was marked.

Key words: HCV-infection, telaprevir, pegilated interferon, ribavirin, anemia, rash, early access program.

В мире насчитывается более 185 млн инфицированных *вирусом гепатита С* (ВГС), ежегодно от этого заболевания умирает около 500 000 человек [1, 2]. Россия занимает пятое место в мире по числу заболевших гепатитом С — 5,8 млн инфицированных, или 4,1% от общего населения страны [3], эпидемия ограничивается преимущественно популяцией лиц, употребляющих внутривенные наркотики [4].

Основным генотипом ВГС в России является *генотип 1b* (ВГС-1b) [5, 6]. В данном случае согласно международным рекомендациям показано назначение комбинации пегинтерферона, рибавирина и одного из двух недавно одобренных препаратов из группы ингибиторов протеаз — телупревира или боцепревира [7, 8].

Основным ограничивающим фактором при этом является профиль *нежелательных явлений* (НЯ), особенно риск развития анемии, кожной сыпи и других проявлений токсичности, которые могут привести к досрочному прекращению лечения [9, 10]. Развитие указанных явлений наиболее вероятно у пациентов с более тяжелым поражением печени — мостовидным фиброзом (F3) или циррозом (F4). В регистрационных исследованиях III фазы частота достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) на фоне *противовирусной терапии* (ПВТ) с телупревиrom была наименьшей при нулевом ответе на предшествующее лечение и у пациентов с выраженным фиброзом или *циррозом печени* (ЦП) [11, 12].

Программа раннего доступа (*early access program* — ЕАР) к телупревиру стартовала в конце 2011 г., в ней приняли участие 16 государств. Целью программы являлась оценка эффективности и безопасности терапии комбинацией пегилированного интерферона, рибавирина и телупревира у более 2000 ранее не получавших либо получавших лечение пациентов с мостовидным фиброзом или циррозом печени. В статье изложены результаты анализа вирусологического ответа на ПВТ и данные о безопасности телупревира у первых 153 российских пациентов, которые достигли 16-й недели лечения.

Материал и методы исследования

В программу раннего доступа включались пациенты с мостовидным фиброзом или компенсированным ЦП (класс А по Чайлду—Пью), обусловленными ВГС-1 инфекцией. Основными критериями включения были: возраст от 18 до 70 лет; наличие ВГС генотипа 1; количественное определение уровня РНК ВГС в сыворотке крови; документально подтвержденный фиброз печени, оцененный с помощью биопсии или неинвазивных методов, таких как Фибротест или Фиброскан, при проведении которых определяется тяжелый фиброз [METAVIR F3 или Ishak 3–4 (S3,4)] либо

цирроз [METAVIR F4 или Ishak 5–6 (S5,6)]; в анализах крови содержание нейтрофилов $>1500/\text{мм}^3$, тромбоцитов $>90\,000/\text{мм}^3$, гемоглобина $>12\text{ г/дл}$ для женщин и 13 г/дл для мужчин.

Пациенты исключались из исследования, если в истории болезни или по другим источникам имелись данные о декомпенсации заболевания печени, наличии гепатоцеллюлярной карциномы, в случае инфицирования или ко-инфекции другими генотипами ВГС (отличными от генотипа 1), а также вирусом гепатита В, вирусом иммунодефицита человека или в анамнезе отмечалось злоупотребление алкоголем, применение ингибиторов протеаз или полимераз ВГС.

Протокол исследования был подписан главными исследователями в исследовательском центре и одобрен Независимым этическим комитетом в каждом центре, принимавшем участие в работе. До проведения каких-либо процедур в рамках ЕАР все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Лечение

В первые 12 нед больные получали телупре-вир в дозе 750 мг каждые 8 ч в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином. Выбор препаратов пегилированного интерферона (альфа 2a или альфа 2b) и рибавирина (Ребетол) проводили в соответствии с местными рекомендациями по ведению пациентов. После 12-недельного курса тройной ПВТ пегилированный интерферон и рибавирин применяли еще в течение 12 или 36 нед в зависимости от вирусологического ответа на лечение и/или типа ответа на предшествующую терапию [13]. Сопутствующий прием пегилированного интерферона и рибавирина осуществляли согласно рекомендациям в инструкциях по применению препаратов. На 4-й и 12-й неделях лечения на основании вирусологического ответа проводилась оценка на соответствие критериям отмены препаратов. В случае если уровень РНК ВГС превышал 1000 МЕ/мл, все препараты отменялись.

Оценка эффективности терапии

Для определения уровня РНК ВГС использовалась стандартная полимеразная цепная реакция локальных лабораторий. Уровни РНК ВГС классифицировались как определяемые — выше количественного предела определения ($>25\text{ МЕ/мл}$); как определяемые, но ниже нижнего количественного предела определения ($<25\text{ МЕ/мл}$) и неопределяемые — вирус в крови не обнаруживался.

Оценка безопасности

На каждом визите исследования для оценки степени тяжести нежелательных явлений использовали критерии Центра контроля инфекционных заболеваний США [14] за исключением кожной

сыпи, для которой в протоколе имелась собственная градация степени тяжести: 1-я степень (легкая) — один или несколько локализованных изолированных очагов, 2-я степень (умеренная) — диффузная сыпь с вовлечением менее 50% площади поверхности тела, 3-я степень (тяжелая) — диффузная сыпь с вовлечением более 50% площади поверхности тела или со значимыми системными проявлениями и 4-я степень (очень тяжелая, жизнеугрожающая) — генерализованная буллезная сыпь, синдром Стивена—Джонсона или синдром Лайела (токсический эпидермолиз). Медикаментозное лечение пациентов с кожной сыпью 1-й и 2-й степени тяжести проводилось по усмотрению врача-исследователя. В случае если кожная сыпь 2-й степени прогрессировала до 3-й степени или исходно была зафиксирована 3-я степень тяжести, прием телопревира прекращали. Если у пациента с кожной сыпью в течение 7 дней после отмены телопревира не отмечалось симптоматического или объективного улучшения, рибавирин также отменяли. У всех больных при развитии кожной сыпи 4-й степени тяжести незамедлительно прекращали прием всех препаратов.

Уровень Hb оценивали до лечения и на 2, 4, 8 и 12-й неделях исследования, а при необходимости и далее (могли проводиться дополнительные визиты по усмотрению врача-исследователя). Анемия указывалась в индивидуальной регистрационной карте как нежелательное явление. Если она развивалась во время лечения, то проводилась коррекция дозы рибавирина в соответствии с рекомендациями в инструкции по применению препарата. Телопревир отменяли лишь тогда, когда уменьшение дозы рибавирина либо его отмена не приводили к улучшению состояния пациента с анемией. Уменьшение дозы телопревира было запрещено и лечение им после его отмены не могло быть возобновлено. В исследовании допускалось назначение таких методов лечения анемии, как гемотрансфузия, применение эритропоэтина, препаратов железа.

Статистические методы

Проведенный анализ по оценке эффективности и безопасности (*Intent to Treat* — ИТТ) включал в себя 153 российских пациента, которые получили хотя бы одну дозу телопревира и закончили 16 нед лечения и более. В ходе анализа рассчитывалось количество больных, у которых уровень РНК ВГС был ниже нижней определяемой границы как в общей популяции ($n=153$), так и в отдельных подгруппах с различным анамнезом предшествующей терапии. Двумя основными анализируемыми конечными точками были неопределяемость РНК ВГС на 4-й неделе (*быстрый вирусологический ответ* — БВО) и на обоих визитах — на 4-й и 12-й неделе (*продленный быстрый вирусологический ответ* — пБВО).

Также было проанализировано, какой процент пациентов на 4-й и 12-й неделях имел уровень РНК ВГС ниже нижнего предела количественного определения, но при этом оставался определяемым при качественной оценке. В процессе анализа (при отсутствии результатов оценки вирусной нагрузки в какой-либо из точек определения) больные классифицировались как имеющие определяемый уровень РНК ВГС (отсутствие данных приравнивалось к неудачному анализу).

В дополнительный анализ по оценке УВО включили пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу телопревира и завершили лечение с оценкой вирусной нагрузки через 12 нед после его окончания. При оценке безопасности, была проанализирована частота развития нежелательных явлений различной степени выраженности и вероятность их связи с приемом телопревира в соответствии с критериями Центра контроля инфекционных заболеваний США.

Проведенный анализ результатов открытого несравнительного исследования эффективности и безопасности телопревира у 153 пациентов из России был описательным. Статистические сравнения между подгруппами пациентов не проводились.

Результаты исследования

Исходные характеристики и распределение пациентов

В табл. 1 представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (средний возраст 44 года, 69% были мужского пола, 99% являлись представителями белой расы). В целом из 153 пациентов у 79 (52%) был мостовидный фиброз (F3) и у 74 (48%) — цирроз печени (F4). Оценка выраженности фиброза с помощью Фиброскана на момент начала лечения была проведена у 122 пациентов, средний результат эластометрии составил 12,6 кПа (разброс 8,1–39,8). Почти все больные (97%) были инфицированы ВГС-1b; у 106 (69%) исходный уровень РНК ВГС был больше либо равен 800 000 МЕ/мл.

В анализируемой группе 56 (37%) пациентов ранее не получали лечение, 38 (25%) были с рецидивами после предшествующей терапии, 7 (5%) — с предшествующим частичным ответом, 42 (28%) — с предшествующим нулевым ответом, 10 (7%) — с вирусологическим прорывом в прошлом.

Из 153 больных 142 (93%) завершили запланированный курс лечения телопревиrom, тогда как у 11 (7%) он был прекращен досрочно ранее 12-й недели — у 10 вследствие развития нежелательных явлений и у одного ранее не получавшего терапию пациента отмечена неэффективность лечения.

Таблица 1

Исходные характеристики обследованных пациентов (n=153)

Исходные характеристики	Количество пациентов
Возраст, годы (разброс значений)	44 (19–64)
Индекс массы тела, кг/м ² (разброс значений)	27 (18–47)
Масса тела, кг (разброс значений)	83 (49–126)
Мужской пол, n (%)	106 (69)
Расовая или этническая принадлежность, n (%):	
белые	152 (99)
негроиды, азиаты или другие	1 (1)
ВГС подтип 1, n (%):	
1a	3 (2)
1b	149 (97)
другой подтип или отсутствие данных	1 (1)
РНК ВГС, МЕ/мл, n (%):	
<800 000	47 (31)
>800 000	106 (69)
Альфа-фетопrotein, пг/мл, n (%):	
<50	151 (99)
>50	2 (1)
Стадия заболевания печени, n (%):	
F3	79 (52)
F4	74 (48)
Результат эластометрии, кПа (разброс значений)	12,6 (8,1–39,8)
Пациенты, ответившие на предшествующее лечение, n (%):	
ранее не лечившиеся	56 (37)
с предшествующим нулевым ответом	42 (28)
с предшествующим частичным ответом	7 (5)
с рецидивом после предшествующего лечения	38 (25)
с вирусологическим прорывом в прошлом	10 (7)

Примечания: 1) проценты могут не составить в целом 100% для каждой категории из-за округления значений; 2) индекс массы тела — масса тела в килограммах, разделенная на рост в квадратных метрах; 3) расовую и этническую принадлежность пациенты определяли самостоятельно.

Эффективность терапии

В табл. 2 представлены данные по количеству больных, у которых имелся неопределяемый уровень РНК ВГС на 4-й и/или 12-й неделе лечения. В целом из 153 у 109 (71%) пациентов уровень РНК ВГС был неопределяемым на 4-й неделе, а к 12-й неделе число таких пациентов составило 94% (144 из 153). У 108 (71%) уровень РНК ВГС был неопределяемым как на 4-й неделе, так и на 12-й неделе. Уровень супрессии РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях (пБВО) был выше у ранее не получавших лечение пациентов (42 из 56, 75%) и у больных с рецидивом после предшествующего лечения (34 из 38, 89%) по сравнению с пациентами с предшествующим частичным ответом (3 из 7, 43%) и с предшествующим нулевым ответом (22 из 42, 52%).

На рис. 1 представлено количество больных в процентном соотношении, которые имели неопределяемый уровень РНК ВГС либо уровень РНК ВГС был ниже нижнего количественного предела определения, но все еще определяемый. На 4-й неделе у 109 (71%) пациентов уровень РНК был неопределяемым, плюс дополнительно у 36 (24%) больных он был определяемым, но ниже нижнего количественного предела определения. На 12-й неделе почти все обследуемые, имевшие ранее уровень РНК меньше нижнего количественного предела определения, достигли неопределяемого уровня: на данном визите у 144 (94%) из 153 пациентов отмечен неопределяемый уровень РНК ВГС и дополнительно у 2 (1,3%) больных уровень РНК был определяемым, но меньше нижнего количественного предела определения.

Таблица 2

Пациенты с неопределяемым уровнем РНК ВГС на 4-й, 12-й неделе
или на обоих визитах, *n* (%)

Предшествующее лечение	4-я неделя, БВО	12-я неделя, РВО	4-я + 12-я неделя, продленный БВО
Ранее не лечившиеся (<i>n</i> =56)	43 (77)	53 (95)	42 (75)
С рецидивом после предшествующего лечения (<i>n</i> =38)	34 (89)	38 (100)	34 (89)
С предшествующим частичным ответом (<i>n</i> =7)	3 (43)	6 (86)	4 (57)
С предшествующим нулевым ответом (<i>n</i> =42)	22 (52)	37 (88)	22 (52)
С вирусологическим прорывом (<i>n</i> =10)	7 (70)	10 (100)	6 (60)
Все пациенты (<i>n</i> =153)	109 (71)	144 (94)	108 (71)

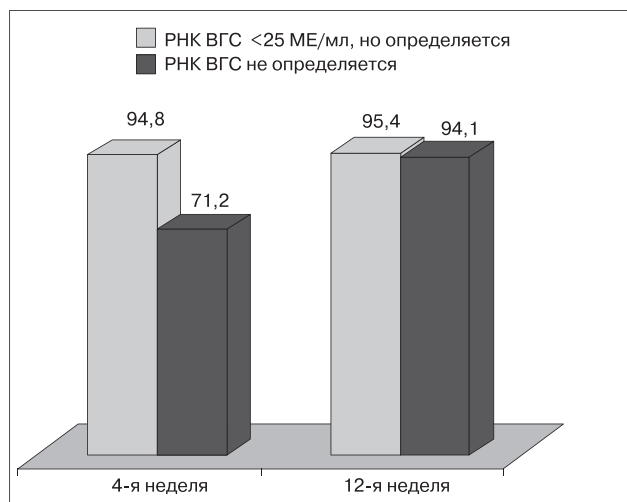


Рис. 1. Вирологический ответ на 4-й и 12-й неделях лечения (*n*=153), %

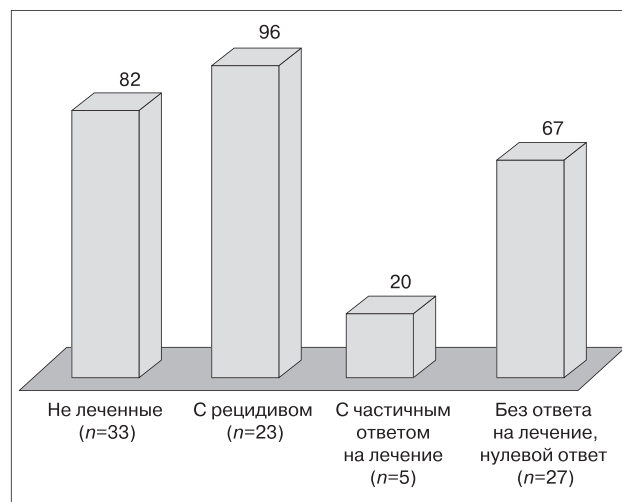


Рис. 2. Частота устойчивого вирусологического ответа, %

На рис. 2 показано количество пациентов, достигших УВО, из 94 доступных для оценки. В целом процент лиц, достигших УВО, составил 78% (73 из 94). Уровень УВО был выше у больных, ранее не получавших лечение и с рецидивом в прошлом — у 27 из 33 (82%) и у 22 из 23 (96%) соответственно. Количество пациентов с частичным ответом в прошлом было слишком ограничено для оценки (*n*=5). Среди больных с нулевым ответом УВО был достигнут у 67% (у 18 из 23). Пять из 6 пациентов (83%) с предшествующим вирусологическим прорывом достигли УВО.

Безопасность и переносимость

В табл. 3 представлено количество больных в процентном соотношении, у которых были отмечены различные виды нежелательных явлений. За 16 нед исследования у 87 (57%) из 153 пациентов наблюдалось как минимум одно нежелательное явление 2–4-й степени тяжести, которое было расценено, по меньшей мере, как связанное с проводимым лечением теляпревиром. Наиболее частыми НЯ были анемия (*n*=63; 41%), тромбоцитопения (*n*=15; 10%), гиперуринемия (*n*=7; 5%) кожная сыпь (*n*=7; 5%) и зуд (*n*=5; 3%). У 12

(8%) пациентов отмечены выраженные нежелательные явления: анемия (*n*=5; 3%), тромбоцитопения (*n*=2; 1%) и нейтропения (*n*=2; 1%). У 10 человек лечение теляпревиром было прекращено досрочно по ряду вышеуказанных причин: анемия (*n*=6; 4%), тромбоцитопения (*n*=2; 1%), кожная сыпь (*n*=2; 1%). У 2 пациентов зарегистрировано более одного нежелательного явления, приведшего к отмене теляпревира.

Как видно из табл. 3, большинство больных смогли успешно продолжить курс лечения, несмотря на развитие НЯ: из 87 пациентов, у которых наблюдалось их появление (2–4-я степень тяжести), у 10 (11%) лечение теляпревиром было прекращено, тогда как 77 пациентов (89%) завершили его.

В табл. 4 показан процент больных, у которых развивалась анемия, определяемая различными методами. У 93 (61%) пациентов выявлена анемия 1-й степени тяжести (т. е. уровень Hb был ниже 11 г/дл или снизился как минимум на 2,5 г/дл). Следует отметить, что согласно терминологии протокола данного исследования анемией считалось изменение содержания Hb, в том числе в пределах нормальных значений. Так, например, снижение с 16 г/дл исходно до 13,5 г/дл на фоне лечения

Таблица 3

Связанные с проводимым лечением нежелательные явления 2–4-й степени тяжести, серьезные нежелательные явления и отмена препарата, *n* (%)

Вид нежелательного явления	Нежелательные явления 2–4-й степени тяжести, связанные с проводимым лечением	Серьезные нежелательные явления	Отмена препарата в связи с нежелательными явлениями
Любые явления	87 (57)	12 (8)	10 (7)
Анемия	63 (41)	5 (3)	6 (4)
Тромбоцитопения	15 (10)	2 (1)	2 (1)
Кожная сыпь	7 (5)	1 (1)	2 (1)
Гиперуриемия	7 (5)	0	0
Зуд	5 (3)	0	0
Гипербилирубинемия	3 (2)	1 (1)	1 (1)
Нейтропения	2 (1)	2 (1)	1 (1)
Гипокальциемия	2 (1)	0	0
Утомляемость	2 (1)	0	0
Галлюцинации*	0	1 (1)	0

Примечание. В подгруппах показаны все случаи нежелательных явлений 2–4-й степени тяжести, связанные с проводимым лечением, о которых в исследовании сообщали как минимум двое пациентов, а также все случаи серьезных нежелательных явлений и отмены препарата.

*Серьезное нежелательное явление в виде галлюцинаций не было связано с проводимым лечением, вследствие чего оно не включалось в первую категорию нежелательных явлений 2–4-й степени тяжести, связанных с проводимой терапией.

Таблица 4

Критерии анемии у обследованных больных (*n*=153)

Тип анемии	Критерий	Количество пациентов, абс. число (%)
Анемия 1–4-й степени тяжести (любой этиологический фактор)	Нб 10–10,9 г/дл или снижение на 2,5–3,4	93 (61)
Анемия 2–4-й степени тяжести, связанная с применением препарата	Нб 9,0–9,9 г/дл или снижение на 3,5–4,4	63 (41)
Анемия 3-й степени тяжести	Нб 7,0–8,9 г/дл или снижение на >4,5	44 (29)
Анемия 4-й степени тяжести	Нб <7,0 г/дл	4 (3)
Анемия как серьезное нежелательное явление	Констатация СНЯ	5 (3)
Отмена препарата вследствие анемии	Отмена теллапревира	6 (4)

классифицировалось как нежелательное явление 1-й степени.

Для купирования анемии использовались разные методы. Исходно средняя суточная доза рибавирина составляла 1200 мг при расчете на массу тела пациента (14,2 мг/кг/сут). Во время исследования у 50 (33%) больных доза препарата была снижена. Кроме того, у 12 пациентов для лечения анемии применялся эритропоэтин, однако не было ни одного случая назначения гемотрансфузии.

Обсуждение результатов исследования

По результатам проведенного анализа данных, касавшихся 153 российских пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом, которые

получали лечение теллапревиром в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином, в 71% наблюдений был отмечен неопределяемый уровень РНК ВГС как на 4-й, так и на 12-й неделе терапии (пБВО), а частота отмены препарата вследствие нежелательных явлений составила 6,5%. У 73 (78%) из 94 доступных для оценки пациентов был достигнут УВО.

Это самое крупное исследование тройной противовирусной терапии с теллапревиром среди российской популяции пациентов. Оценка терапевтической эффективности и безопасности на уровне государства может иметь большое значение, поскольку между странами имеются различия по характеристикам больных и генотипам ВГС, в разных регионах могут отличаться также методы лечения анемии и других НЯ в зависимости,

например, от доступности эритропоэтина или иных средств.

У проведенного анализа имеются два основных ограничения. *Во-первых*, отсутствует контрольная группа, в связи с чем невозможно сравнить эффективность и безопасность тройной комбинации с другой схемой лечения. Тем не менее, в плацебоконтролируемых исследованиях III фазы эффективность тройной противовирусной терапии с применением телупревира (750 мг каждые 8 ч в течение 12 нед в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином в течение 48 нед) показало значительно более высокий уровень УВО по сравнению с двойной ПВТ пегинтерфероном и рибавирином ($p < 0,001$) [11].

Во-вторых, размер выборки в количестве 153 пациентов слишком мал для достоверной оценки рассмотренной тройной комбинации в различных подгруппах пациентов и для анализа предикторов эффективности и безопасности. Однако данный анализ проведен в общем исследовании с участием 1587 больных. Многофакторный анализ эффективности продемонстрировал более высокий уровень продленного быстрого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК ВГС на 4-й и 12-й неделях) у пациентов с ВГС генотипа 1b, которые исходно имели низкие значения альфа-фетопротейна и у которых показатели РНК были ниже 800 000 МЕ/мл, а также отсутство-

вал нулевой ответ в прошлом. Наиболее важными предикторами анемии были пожилой возраст и исходное число тромбоцитов [15, 16].

В настоящий момент изучается несколько схем лечения без применения интерферона, которые показали высокий уровень достижения УВО в рандомизированных клинических исследованиях [17, 18]. Однако для лечения ВГС генотипа 1 сегодня доступна лишь тройная противовирусная терапия, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и один из ингибиторов протеазы — телупревир или боцепревир. Решение проводить лечение доступными ныне методами или ждать внедрения в практику новых подходов необходимо принимать индивидуально. У больных с выраженным фиброзом печени в исходе хронического гепатита С может не быть времени для ожидания внедрения в практику иных методов лечения.

Выводы

Предварительные результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что пациенты с далеко зашедшими стадиями заболевания — тяжелым фиброзом или циррозом печени — демонстрируют впечатляющий уровень достижения устойчивого вирусологического ответа и при этом приемлемый профиль безопасности.

Список литературы

1. Hanafinah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57:1333–42.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15; 380 (9859):2095–128.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 (2):107–15.
4. Nelson P, Mathers B, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011; 378: 571–83.
5. Samokhvalov E, Nikolaeva L, Al'khovskil S, et al. Frequency of detection of different hepatitis C virus subtypes in the Moscow region. *Vopr Virusol*. 2013; 58:36–40.
6. Viazov S, Kuzin S, Paladi N, et al. Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova and Uzbekistan). *J Med Virol*. 1997; 53:36–40.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55 (2):245–64.
8. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54 (4):1433–44.
9. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009; 360:1839–50.
10. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 365:1014–24.
11. European Medicines Evaluation Agency (EMA) Telaprevir Summary of Product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf. Accessed October 2013.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2417–28.
13. Telaprevir (INCIVEK) Package Vertex Pharmaceuticals.
14. DAIDS Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Bethesda, MD, USA: DAIDS; 2004.
15. Ferreira P, Colombo M, Urbanek M, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: efficacy results to week 16 on 1587 patients from the International Telaprevir Early Access Program. AASLD, Washington, USA, November 2013 [abstract #].
16. Strasser S, Wedermeyer H, Urbanek P, et al. Management and outcomes of anemia in 1587 patients with hepatitis C genotype 1 infection from the International Telaprevir Early Access Program. AASLD, Washington, USA, November 2013 [abstract #].
17. Dusheiko G, Wedemeyer H. New Protease inhibitors and direct-acting antivirals for hepatitis C: interferon's long goodbye. *Gut*. 2012; 61:1647–52.
18. Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2012; 56 (suppl. 1):88–100.

Эффективность и безопасность первого отечественного препарата пегилированного интерферона альфа-2b «ПегАльтевир» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: предварительные результаты клинического исследования III фазы

В. Т. Ивашкин¹, Е. Н. Бессонова², П. О. Богомолов³, Н. И. Гейвандова⁴,
К. В. Жданов⁵, М. В. Маевская¹, В. Г. Морозов⁶, Ч. С. Павлов¹,
В. Д. Пасечников⁷, И. Ю. Хоменко⁸, А. В. Ягода⁴

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

² ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1»

³ ООО «Клиническая больница Центросоюза»

⁴ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»

⁵ ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России

⁶ Общество с ограниченной ответственностью Медицинская компания «Гепатолог»

⁷ ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁸ МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко г. Ростова-на-Дону»

Efficacy and safety of the first domestic pegilated interferon alpha-2b «Pegaltevir» at chronic hepatitis C: pilot data of phase III clinical study

V.T. Ivashkin¹, Ye.N. Bessonova², P.O. Bogomolov³, N.I. Geyvandova⁴,
K.V. Zhdanov⁵, M.V. Mayevskaya¹, V.G. Morozov⁶, Ch.S. Pavlov¹, V.D. Pasechnikov⁷,
I.Yu. Khomenko⁸, A.V. Yagoda⁴

¹ State educational government-financed institution of higher professional education

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

² Government healthcare institution «Sverdlovsk regional clinical hospital N 1»

³ LLC «Tsentrsoyuz Clinical hospital»

⁴ Stavropol region State government-financed healthcare institution

«Stavropol regional clinical center of specialized medical care»

⁵ State military educational government-financed institution of higher professional education

«Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation

⁶ LLC «Hepatologist» medical company

⁷ State educational government-financed institution of higher professional education

«Stavropol state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁸ Municipal health care institution «Semashko City hospital N 1, Rostov-on-Don»

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения России

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Science head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, director of 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, chief extraordinary gastroenterologist of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный специалист-гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Свердловским областным гепатологическим центром. Контактная информация: ben@okb1.ru

Bessonova Yelena N. — MD, PhD, chief expert - gastroenterologist of the Sverdlovsk region, head of the Sverdlovsk regional hepatological center. Contact information: ben@okb1.ru

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов ПегАльтевир и ПегИнtron в составе комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, не получавших лечение.

Материал и методы. В исследование включено 140 больных хроническим гепатитом С, ранее не получавших противовирусную терапию. Пациенты были рандомизированы в 4 группы. Группы отличались в зависимости от получаемого препарата и генотипа вируса гепатита С. Все пациенты получали ПегАльтевир или ПегИнtron в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела в неделю и рибавирин 800–1400 мг в сутки. Предварительная оценка эффективности препаратов основывалась на частоте достижения *быстрого и раннего вирусологического ответа* (БВО и РВО), динамике биохимических показателей, динамике уровня пегинтерферона альфа и неоптерина в крови. Также оценивались параметры безопасности.

Результаты. Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий частоты достижения БВО и РВО при применении двух препаратов пегинтерферона альфа-2b. Не было отличий по частоте достижения биохимического ответа, а также по безопасности в группах ПегАльтевира и ПегИнtrона. Динамика концентрации пегинтерферона альфа в крови коррелировала с концентрацией неоптерина как в группах ПегАльтевира, так и в группах ПегИнtrона.

Выводы. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту достижения БВО и РВО, а также приемлемый профиль безопасности препарата ПегАльтевир, сопоставимые с препаратом ПегИнtron при хроническом гепатите С у больных, ранее не получавших противовирусное лечение.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, пегинтерферон альфа-2b, ПегАльтевир.

Aim of investigation. Comparative assessment of efficacy and safety of Pegaltevir and PegIntron in within pattern of combined antiviral therapy in previously untreated patients with chronic hepatitis C.

Material and methods. Overall 140 patients with chronic hepatitis C, who received no antiviral therapy previously were included in original study. Patients were randomized in 4 groups. Groups differed in relation to received drug and hepatitis C virus genotype. All patients received 1,5 mkg per 1 kg body weight per week of Pegaltevir or PegIntron and 800–1400 mg of ribavirin per day. Preliminary estimation of drug efficacy was based on rates of *rapid and early virologic response* (RVR and EVR) achievement, dynamics of biochemical tests, dynamics of blood level of peginterferon alpha and neopterin. Safety features were estimated as well.

Results. Comparative analysis has demonstrated absence of statistically significant distinctions of RVR and PBO rates at application of two peginterferon alpha-2b drugs. There were no differences in frequency of achievement of serologic response, as well as safety in Pegaltevir and PegIntron groups. Dynamics of blood concentration of peginterferon alpha correlated to neopterin concentration both in Pegaltevir group and in PegIntron group.

Conclusions. Study results have shown high rates of RVR and PBO achievement, and acceptable safety profile of Pegaltevir, comparable with that of PegIntron at chronic hepatitis C in previously untreated patients.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, peginterferon alpha-2b, Pegaltevir.

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий гепатологическим отделением КДО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель областного гепатологического центра, главный гепатолог Министерства здравоохранения Московской области

Bogomolov Pavel O. — MD, head of hepatology department of diagnostic center, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute, head of regional hepatology center, chief hepatologist of Ministry of Healthcare of the Moscow region

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии СтавГМУ
Geyvandova Natalya I. — MD, PhD, professor, chair of hospital course of internal diseases, Stavropol state medical university

Жданов Константин Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный инфекционист Министерства обороны России

Zhdanov Konstantin V. — MD, PhD, professor, head of chair of infectious diseases, Kirov military medical academy, chair infectious disease physician of the Ministry of Defence of the Russian Federation

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, deputy clinical director, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

В настоящее время проблема лечения *хронического гепатита С* (ХГС) представляется чрезвычайно актуальной для здравоохранения большинства стран. По данным ВОЗ, 130–210 млн человек в мире больны ХГС [10].

По оценкам отечественных экспертов, в *Российской Федерации* (РФ) число лиц, инфицированных *вирусом гепатита С* (ВГС), составляет порядка 2–5 млн [6]. При этом заболеваемость ХГС имеет тенденцию к росту, достигнув в 2011 г. 39,9 на 100 тыс. населения [4]. Без эрадикации вируса у 30–40% больных ХГС развивается цирроз печени [11], а у 3–8% — гепатоцеллюлярная карцинома [9]. Осложнения цирроза печени, обусловленного хронической инфекцией вируса гепатита С, служат главной причиной инвалидизации и смертности, составляя 30 и 4,5–5% соответственно [6].

Немаловажной проблемой является тот факт, что в последние годы растет распространенность ХГС прежде всего среди лиц моложе 40 лет [4], т. е. среди населения репродуктивного возраста, представляющего основной трудовой потенциал страны.

Все сказанное свидетельствует о том, что лечение ХГС является чрезвычайно важной проблемой гепатологии, а обеспечение доступными, эффективными и безопасными противовирусными средствами — одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения.

В связи с тем что пегилированные интерфероны превосходят нативные по эффективности, в России и за рубежом общепринятой клинической практикой при назначении *противовирусной терапии* (ПВТ) больным ХГС является использование комбинации препаратов *пегилированного интерферона альфа* (ПегИФН- α) и рибавирина [1–3, 5, 7, 8].

До настоящего времени в РФ было зарегистрировано два препарата ПегИФН- α — ПегИФН- α -2а и ПегИФН- α -2b зарубежного производства. Препараты ПегИФН- α входят в перечень стратегически значимых лекарственных средств, производство которых должно быть обеспечено на территории РФ, и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Таким образом, очевидно, что российскому здравоохранению требуется отечественный аналог. Данный факт послужил основанием для разработки первого российского препарата ПегИФН- α -2b — ПегАльтевира (международное непатентованное наименование: Пэгинтерферон альфа-2b).

ПегАльтевир является воспроизведенным препаратом ПегИнтрона. Сырьем для получения субстанции ПегИФН- α -2b послужил безметиониновый человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, соответствующий по показателям качества Европейской фармакопеи. Для пегилирования использован реактив того же производителя,

что и для препарата ПегИнтрон, соответствующий международным требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice). При разработке препарата ПегАльтевир воспроизведены ключевые моменты технологии, и состав готовой лекарственной формы ПегАльтевира полностью совпадает с составом препарата ПегИнтрон.

Сравнительные аналитические исследования данных препаратов показали их сопоставимость по составу продукта, биологической активности, чистоте, профилю позиционных изомеров, профилю примесей. В доклинических исследованиях доказано, что они являются сопоставимыми по биологической активности, безопасности и переносимости, фармакокинетическому и фармакодинамическому профилям. Сравнительная оценка фармакокинетических и фармакодинамических параметров, а также профиля безопасности у здоровых добровольцев также продемонстрировала сопоставимость ПегАльтевира и ПегИнтрона.

Материал и методы исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное клиническое исследование III фазы (ПегА-04–2012) было организовано в соответствии с требованиями российского законодательства и международными рекомендациями.

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности препаратов ПегАльтевир и ПегИнтрон в составе комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, ранее не получавших лечение.

Первичными задачами исследования были сравнительная оценка частоты *быстрого вирусологического ответа* (БВО) и *раннего вирусологического ответа* (РВО), а также параметров безопасности комбинированного противовирусного лечения ПегАльтевир + рибавирин и ПегИнтрон + рибавирин у пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ.

БВО оценивался как отрицательный тест на РНК вируса после 4-й недели терапии, РВО — как отрицательный тест на РНК после 12-й недели терапии (полный РВО) или снижение вирусной нагрузки не менее чем в 100 раз (частичный РВО). Вирусную нагрузку определяли методом полимеразной цепной реакции с чувствительностью 15 МЕ/мл.

Кроме вирусологического ответа, эффективность терапии оценивали по динамике активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в сыворотке крови — биохимический ответ. Безопасность определяли путем регистрации *нежелательных явлений* (НЯ), оценки динамики основных витальных параметров и лабораторных показателей, а также психического статуса по шкале Бека. Кроме того, изучали иммуногенность препаратов по кон-

центрации нейтрализующих антител к ИФН- α , а также динамику концентрации пегинтерферона альфа и неоптерина в крови.

Исследование проходило в 8 исследовательских центрах различных регионов РФ.

Величина выборки исследуемых групп, необходимая для доказательной оценки эффективности и безопасности ПБТ, была рассчитана с использованием модели «non-inferiority trial» (Chow Shein-Chung. Sample size calculations for clinical trials WIREs Comp Stat 2011, 3: 414–427. doi: 10.1002/wics.155). В качестве рабочей гипотезы о средней величине РВО при комбинированной ПБТ (ПегАльтевир + рибавирин), согласно данным литературы, для генотипов ВГС 1/4 было принято значение 50%, для генотипов ВГС 2/3 – 70%. Уровень ошибки I рода – 5%, II рода – 20%. При проведении расчета численности выборки была принята модель с неравным числом пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения – 3:1. Необходимое количество наблюдений для выявления ожидаемых статистически значимых различий для обследуемых с генотипами ВГС 1/4 в этом случае составило 69 человек: в группе 1 (ПегАльтевир + рибавирин) – 52, в группе 2 (ПегИнtron + рибавирин) – 17. Для пациентов с генотипами ВГС 2/3 величина выборки составила 59 человек: в группе 3 (ПегАльтевир + рибавирин) – 44, в группе 4 (ПегИнtron + рибавирин) – 15. С учетом погрешности величины выборки, учитывающей выбывание пациентов, принятой равной 10%, итоговая численность выборки составила 140 пациентов (в каждую группу было добавлено по 3 пациента).

Проведена блоковая рандомизация, обеспечивающая соотношение групп терапии исследуемым препаратом (1 и 3) и препаратом сравнения (2 и 4) в необходимом соотношении 3:1.

В 1-ю группу ($n=55$) вошли пациенты с генотипами ВГС 1/4, получавшие ПегАльтевир, во 2-ю группу ($n=20$) – с генотипами 1/4, получавшие ПегИнtron, в 3-ю группу ($n=47$) – с генотипами 2/3 (ПегАльтевир), в 4-ю группу ($n=18$) – с генотипами 2/3 (ПегИнtron).

Всем пациентам была назначена комбинированная ПБТ, включавшая ПегАльтевир или ПегИнtron в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю и рибавирин (Ребетол) 800–1400 мг в сутки (дозировка рассчитывалась в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов).

Предварительная оценка параметров эффективности и безопасности проведена по итогам 12 нед ПБТ. Пациенты, не достигшие РВО, завершили исследование, остальные продолжают лечение до 24–48 нед (в зависимости от генотипа ВГС) – до достижения вторичных задач. Этими задачами являются сравнительная оценка частоты ответа по окончании курса терапии и получения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО).

Ниже представлены предварительные результаты исследования по достижению первичных задач.

Все рассматриваемые группы пациентов были описаны методами описательной статистики. В зависимости от характера данных описательный статистический анализ включал в себя: для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, медиану; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, а также медиану и первый и третий квартили; для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, – абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений.

При сравнении параметров до начала терапии и после контроля в одной и той же группе пациентов были использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, – критерий Уилкоксона; для качественных параметров, принимающих только два возможных значения, – критерий Мак-Немура.

При сравнении параметров в двух исследуемых группах были использованы: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, – критерий Манна–Уитни; для качественных параметров – критерий χ^2 .

Все использованные статистические критерии были двусторонними. Для каждого критерия уровень значимости соответствовал 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные характеристики исследуемой популяции

Сравнительная оценка исходных характеристик пациентов, получавших ПегАльтевир (основные группы) и ПегИнtron (контрольные группы), представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, демографические и антропометрические данные пациентов в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона статистически значимых различий не имели. Доля мужчин составила – 68 и 74%; женщин – 32 и 26% соответственно. Средний возраст был 36,6 и 34,9 года.

Таблица 1

Сравнительная оценка исходных характеристик пациентов,
получавших ПегАльтевир и ПегИнtron

Параметры	Основные группы (1, 3), n=102	Контрольные группы (2, 4), n=38	p
Пол, абс. число (%):			
мужчины	69 (67,65)	28 (73,68)	>0,05
женщины	33 (32,35)	10 (26,32)	>0,05
Средний возраст, лет	36,6±9,3	34,9±6,5	>0,05
Средний рост, см	174,3±9,2	176,8±8,9	>0,05
Средняя масса тела, кг	73,9±12,4	74,3±12,1	>0,05
Среднее значение индекса массы тела, кг/см ²	24,2±2,8	23,7±3,0	>0,05
Средний возраст при постановке диагноза хронического гепатита С, лет	33,0±10,2	30,7±9,0	>0,05
Средняя длительность заболевания, лет	3,6±0,4	4,2±0,7	>0,05
Генотип вируса гепатита С, абс. число (%):			
1	55 (53,90)	20 (52,60)	>0,05
4	0,00	0,00	>0,05
1/4	55 (53,90)	20 (52,60)	>0,05
2	5 (4,90)	2 (5,26)	>0,05
3	42 (41,18)	16 (42,11)	>0,05
2/3	47 (46,1)	18 (47,4)	>0,05
Среднее значение вирусной нагрузки, МЕ/мл	550 092±87 942	323 333±101 518	>0,05
IL-28b, абс. число (%):			
C>T:			
C/C	41 (40,20)	16 (42,11)	>0,05
C/T	47 (46,08)	14 (36,84)	>0,05
T/T	14 (13,73)	8 (21,05)	>0,05
T>G:			
G/G	4 (3,92)	4 (10,53)	>0,05
T/G	35 (34,31)	14 (36,84)	>0,05
T/T	63 (61,76)	20 (52,63)	>0,05
Результаты биопсии печени, абс. число (%):			
индекс гистологической активности (METAVIR):			
A0	2 (1,96)	0 (0,00)	>0,05
A1	46 (45,10)	25 (65,79)	>0,05
A2	48 (47,06)	12 (31,58)	>0,05
A3	6 (5,88)	1 (2,63)	>0,05
фиброз (METAVIR):			
F0	0 (0,00)	0 (0,00)	>0,05
F1	66 (64,71)	28 (73,68)	>0,05
F2	30 (29,41)	8 (21,05)	>0,05
F3	5 (4,90)	1 (2,63)	>0,05
F4	1 (0,98)	1 (2,63)	>0,05

Среднее значение индекса массы тела равнялось 24,2 и 23,7 кг/см².

Не было выявлено различий, имеющих статистическую значимость, и в характеристиках основного заболевания. Средняя длительность анамнеза болезни в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона составила 3,6 и 4,2 года. Средняя вирусная

нагрузка достигала 550092 и 323333 МЕ/мл соответственно.

Статистически значимых различий между группами по полиморфизму гена IL-28b не зарегистрировано.

Результаты морфологического исследования ткани печени показали, что у большинства пациен-

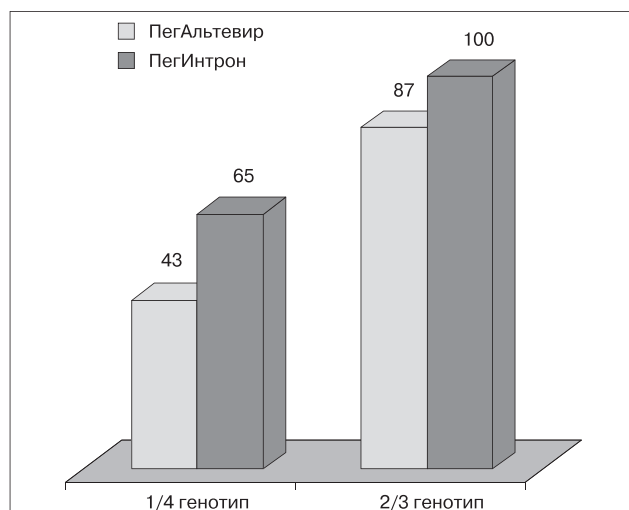


Рис. 1. Частота достижения БВО (%)

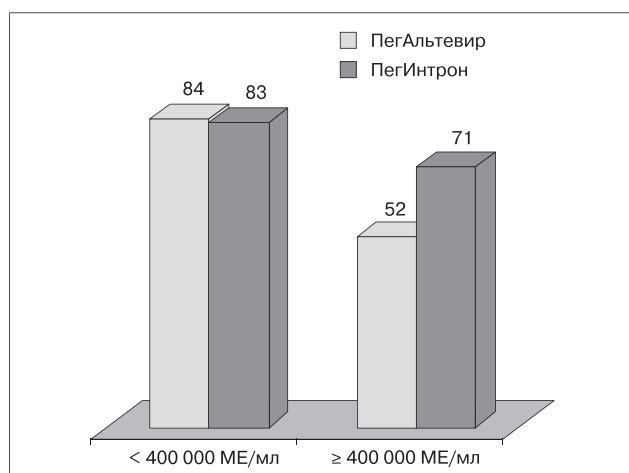


Рис. 2. Частота достижения БВО при генотипах ВГС 1/4 в зависимости от величины вирусной нагрузки

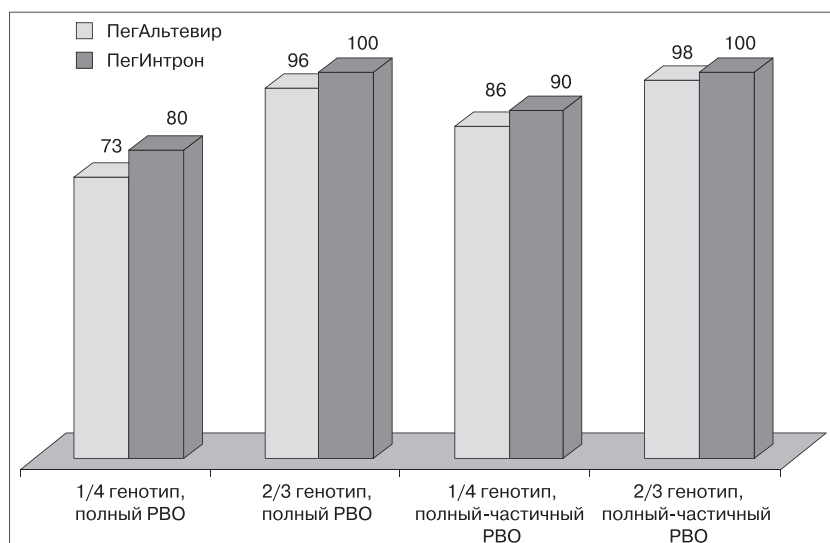


Рис. 3. Частота достижения РВО

тов как в группах ПегАльтевира, так и в группах ПегИнтрона индекс гистологической активности по шкале METAVIR соответствовал A1 (45,10 и 65,79%) и A2 (47,06 и 31,58%), что указывает на слабо выраженную и умеренную активность гепатита, а степень фиброза — F1 (64,71 и 73,68%) и F2 (29,41 и 21,05%) — портальный фиброз.

Таким образом, популяции пациентов в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона по своим основным исходным характеристикам были сопоставимыми.

Оценка быстрого вирусологического ответа

Частота достижения БВО в зависимости от генотипа ВГС представлена на рис. 1.

Как видно на рисунке, частота достижения БВО на фоне препаратов ПегАльтевир и ПегИнтрона у пациентов с генотипами ВГС 1/4 составила 43% (23) и 65% (13), у пациентов с генотипами ВГС 2/3—87% (40) и 100% (18) соответственно. Статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено ($p>0,05$).

В связи с тем, что величина вирусной нагрузки и генотип ВГС являются прогностическими факторами достижения вирусологического ответа, представляла интерес частота достижения БВО при неблагоприятных генотипах 1/4 в сочетании с низкой вирусной нагрузкой (<400 000 МЕ/мл) и высокой вирусной нагрузкой (≥400 000 МЕ/мл). Результаты сравнительной оценки показаны на рис. 2.

При низкой вирусной нагрузке (<400 000 МЕ/мл) частота достижения БВО на фоне ПегАльтевира и ПегИнтрона составила 84% (26/31) и 83% (10/12) соответственно. При вирусной нагрузке ≥400 000 МЕ/мл эти показатели составили 52% (12/23) и 71% (5/7). Различия между группами были статистически не достоверными ($p>0,05$).

Таким образом, статистически значимых различий по частоте достижения БВО у больных ХГС, не получавших лечение, на фоне комбинированной ПВТ, включающей ПегАльтевир или ПегИнtron, не было.

Оценка раннего вирусологического ответа

Частота достижения РВО в зависимости от генотипа ВГС представлена на рис. 3.

Полный РВО в группах ПегАльтевира был достигнут у 73% (40) пациентов с генотипами 1/4 и 96% (44) пациентов с генотипами 2/3. В группе ПегИнтрона эти показатели составили 80% (16) и 100% (18) соответственно.

Анализ всех случаев РВО, как полного, так и частичного, про-

Таблица 2

Основные нежелательные явления, зарегистрированные на фоне противовирусной терапии

Нежелательные явления	Степень тяжести	Основные группы (1, 3)		Контрольные группы (2, 4)		p
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Нейтропения	Слабая	16	15,7	4	10,5	>0,05
	Умеренная	27	26,5	14	36,8	>0,05
	Тяжелая	29	28,4	9	23,7	>0,05
Лейкопения	Слабая	14	13,7	7	18,4	>0,05
	Умеренная	43	42,2	12	31,6	>0,05
	Тяжелая	13	12,6	6	15,8	>0,05
Анемия	Слабая	37	36,3	15	39,5	>0,05
	Умеренная	8	7,8	3	7,9	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Лихорадка	Слабая	23	22,6	11	28,9	>0,05
	Умеренная	14	13,7	5	13,2	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Тромбоцитопения	Слабая	30	29,4	12	31,3	>0,05
	Умеренная	2	2,0	2	5,3	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Гриппоподобный синдром	Слабая	21	2,0	7	18,4	>0,05
	Умеренная	12	11,8	4	10,5	>0,05
	Тяжелая	4	3,9	1	2,6	>0,05
Гипербилирубинемия	Слабая	9	8,8	4	10,5	>0,05
	Умеренная	11	10,8	6	15,8	>0,05
	Тяжелая	1	1,0	2	5,3	>0,05
Реакция в месте введения	Слабая	19	18,6	6	15,8	>0,05
	Умеренная	1	1,0	0	0	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Слабость	Слабая	12	11,8	6	15,8	>0,05
	Умеренная	1	1,0	0	0	>0,05
	Тяжелая	0	0	0	0	>0,05
Депрессия	Слабая	8	7,8	3	7,9	>0,05
	Умеренная	0	0	2	5,3	>0,05
	Тяжелая	0	0	1	2,6	>0,05

демонстрировал, что в группе ПегАльтевира их частота составила 86% (47) у пациентов с генотипами 1/4 и 98% (46) у пациентов с генотипами 2/3. На фоне ПегИнтрона все случаи РВО в зависимости от генотипа ВГС составили 90% (18) и 100% (18) соответственно.

Разница частоты полного РВО и всех случаев РВО (полный и частичный) у пациентов с генотипами 1/4 и 2/3 в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона статистически значимых различий не имела ($p>0,05$).

Таким образом, частота достижения РВО у больных ХГС, не получавших лечение, на фоне комбинированной ПВТ, включающей ПегАльтевир или ПегИнтрон, была сопоставимой.

Оценка динамики вирусной нагрузки

Оценка динамики средней вирусной нагрузки на фоне терапии выявила статистически значимое ее снижение в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона после 4 нед ПВТ: у пациентов с генотипами ВГС 1/4 — с 745745 до 23055 МЕ/мл ($p<0,00001$) и с 578592 до 53378 МЕ/мл ($p=0,011$); у пациентов с генотипами ВГС 2/3 — с 307982 до 2346 МЕ/мл ($p=0,0055$) и с 104633 до 0 МЕ/мл ($p=0,014$) соответственно. Во всех группах средняя вирусная нагрузка продолжала снижаться в течение 12 нед терапии без статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p>0,05$).

Таблица 3

Коррекция дозы препаратов, отмена противовирусной терапии
и назначение корректирующей терапии

Параметры	Основные группы (1, 3)		Контрольные группы (2, 4)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Коррекция дозы пегилированного интерферона α -2b	2	2,0	3	7,9	>0,05
Коррекция дозы рибавирина	0	0	0	0	>0,05
Отмена противовирусной терапии	0	0	1	2,6	>0,05
Назначение корректирующей терапии	63	16,8	15	10,4	>0,05

Оценка биохимического ответа

Исходный средний уровень АЛАТ был повышен как в основных группах (1-я группа — 85,7 ЕД/л, 3-я группа — 131,1 ЕД/л), так и в контрольных (2-я группа — 68,6 ЕД/л; 4-я группа — 98,3 ЕД/л). У пациентов с генотипами 1/4 нормализация концентрации АЛАТ произошла через 4 нед ПВТ и в группе ПегАльтевира, и в группе ПегИнтрона — 32,8 и 29,2 ЕД/л соответственно. У пациентов с генотипами 2/3 уровень АЛАТ достиг нормальных значений в группе ПегАльтевира через 8 нед ПВТ (30,7 ЕД/л), а в группе ПегИнтрона — через 12 нед (39,6 ЕД/л). Спустя 12 нед лечения уровень АЛАТ находился в пределах референсных значений во всех группах. Таким образом, частота достижения биохимического ответа составила 100% во всех группах.

Выборочная оценка динамики концентрации ПегИФН- α и неоптерина

В ходе исследования была проведена выборочная оценка фармакокинетического параметра — концентрации ПегИФН- α и фармакодинамического параметра — концентрации эффекторного белка *неоптерина* (НПТР) в сыворотке крови у 12 пациентов с генотипом 1 основной группы и у 11 пациентов с генотипом 1 контрольной группы, отобранных случайным образом.

И в группе ПегАльтевира, и в группе ПегИнтрона отмечалось увеличение концентрации ПегИФН- α и НПТР в сыворотке крови, достигшее статистической значимости уже через 4 нед ПВТ: 922,8 пг/мл и 4,4 нг/мл (ПегАльтевир) и 1147,1 пг/мл и 4,5 нг/мл (ПегИнтрон); $p < 0,01$. На протяжении 12 нед лечения в обеих группах между динамикой ПегИФН- α и НПТР была зарегистрирована прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,99$; $p = 99\%$).

Оценка безопасности и переносимости

Наиболее распространенные нежелательные явления, которые были зарегистрированы в исследуемых группах с частотой >10%, представлены в табл. 2.

Анализ продемонстрировал, что спектр основных НЯ на фоне ПВТ в основных и контрольных группах сопоставим. Наиболее распространенными НЯ (>10%) были нейтропения, лейкопения, анемия, лихорадка, тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, гипербилирубинемия, гиперемия в месте введения, слабость и депрессия. По степени тяжести ни по одному НЯ статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). Важно отметить, что во всех группах преобладали НЯ легкой и умеренной степени тяжести.

В табл. 3 представлена частота коррекции дозы препаратов, отмены ПВТ и назначения корректирующей терапии.

Как видно из табл. 3, частота коррекции дозы пегилированного интерферона α -2b, отмены ПВТ и назначения корректирующей терапии в основных и контрольных группах статистически значимых различий не имела ($p > 0,05$).

Причиной коррекции доз препаратов и назначения корректирующей терапии были хорошо известные НЯ, описанные в литературе для препаратов пегилированного интерферона α -2b.

Отмена ПВТ потребовалась в одном случае из-за нарастания степени тяжести депрессии на фоне ПегИнтрона.

Изменения основных витальных параметров и лабораторных показателей на фоне терапии в большинстве случаев не выходили за пределы физиологической нормы. Единичные случаи статистически значимых различий между группами ПегАльтевира и ПегИнтрона (колебания уровня натриемии, гликемии и билирубинемии в пределах референсных значений) клинического значения не имели.

Динамика психического состояния пациентов по шкале Бека в группах ПегАльтевира и ПегИнтрона была также сопоставимой ($p > 0,05$).

Спектр, частота и интенсивность зарегистрированных НЯ, отклонения лабораторных показателей и параметров физического статуса ни в одной из групп не превысили ожидаемых, основанных на литературных данных о безопасности и переносимости ПегИФН- α -2b.

Оценка иммуногенности

Анализ выработки нейтрализующих антител показал, что в большинстве случаев рост титра либо отсутствовал — 72% (ПегАльтевир) и 84% (ПегИнtron), либо нарастал в пределах референсных значений — 25% (ПегАльтевир) и 8% (ПегИнtron). Частота увеличения титра нейтрализующих антител выше верхней границы нормы в двух группах составила 2% и 0%. Ни в одном случае статистически значимых различий между препаратами зафиксировано не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о том, что они обладают сопоставимой иммуногенностью.

Выводы

Применение препарата ПегАльтевир в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут для лечения больных ХГС, ранее не получавших противовирусную терапию, характеризуется высокой частотой достижения БВО и РВО, а также приемлемым профилем безопасности.

Отсутствие достоверных различий в отношении частоты достижения БВО и РВО, а также спектра и выраженности нежелательных явлений у пациентов с ХГС на фоне ПВТ позволяет прогнозировать сопоставимые результаты эффективности терапии (окончание лечения, УВО) и безопасность препаратов ПегАльтевир и ПегИнtron.

Список литературы

1. Жданов К. В., Козлов К. В., Сукачев В. С. Эволюция противовирусной терапии хронических гепатитов В, С и D // Журн. инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.
1. Zhdanov K. V., Kozlov K. V., Sukachev V. S. Evolution of antiviral therapy of chronic hepatitis B, C and D // Zhurn. infektologii. — 2009. — Vol. 1, N 4. — P. 23–35.
2. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Морозова М. А. и др. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 36–44.
2. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Morozova M. A. et al. Modern modes of treatment of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 1. — P. 36–44.
3. Никитин И. Г. Пегилированные интерфероны-альфа: новые возможности в лечении хронического гепатита С // Фарматека. — 2002. — № 9. — С. 26–32.
3. Nikitin I. G. Pegilated interferon-alpha: new options in treatment of chronic hepatitis C // Farmateka. — 2002. — N 9. — P. 26–32.
4. Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Чуланов С. В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиол. и инфекцион. болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–9.
4. Pimenov N. N., Chulanov V. P., Chulanov S. V. et al. Hepatitis C in Russia: epidemiologic features and routes of improvement of diagnostics and monitoring // Epidemiol. i infektsion. bolezni. — 2012. — N 3. — P. 4–9.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 2. — С. 41–70.
5. Guidelines on diagnostics and treatment of adult patients by hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2013. — Vol. 23, N 2. — P. 41–70.
6. Ющук Н. Д., Знойко О. О., Дудина К. Р. и др. Проблемы учета заболеваемости и смертности от хронического гепатита С в Российской Федерации // Здравоохранение. — 2012. — № 12. — С. 68–74.
6. Yushchuk N. D., Znoyko O. O., Dudina K. R. et al. Morbidity and mortality accounting issues for chronic hepatitis C in the Russian Federation // Public health services. — 2012. — N 12. — P. 68–74.
7. AASLD practice guidelines: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update // Hepatology. — 2009. — Vol. 49, № 4. — P. 1335–1374.
8. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 245–264.
9. Ioannou G., Splan M., Weiss N. et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 938–945.
10. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164. Revised October 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Accessed March 5, 2009.
11. Yang J. D., Roberts L. R. Hepatocellular carcinoma: a global view // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7. — P. 448–458.

Значение медико-генетического консультирования при заболеваниях органов пищеварения

Т.В. Филиппова

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

Value of medical genetic consultation at digestive organs diseases

T.V. Filippova

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

Цель обзора. Рассмотреть значение медико-генетического консультирования при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Представлен анализ часто встречаемой наследственных гастроэнтерологических заболеваний, диагностируемых с участием врача-генетика. Показана роль наследственных факторов в проявлении моногенных и мультифакториальных заболеваний ЖКТ. Обоснована важность использования современных молекулярно-генетических технологий для выявления ранних стадий гастроэнтерологических заболеваний. Определены общие для всех консультирующихся пациентов с рассматриваемой патологией показания для проведения медико-генетического консультирования.

Заключение. Выявление нарушений функционирования различных генов и своевременное медико-генетическое консультирование позволяют проводить раннюю диагностику, выбирать оптимальную схему лечения, осуществлять профилактику заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, наследственные болезни, мутации, профилактика, прогноз.

The aim of review. To discuss value of medical genetic consultation at diseases of *gastro-intestinal tract* (GIT).

Key points. The analysis of frequent hereditary gastroenterological diseases diagnosed with participation of doctor - geneticist. The role of hereditary factors in manifestation of monogenic and multifactorial diseases of a GIT is demonstrated. Value of modern molecular genetic technologies for detection of early stages of gastroenterological diseases is proved. General indications for medical genetic consultation for all gastro-intestinal diseases are determined.

Conclusion. Detection of disorders of functioning of various genes and duly medical genetic consultation allow to carry out early diagnostics, choose optimum mode of treatment and prevent diseases of GIT.

Key words: medical genetic consultation, hereditary diseases, mutations, preventive maintenance, prognosis.

Филиппова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики, заведующая отделением медицинской генетики УКБ № 2, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».
Контактная информация: dr.filippova@mail.ru

Filippova Tamara V. — MD, PhD, professor of chair medical the geneticists, head of department of medical genetics, University clinical hospital N 2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Contact information: dr.filippova@mail.ru

Современный уровень организации медицинской помощи не представляется возможным без участия медико-генетического обеспечения. От выяснения генетической основы того или иного заболевания будет зависеть успех его лечения и профилактики. По данным ВОЗ, более 90% всей патологии человека составляют болезни с наследственным предрасположением за исключением моногенных и хромосомных болезней, имеющих единственно генетическую природу возникновения, а также травм и ожогов. Клинические реакции инфекционной патологии при воздействии вирусов и бактерий также во многом зависят от генотипа. Расшифровка структуры генома человека открыла реальные возможности для понимания молекулярных основ болезней, разработки принципиально новых стратегических подходов к их диагностике и лечению.

Заболевания *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) занимают видное место в структуре патологии внутренних органов. По данным статистики, в России они составляют около 2500 на 100 тыс. населения [6, 7]. Бесспорно, что подавляющая часть из них представлена широко распространенными хроническими заболеваниями мультифакториальной природы, такими как: гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологическая патология ЖКТ и др. Предрасположенность к заболеваниям чаще всего имеет полигенную основу (сочетание аллелей нескольких генов), реже — моногенную. Тем не менее, у пациентов гастроэнтерологического профиля нередко встречаются и моногенные наследственные синдромы: болезнь Жильбера, муковисцидоз, болезнь Вильсона—Коновалова и др. Показана тесная взаимосвязь генетических нарушений с клиническими проявлениями заболеваний.

В последнее десятилетие отмечается значительный прогресс в гастроэнтерологии, который во многом связан с развитием молекулярных технологий. Применение молекулярно-генетических методов в случае моногенной патологии позволяет идентифицировать весь спектр геномных нарушений, тем самым точно установить причину заболевания и предсказать возможность ее появления в потомстве. Расшифровка этиопатогенеза мультифакториальных заболеваний значительно труднее, так как в процесс развития конкретной формы патологии вовлечены десятки генов. Во всех этих случаях для определения генетической компоненты заболеваний необходимо медико-генетическое консультирование. Цель его проведения:

- уточнение наследственного характера заболевания;
- выбор метода и определение характера мутаций для исследования;
- разъяснение медико-генетического заключения (анализа);

- определение прогноза здоровья и риска возникновения аналогичных заболеваний в семье;
- выбор методов терапии (в ряде случаев);
- определение основных путей профилактики заболевания в семье.

Важность участия врачей-генетиков в постановке диагноза, интерпретации молекулярно-генетических анализов, прогнозе заболевания, его профилактике и иногда в коррекции лечения мы продемонстрируем на примере некоторых часто встречаемых заболеваний.

Нередко диагностируемым наследственным моногенным заболеванием в практике гастроэнтерологов является **синдром Жильбера** — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся эпизодами желтухи и повышением уровня непрямого билирубина в сыворотке крови. Его распространенность в России 5%, среди европейцев 2–5%, азиатов 3%, африканцев 36% [3, 15]. Причиной болезни является инсерция (вставка) дополнительного нуклеотида в область ТА-повторов в промоторном регионе гена UGT1A1 (2q37), кодирующего фермент *уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазу 1* (УДФГТ1). В норме количество ТА-повторов в промоторе равно 6, увеличение до 7 или 8 приводит к снижению экспрессии гена UGT1A1 и, как следствие, к уменьшению функциональной активности фермента УДФГТ1 [11, 16].

Совершенно очевидно, что в гомозиготном или гетерозиготном состоянии функциональная активность фермента УДФГТ1 снижается и это обязательное условие для возникновения синдрома Жильбера. У гомозиготных носителей мутации заболевание характеризуется более высоким исходным уровнем билирубина и более тяжелыми клиническими проявлениями. У гетерозиготных носителей преобладает латентная форма заболевания. Характерные клинические симптомы — астения (быстрая утомляемость), слабость, дискомфорт или незначительные боли в области правого подреберья, желтушность склер, слизистой оболочки полости рта, кожных покровов различной степени выраженности, тошнота, горечь во рту, изжога, отрыжка. Однако возможно и отсутствие каких-либо визуальных проявлений болезни. В связи с этим существует мнение, что синдром Жильбера является генетической особенностью организма, а не заболеванием. Но важно помнить о том, что: фермент глюкуронилтрансфераза необходим для обезвреживания не только билирубина, но и многочисленных токсических веществ, а также для метаболизма многих лекарственных препаратов.

Таким образом, следует говорить о снижении детоксикационной функции печени как таковой, а уровень билирубина служит лишь наглядным индикатором ее состояния. К тому же известно, что синдром Жильбера повышает риск развития другой патологии печени, желчных путей, других

органов. В половине случаев ему сопутствуют хронический холецистит, холангит, гепатит, хронические заболевания желудка, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки. Риск развития желчнокаменной болезни при наличии синдрома Жильбера в 3 раза выше. Самый быстрый метод выявить синдром Жильбера — прямая ДНК-диагностика, заключающаяся в определении числа ТА-повторов в гене UGT1A1. Назначение исследования ТА-повторов в гене UGT1A1 важно в следующих случаях:

- для подтверждения диагноза синдрома Жильбера;
- при дифференциальной диагностике синдрома Жильбера и других заболеваний, сопровождающихся гипербилирубинемией;
- перед началом лечения с использованием лекарственных средств, обладающих гепатотоксическими эффектами;
- при возможности осложнений терапии иринотеканом (противоопухолевым препаратом);
- при слабовыраженной неинфекционной желтухе;
- если концентрация билирубина увеличена при других нормальных биохимических показателях крови;
- при отягощенном семейном анамнезе (неинфекционная желтуха, гипербилирубинемия).

Варианты молекулярно-генетического анализа могут быть следующими:

- 1) UGT1A1 (ТА)6/(ТА)6 — генотип, не связанный с развитием синдрома Жильбера;
- 2) UGT1A1 (ТА)6/(ТА)7 — генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гетерозиготном состоянии, связан с риском развития синдрома Жильбера;
- 3) UGT1A1 (ТА)7/(ТА)7 — генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гомозиготном состоянии, связан с риском развития синдрома Жильбера.

Итак, диагноз синдрома Жильбера в классическом варианте можно поставить при обнаружении (ТА)7(ТА)7-аллеля. Полученные данные о генотипических особенностях индивида необходимы в профилактике, диагностике, когда решающее значение имеют результаты клинического обследования, и в лечении. Имеются сообщения, что при гомозиготном генотипе (ТА)7(ТА)7 по гену УДФГТ1 у индивидов отмечается нарушение метаболизма таких лекарственных веществ, как парацетамол, рифампицин и толбутамид. Гомозиготный полиморфизм также предполагает повышенную частоту побочных эффектов (гематотоксичность и гепатотоксичность) при использовании иринотекана в моно- и комбинированной химиотерапии колоректальных опухолей; от применения средних доз выраженность гематологических токсических эффектов незначительная, от высоких — выраженная. Необходимость назначе-

ния молекулярно-генетического анализа и интерпретации полученных результатов определяется врачом-генетиком при проведении медико-генетического консультирования.

Очевидны мечты человечества о бессмертии и продлении жизни. Естественно, при этом предполагается хорошее качество жизни. Обеспечить его, в первую очередь, должны новейшие профилактические вмешательства во все системы человека на молекулярном уровне. Между тем многочисленные исследования показали, что пациенты терапевтических клиник в большинстве случаев обращаются к врачу, когда течение болезни сопровождается выраженными клиническими проявлениями и осложнениями, тогда как в практику врачей-гастроэнтерологов стремительно входят технологии молекулярной генетики, позволяющие проводить даже доклиническую диагностику многих тяжелых инвалидизирующих заболеваний.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, являются мультифакториальными. Многочисленные исследователи считают, что в возникновении ВЗК участвуют многие внешние и внутренние факторы. Накоплены данные о роли генетических факторов в развитии заболеваний, их влиянии на особенности клинической картины и установлено более 40 генов, полиморфизм которых ассоциирован с развитием ВЗК. Генетическая компонента заболеваний, несомненно, играет значимую роль в диагностике этой патологии.

Рассмотрим значение исследований полиморфизмов генов, ассоциированных с ВЗК, на примере **болезни Крона**. Ген NOD2, расположенный на длинном плече хромосомы 16 (впоследствии его название изменено на CARD15), был идентифицирован в 2001 г. Этот ген кодирует белок, содержащий домен активации каспазы (caspase recruitment domain-containing protein 15). CARD15 является членом суперсемейства Ced-4, регулирующего апоптоз.

К настоящему времени хорошо известна взаимосвязь между ВЗК и мутациями в гене CARD15 [2, 4]. Обычно выделяют четыре полиморфных варианта гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp, Gly908Arg, c.3020 ins C, IVS8+158), связанных с повышенным риском развития болезни Крона. В европейских популяциях каждый из этих вариантов встречается не более чем у 5% населения. Однако сегодня известно не менее 34 вариантов гена, по крайней мере, 25 из которых связаны с рассматриваемой патологией [9, 12].

Достоверные ассоциации с болезнью Крона показаны и для полиморфного варианта Arg30Gln еще одного гена — DLG5; риск заболевания резко возрастает при наличии в генотипе этого полиморфизма в сочетании с c.3020 ins C гена NOD2/CARD15. В 2001 г. выявлен еще один локус, кото-

рый включает два гена, ассоциированных с болезнью Крона — SLC22A4 и SLC22A5. Позже описано два полиморфизма в этих генах (с.1672С Т и —207G С), которые находятся в сильном неравном сцеплении и создают диаллельный гаплотип риска (ТС), который часто встречается у пациентов с болезнью Крона. Обнаружение одного полиморфного аллеля гена NOD2/CARD15 в генотипе не оказывает значительного влияния на риск болезни Крона, а двух полиморфных аллелей повышает риск развития болезни в 2 раза. Носительство трех и более полиморфных аллелей гена NOD2/CARD15 увеличивает этот риск в 38 раз [4, 12, 13]. Отечественные ученые выявили ассоциации различных полиморфных аллелей с клиническими признаками и особенностями течения болезни Крона:

- наличие инсерции с.3020 ins С в гомозиготном состоянии или сочетания с.3020 ins С в гетерозиготном состоянии с другими полиморфными вариантами показывает ассоциацию с развитием илеита при болезни Крона;

- носительство полиморфных вариантов R702W, с.3020 ins С в гомозиготном и гетерозиготном состоянии в сочетании с другими полиморфными вариантами ассоциировано с хроническим непрерывным течением заболевания;

- установлена связь локуса IBD5 с ранним началом болезни Крона;

- носительство полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 (преимущественно с.3020 ins С, G908R) ассоциировано с повышенным риском хирургического лечения пациентов с болезнью Крона.

Исходя из изложенного, можно заключить, что молекулярно-генетические исследования для диагностики и профилактики болезни Крона показано:

- пациентам с впервые выявленной болезнью Крона, так как обнаружение одного полиморфного варианта этих генов или более влияет на прогноз тяжести заболевания и риск возникновения осложнений;

- родственникам пациентов с диагнозом болезнь Крона;

- исследование основных полиморфных вариантов NOD2/CARD15 целесообразно для дифференциальной диагностики болезни Крона с язвенным колитом и не дифференцируемым неспецифическим колитом.

Необходимо помнить, что выявление мутаций в генах NOD2/CARD15, DLG5, SLC22A4, SLC22A5 не является установлением или подтверждением диагноза, но при этом риск развития заболевания в течение жизни у людей с мутациями составляет 60–70% [2, 9].

Особенно перспективным является использование генетических технологий в области онкологической патологии ЖКТ. В качестве примера

можно рассмотреть значение уже имеющихся данных молекулярно-генетических исследований для диагностики, лечения и профилактики **рака толстой кишки** (РТК). Совершенно очевидно, что пациенты с клиническими признаками этого заболевания всегда обращаются к гастроэнтерологу. И только в редких случаях, при планировании деторождения, врач-генетик выясняет, имеются ли в семье консультирующихся родственники с онкологическими заболеваниями кишечника. Поскольку РТК, впрочем как и другие онкологические заболевания ЖКТ, является патологией с наследственной компонентой, вполне логично участие врача-генетика в уточнении диагноза, интерпретации молекулярно-генетических исследований а также в профилактике этой тяжелой патологии человека.

Основываясь на современных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, РТК относят к онкологическим заболеваниям с наиболее выраженным вкладом наследственности. Около 10% всех злокачественных образований в этой области развивается в соответствии с законами Менделя, т. е. рак толстой кишки является аутосомно-доминантным заболеванием.

Доля пациентов с онкологически отягощенным анамнезом составляет 20–30%. К спорадическим формам относится около 60% случаев [6, 10]. Тяжелые последствия при РТК, как правило, наступают из-за позднего диагноза, когда болезнь приобретает запущенную форму. Определение наследуемых мутаций в генах, ответственных за предрасположенность к данной патологии с риском 70–100%, укажет на необходимость диспансерного наблюдения и проведения профилактических мероприятий. Периодические обследования обеспечат, в случае возникновения заболевания, его раннее обнаружение и эффективное лечение.

Наиболее известными формами наследственного поражения толстой кишки являются *семейный аденоматозный полипоз* (САП) и *наследственный непוליозный рак толстой кишки* (ННКРР) — синдром Линча.

Семейный аденоматозный полипоз — аутосомно-доминантное заболевание, популяционная частота которого 1 на 8000 новорожденных. Частота развития рака на фоне САП составляет около 100% [8, 10].

САП является первым заболеванием, ассоциированным с РТК, для которого был идентифицирован ген предрасположенности APC, картированный на участке 5q21. Исследования показали, что ген содержит 15 экзонов. Основная часть мутаций ассоциирована с 15-м экзоном, который составляет 75% кодирующей последовательности ДНК гена APC. Установлено около 500 мутаций гена APC, связанных с САП. Мутации в гене APC выявляются в 95% случаев классического САП.

Специфическая мутация в гене APC, названная I1307K, ассоциируется с меньшим количеством полипов кишечника, чем при типичной форме САП (обнаружена у 6% популяции евреев-ашкенази) [6, 10]. Большинство тяжелых вариантов САП, включая диффузный и множественный полипоз, синдром Гарднера и РТК, ассоциировано с мутациями в кодонах 1250–1464 [5, 17]. Важно, что мутации в одном аллеле гена APC наблюдаются до злокачественной трансформации клеток толстой кишки и свидетельствуют о начале процесса, ведущего к озлокачествлению. Такая информация позволяет проводить эффективную профилактику рака толстой кишки.

Показана тесная взаимосвязь генетических нарушений с клиническими проявлениями болезни. Более благоприятное течение обусловлено мутациями в 9-м экзоне [14, 16]. Следует отметить, что мутации в гене APC происходят при различных типах РТК и наблюдаются более чем в 80% возникающих новообразований. Их обнаружение позволяет выявить самые ранние стадии процессов, приводящих к раковой опухоли, и предпринять профилактические меры, предотвращающие развитие заболевания. Формирование опухоли характеризуется также появлением мутаций в гене K-ras, которые также рекомендуется выявлять, и помимо этого экспрессией специфического маркера — гена GCS. В случаях когда у пациентов при наличии САП не выявлялись мутации в гене APC, на хромосоме 1p32-34 обнаружили ген MYH, ассоциированный с аутосомно-рецессивной формой САП. Мутации MYH выявлены только у больных с множественным полипозом и с единичными полипами. Установлена популяционная зависимость мутаций гена MYH. Так, мутации Y165 и G382D с частотой 75% встречаются в кавказском регионе [18].

Наследственный неполипозный колоректальный рак толстой кишки (синдром Линча) — частая наследственная форма РТК с аутосомно-доминантным типом наследования. На долю синдрома Линча приходится 2–3% всех случаев колоректальных карцином. В основе патогенеза этого синдрома лежит нарушение системы репарации неспаренных оснований ДНК. В опухолевых клетках дефект репарации проявляется в виде нестабильности длины микросателлитных повторов (микросателлитная нестабильность) [5]. Причиной возникновения ННКРР являются герминальные гетерозиготные мутации генов, ответственных за ошибки репарации ДНК, в сочетании с микросателлитной нестабильностью.

К настоящему времени идентифицировано 7 основных генов, ассоциированных с ННКРР — hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3, EXO1. Основная часть мутаций (около 90%) приходится на гены hMLH1 и hMSH2 (126 мутаций) [17, 18]. Другие мутации встречаются

редко. Известно, что мутации в гене MSH6 связаны с атипичным течением и доброкачественным течением синдрома Линча. В генах hPMS1 и hPMS2 описаны только 5 мутаций. Для постановки диагноза сначала назначается тестирование в генах hMLH1 и hMSH2, и если мутации в них не найдены, исследование проводят в других генах [10, 17].

Диагностика синдрома Линча достаточно трудная задача, она складывается из глубокого анализа семейной истории с последующим тщательным изучением результатов ДНК-тестирования.

Важным этапом в постановке генетического диагноза РТК является медико-генетическое консультирование пациентов с онкологическими заболеваниями толстой кишки. Основные вопросы, которые ставятся при этом:

- в каких случаях назначается молекулярно-генетический анализ?;
- какие гены и какие мутации в них необходимо исследовать?;
- как интерпретируются результаты молекулярно-генетического исследования?;
- какой прогноз рака толстой кишки при семейном анамнезе?

Совершенно очевидно, что разные формы РТК обусловлены мутациями в разных генах. Выбор генов и перечня необходимых мутаций в них определяется индивидуально на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, а также с учетом национальной принадлежности пациента и эпидемиологии мутаций. Соответственно интерпретируются результаты. Однако существуют общие для всех консультирующихся показания для проведения молекулярно-генетических исследований:

- при семейном анамнезе заболевания;
- при первичных опухолях, локализованных как в пределах толстой кишки, так и в других органах (молочных железах, матке, простате);
- при рецидиве рака толстой кишки.

Конечной целью медико-генетического консультирования пациентов с РТК является выявление мутации, ответственной за его развитие у конкретного индивида и его родственников и разъяснение риска развития заболевания взрослым членам семьи. Если генетическое повреждение у больного выявлено, необходимо проведение пресимптоматического тестирования у ближайших родственников на предмет наследования этой мутации. Что касается скрининга семей с онкологической патологией толстой кишки и их медико-генетического консультирования, то работа в данном направлении имеет перспективное значение. Пока это единственный подход для организации и функционирования системы генетической профилактики наследственных форм рака [1, 5, 16]. На сегодняшний день специализированные медико-генетические консультации выполняют задачу

профилактики онкологической патологии в три этапа [1]:

- генетический скрининг;
- генетическое консультирование: определение риска развития злокачественного заболевания для родственников больного (прогноз здоровья) и его будущих детей (прогноз потомства);
- клинико-генетический мониторинг за состоянием здоровья лиц, отнесенных к контингенту повышенного генетического риска.

Список литературы

1. Гарькавец Р.Ф., Белев Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака. СПб—М., 2001. — С. 10–16.
1. Garkavtseva R.F., Belev N.F. Genetic aspects of colorectal cancer // Novel in treatment of colorectal cancer. SPb—M, 2001. — P. 10–16.
2. Кандикова В.А., Шумилов П.В., Щагина О.А., Поляков А.В. Молекулярно-генетические исследования аутовоспалительных заболеваний кишечника у российских больных: Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков // Мед. генетика (приложение). — 2010. — № 5. — С. 77.
2. Kandikova V.A., Shumilov P.V., Schagina O.A., Polyakov A.V. Molecular genetic studies of inflammatory bowel diseases in Russian patients: Data of VI congress of the Russian society of medical geneticists // Med. genetika (suppl.). — 2010. — N 5. — P. 77.
3. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. и др. Дифференциальная диагностика доброкачественных билирубинемий // Клин. мед. — 2001. — № 3. — С. 8–13.
3. Kuznetsov A.S., Fomina I.G., Tarzimanova A.I. et al. Differential diagnostics of benign bilirubinemas // Klin. med. — 2001. — N 3. — P. 8–13.
4. Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Халиф И.Л. и др. Взаимосвязь клинических аспектов болезни Крона с носительством полиморфных вариантов гена NOD 2/CARD 15 // Колопроктология. — 2009. — № 4 (30). — С. 10–17.
4. Loranskaya I.D., Stepanova Ye.V., Khalif I.L. et al. Interrelation of clinical aspects of Crohn's disease with carriage of polymorphic variants of NOD 2/CARD 15 gene // Koloproktologiya. — 2009. — N 4 (30). — P. 10–17.
5. Любченко Л.Н. Клинико-генотипические варианты семейного рака толстой кишки // Практик. онкология. — 2005. — № 2. — С. 132–136.
5. Lyubchenko L.N. Clinical and genotypic variants of family colorectal cancer // Prakt. onkologiya. — 2005. — N 2. — P. 132–136.
6. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году: заболеваемость и смертность // ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена. — 2012. — № 1. — С. 17–136.
6. Chissov V.I. Malignant neoplasms in Russia in 2010: morbidity and a mortality // Gertsen Moscow oncological research institute. — 2012. — N 1. — P. 17–136.

Заключение

Постоянное развитие и совершенствование молекулярно-генетических технологий позволяют понять, что причиной все большего числа болезней, которые раньше связывались только с неправильным питанием, напряженным ритмом жизни, возрастом и т. п., являются и нарушения в функционировании различных генов. Выявить такие нарушения, составить объективный прогноз и выбрать оптимальную схему лечения, а в ряде случаев и предотвратить заболевание — задача медико-генетической службы.

7. Электронная база OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tntrez/dispomim.cgi?id=266600>.
7. OMIM electronic database: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tntrez/dispomim.cgi?id=266600>.
8. Ahlquist D. Molecular detection of colorectal neoplasia // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138 (6). — P. 2127–2139.
9. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L. et al. Genome — wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn disease // Nat. Genet. — 2008. — Vol. 40. — P. 955–962.
10. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24 (4). — P. 417–425.
11. Ferraris A., D'Amato G., Nobili V. et al. Combined test for UGT1A1 —3279T→G and A(TA)_nTAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. // Genet. Test. — 2006. — Vol. 10. — P. 121–125.
12. Friedrichs F., Brescianini S., Annese V. et al. Evidence of transmission ratio distortion of DLG5 R30Q variant in general and implication of an association with Crohn disease in man // Hum. Genet. — 2006. — Vol. 119. — P. 305–311.
13. Hampe J., Franke A., Rosenstiel Ph. et al. A genome — wide association scan of nonsynonymous SNP identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG1AL1 // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 39. — P. 207–211.
14. He Q., Chen H. Development of a multiplex MetyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer // Cancer Genet. Cytogenet. — 2010. — Vol. 202 (1). — P. 1–10.
15. Mukherjee S. Gilbert syndrome, e Medicine, Last Update 15 May 2008. <http://www.emedicine.com/med/TOPIC870>.
16. Sumoto R., Laosombat V., Sadeva A.N. et al. Novel missense mutation on the UGT 1A1 gene in the siblings with Gilbert's syndrome // Pediatr. Int. — 2002. — Vol. 44 (4). — P. 427–432.
17. Tang D., Liu J., Wang D. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer // Clin. Invest. Med. — 2011. — Vol. 34 (2). — P. 88–95.
18. Zlobec I., Bihl M., Schwarb H. Clinicopathological and protein characterization of BRAF — and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis // Int. J. Cancer. — 2010. — Vol. 127 (2). — P. 367–380.

Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и Д3-лимфодиссекции

С. К. Ефетов¹, И. А. Тулина¹, А. Ю. Кравченко¹, Д. Н. Федоров²,
С. В. Ефетов³, П. В. Царьков¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии

²Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского РАМН

³Крымское республиканское учреждение «Онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова», отделение колопроктологии, г. Симферополь

Long-term results of treatment of right-sided colon cancer with mesocolic excision and D3-lymph node dissection

S.K. Efetov¹, I.A. Tulina¹, A.Yu. Kravchenko¹, D.N. Fedorov², S.V. Efetov³, P.V. Tsarkov¹

¹Chair of coloproctology and endoscopic surgery. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science

³Crimea republic institution «Oncologic clinical dispensary n. a. V.M. Efetov», department of coloproctology, Simferopol

Цель исследования. Оценить эффективность Д3-лимфодиссекции с мезоколонэктомией в сравнении со стандартной хирургической техникой правосторонней гемиколэктомии при раке правой половины ободочной кишки в отдаленном периоде.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения рака правой половины ободочной кишки I–III стадий с применением Д2- и Д3-лимфодиссекции. Традиционная правосторонняя гемиколэктомия с Д2-лимфодиссекцией была выполнена 132 пациентам (контрольная группа). Больные после правосторонней гемиколэктомии с Д3-лимфодиссекцией, мезоколонэктомией и соблюдением принципов «no-touch» были включены в исследуемую группу ($n=64$). Группы были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам, а также по распространенности опухолевого процесса.

Результаты. Между контрольной и исследуемой группами были выявлены значимые различия в общей кумулятивной 5-летней выживаемости (69 и 86% соответственно, $p=0,043$) и 5-летней кан-

Aim of investigation. To estimate efficacy of D3-lymph node dissection with mesocolic excision in comparison to standard surgical technique of right hemicolectomy for right colon cancer in long-term terms.

Methods. Comparative analysis of the long-term results of treatment of right colon cancer at I–III stages with D2- and D3-lymph node dissections was carried out. Traditional right hemicolectomy with D2-lymph node dissection was applied in 132 patients (control group). Patients after right hemicolectomy with D3-lymph node dissection, mesocolic excision with «no-touch» principles have been included to the main group ($n=64$). Groups were comparable by demographic and clinical features, and also by stage of local neoplastic spread.

Results. Significant differences in general cumulative 5-years survival rate (69 and 86% respectively, $p=0,043$) and 5-years cancer-specific survival rate (91 and 71% respectively, $p=0,014$) have been revealed between control and main groups. Among patients with involved lymph nodes (III stage) overall 5-years survival

Ефетов Сергей Константинович — кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: efetov@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Yefetov Sergey K. — Chair of coloproctology and endoscopic surgery, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: efetov@mail.ru, 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

церспецифичной выживаемости (91 и 71% соответственно, $p=0,014$). Среди пациентов с пораженными лимфоузлами (III стадия) общая 5-летняя выживаемость после стандартной операции (58%) хуже, чем после правосторонней гемиколэктомии с Д3-лимфодиссекцией (83%, $p=0,042$). У пациентов с Д2-лимфодиссекцией поражение регионарных лимфатических узлов является достоверным прогностическим фактором, ухудшающим общую 5-летнюю выживаемость ($p=0,039$), в то время как при выполнении Д3-лимфодиссекции этот фактор не оказывает влияния на прогноз ($p=0,535$).

Заключение. При раке правой половины ободочной кишки I–III стадий выполнение Д3-лимфодиссекции является значимым фактором, достоверно улучшающим общую 5-летнюю выживаемость. Расширенная лимфодиссекция является фактором, нивелирующим отрицательное влияние на прогноз метастатического поражения лимфатических узлов, которое может реализовываться за счет профилактики развития местного лимфогенного рецидива опухоли.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, мезоколонэктомия, Д3-лимфодиссекция, отдаленные результаты.

Особенности развития, анатомии, физиологии и генетики правой половины ободочной кишки позволяют рассматривать ее злокачественное поражение как отдельную нозологическую единицу [12, 19, 26]. На этот отдел ободочной кишки приходится более трети случаев колоректального рака [3]. Сохраняющаяся в настоящее время тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком [2] делает исследования в этой области особенно актуальными.

Несмотря на широкий спектр онкологических способов воздействия на опухоли, единственным радикальным методом лечения рака ободочной кишки остается хирургический [4]. В течение долгих лет принципы лечения рака правых отделов ободочной кишки не менялись и заключались в выполнении правосторонней гемиколэктомии с перевязкой и пересечением стволов подвздошно-ободочной и правой ободочной артерии в непосредственной близости от места их отхождения от верхней брыжеечной артерии [1, 5].

В России и многих странах западного мира традиционно принято выполнять Д2-лимфодиссекцию [1], в свою очередь на востоке, в частности в Японии, применение Д3-лимфодиссекции уже является стандартным компонентом хирургического лечения рака ободочной кишки [2], кроме этого, единичные исследователи из Европы, опираясь на логическую обоснованность Д3-лимфодиссекции, в последнее время стали сторонниками данной методики для лечения рака толстой кишки [15].

Целью исследования являлась оценка эффективности Д3-лимфодиссекции с мезоколонэктомией в сравнении со стандартной хирургической

rate after standard surgery (58%) was worse, than after right hemicolectomy with D3-lymph node dissection (83%, $p=0,042$). In patients with D2-lymph node dissection the involvement of regional lymph nodes was significant prognostic factor deteriorating overall 5-years survival rate ($p=0,039$) while at D3-lymph node dissection this factor had no effect on the prognosis ($p=0,535$).

Conclusion. At right colon cancer of I–III stages D3-lymph node dissection is the major factor significantly improving overall 5-years survival rate. Extended lymph node dissection is the factor levelling negative prognostic effect of metastatic lymph node involvement which can be accomplished by prevention of local lymphogenic relapse of tumor.

Key words: colon cancer, mesocolic excision, D3-lymph node dissection, long-term results.

техникой правосторонней гемиколэктомии при раке правой половины ободочной кишки.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование является ретроспективно-проспективным, сравнительным. Для анализа выбраны больные раком правой половины ободочной кишки I–III стадий, которым была выполнена резекционная операция с радикальными намерениями. К опухолям правой половины ободочной кишки относили новообразования, локализованные в слепой, восходящей ободочной кишке, а также в печеночном изгибе и правой половине поперечной ободочной кишки.

В первую группу сравнения вошли больные, находившиеся на лечении в проктологическом отделении Крымского республиканского учреждения «Онкологический клинический диспансер» (Украина, г. Симферополь) с 2002 по 2006 г. Вторую группу составили пациенты, оперированные в отделении колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН (Россия, г. Москва) с 2006 по 2012 г. Набор больных во вторую группу осуществляли в проспективном порядке, используя материалы проспективно собираемой базы данных. В первую группу пациентов отбирали ретроспективно по материалам архивных историй болезни.

Хирургическая техника

Отличительными особенностями традиционной правосторонней гемиколэктомии, выполняемой у пациентов первой группы, являются:

— последовательность этапов операции, не соответствующая принципам «no-touch» («не трогай» опухоль): 1) мобилизация кишки с опухолью и брыжейкой, 2) пересечение сосудов, 3) пересечение кишки проксимальнее и дистальнее опухоли, 4) удаление препарата;

— выполнение Д2-лимфодиссекции с перевязкой и пересечением сосудистых структур на неопределенном уровне по отношению к их основанию;

— при отделении ободочной кишки и брыжейки от забрюшинного пространства целостности мезоколональной фасции не придается особого значения.

Во второй группе пациентов хирургическое вмешательство выполнялось согласно принципам «no-touch», а также с расширенной лимфодиссекцией и мезоколонэктомией:

— последовательность оперативных приемов, соответствующая технике «no-touch» [24]: 1) выполнение лимфодиссекции и пересечение питающих сосудов, 2) пересечение кишки проксимальнее и дистальнее опухоли, 3) мобилизация брыжейки ободочной кишки с опухолью, 4) удаление препарата;

— выполнение Д3-лимфодиссекции со скелетизацией верхней брыжеечной вены и пересечением сосудистых структур у их основания;

— сохранение целостности мезоколической фасции при мобилизации и отделении правой половины ободочной кишки.

Подробное описание техники операции было опубликовано нами ранее [6].

В послеоперационном периоде пациентам с III стадией и II стадией высокого риска рекомендовали проведение химиотерапии с применением препаратов группы фторпиримидинов. Окончательное решение о химиотерапевтическом лечении принималось онкологом по месту жительства.

Патоморфологическое исследование

Удаленный материал отправляли для патоморфологического и гистологического исследований, которые проводились по стандартному протоколу в первой группе и по расширенному протоколу во второй группе. При этом расширенный протокол подразумевал кроме стандартно оцениваемых параметров (степень дифференцировки и роста опухоли в пределах кишечной стенки, поражение лимфатического узлов метастазами) определение циркулярной границы резекции и целостности мезоколической фасции [10, 25].

Оценка непосредственных и отдаленных результатов

Ранним послеоперационным периодом считали первые 30 суток после операции. Время с 31-х суток и до последнего дня наблюдения определя-

ли как отдаленный послеоперационный период. Среди параметров отдаленного послеоперационного периода оценивали: число летальных исходов, частоту рецидивирования опухоли, показатели общей и безрецидивной кумулятивной и истинной выживаемости. Также проведен унивариантный анализ влияния различных факторов на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для статистической обработки количественных параметров использовали *t*-критерий Стьюдента, при сравнении категориальных значений — точный тест Фишера. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Майера. Сравнение графиков выживаемости проводили с помощью логарифмического рангового (log-rank) критерия. Унивариантный анализ выполняли методом сравнения кривых выживаемости с учетом значимости различий при log-rank $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего для участия в исследовании отобраны 196 пациентов, из них 132 вошли в первую группу и 64 — во вторую. Характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1, статистически значимых различий между ними по полу, возрасту, стадии заболевания и морфологическому типу опухоли не выявлено. Учитывая незначительное число пациентов с I стадией рака в обеих группах, больные с I и II стадиями были объединены.

В случае местно распространенного характера новообразования приходилось расширять объем оперативного вмешательства для достижения отрицательных (без опухолевого роста) границ резекции. Всего выполнено 9 комбинированных вмешательств в исследуемой группе и 19 — в контрольной. По характеру дополнительно резецируемых органов в двух группах значимых различий не найдено.

В основной группе у 37 пациентов не было выявлено измененных лимфатических узлов (стадия N0), а лимфоузлы с метастазами обнаружены у 27 больных (стадия N1). В то же время после стандартной правосторонней гемиколэктомии пациентов без метастазов в лимфоузлах было 83, а с метастазами — 49. Среднее количество удаленных и исследованных лимфоузлов во второй группе составило 25 ± 4 .

Летальность в раннем послеоперационном периоде была одинакова в обеих группах (1,5%). У 2 больных первой группы смерть наступила от осложнений лечения (сердечно-сосудистая недостаточность и перитонит вследствие несостоятельности анастомоза). Один пациент второй группы умер на фоне нарастающей полиорганной недоста-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

Критерий	Группа				p
	вторая, n=64		первая, n=132		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Демографические характеристики					
Мужской пол	33	52	53	40	0,133
Женский пол	31	48	79	60	0,133
Возраст (среднее ± статистическое отклонение)	62±2	—	64±1	—	0,378
Локализация первичного опухолевого очага					
Слепая кишка и восходящая ободочная кишка	51	80	93	71	0,173
Печеночный изгиб ободочной кишки и правая половина поперечной ободочной кишки	13	20	39	29	0,173
Клиническая стадия					
I—II	37	58	83	63	0,493
III	27	42	49	37	0,493
Степень дифференцировки опухоли					
Высокодифференцированная	4	7	8	6	0,820
Умереннодифференцированная	39	73	98	74	0,779
Низкодифференцированная	11	20	26	20	0,914
Характер комбинированного вмешательства					
Резекция забрюшинной клетчатки	3	5	5	4	0,766
Резекция двенадцатиперстной кишки	2	3	1	1	0,223
Резекция подвздошной кишки	1	2	2	2	0,957
Резекция правой доли печени	1	2	2	2	0,957
Аднексэктомия справа	0	0	1	1	0,474
Резекция передней брюшной стенки	2	3	8	6	0,585
Адьювантное лечение					
Проводилась химиотерапия	9	14	10	8	0,144
Химиотерапия не проводилась	55	86	122	92	0,144

точности из-за несостоятельности анастомоза. Эти пациенты были исключены из анализа отдаленных послеоперационных результатов.

В отдаленном послеоперационном периоде среди больных контрольной группы было прослежено 121 из 130 (93%). В различные сроки после операции 9 человек (7%) выбыли из наблюдения по причине смены места жительства. Минимальный срок прослеженности составил 82 мес, максимальный — 129 мес, медиана прослеженности — 89 мес. Во второй группе в отдаленном периоде прослежены все пациенты, срок прослеженности находился в пределах от 3 до 80 мес, медиана — 33 мес.

Адьювантное химиотерапевтическое лечение получили 10 пациентов первой группы (20% от числа лиц с III стадией опухоли) и 9 пациентов второй группы (33% от числа пациентов с III стадией заболевания) — $p=0,212$. Во многих наблюдениях в проведении адьювантного лечения было отказано по различным причинам (возраст, сопутствующие заболевания и т. д.).

За весь период наблюдения зафиксировано 49 случаев смерти в первой группе и 8 — во второй (табл. 2). Летальные исходы, обусловленные распространением опухолевого процесса, значительно преобладали у перенесших стандартное хирургическое вмешательство ($p=0,031$).

Во второй группе у 4 больных диагностирован возврат заболевания. У одного пациента через 5,5 года после операции обнаружен лимфогенный рецидив в парааортальной области с канцероматозом брюшины и метастазами в печени, еще у одного через 16 мес выявлены метастатический узел в брыжейке кишки в области анастомоза и метастазы в печени, которые удалось удалить хирургическим методом. В другом наблюдении через 18 мес после хирургического вмешательства был диагностирован местный рецидив в зоне анастомоза и в большом сальнике. Еще у одного пациента через 7 мес после операции на первичном очаге был выявлен метастаз в печени, однако учитывая старческий возраст больного (80 лет), специфиче-

Таблица 2

Причины смерти в отдаленном послеоперационном периоде

Исследуемый фактор	Группа				Р	Всего
	вторая, n=63		первая, n=130			
	Абс. число	%	Абс. число	%		
Смерть, вызванная прогрессированием опухолевого процесса	4	6	36	28	0,031	40
Смерть, не связанная с онкологическим процессом	4	6	13	10	0.593	17

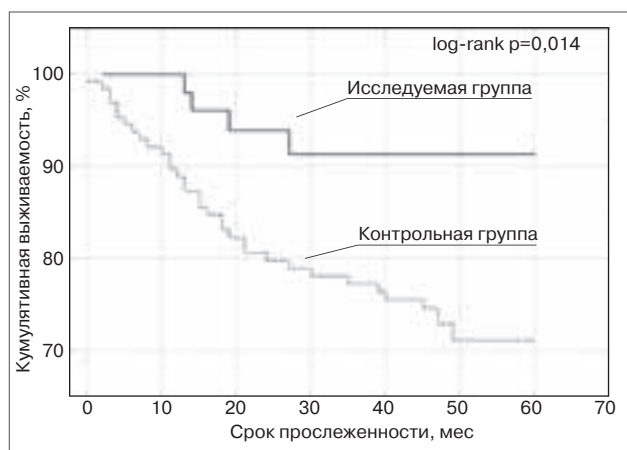


Рис. 1. Кумулятивная канцерспецифичная выживаемость пациентов обеих групп

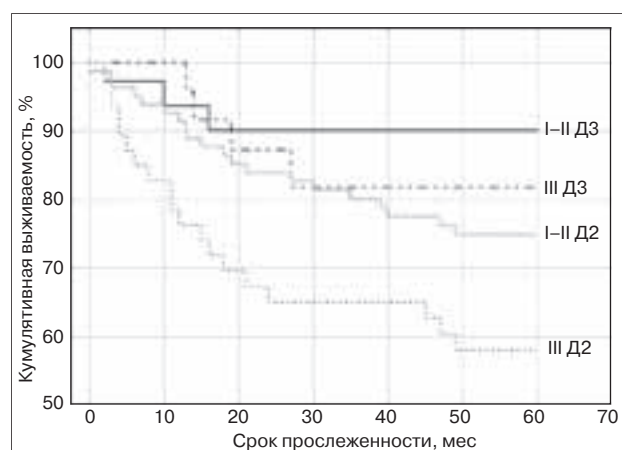


Рис. 2. Общая кумулятивная выживаемость пациентов обеих групп в зависимости от стадии первичной опухоли

ское лечение не проводилось. Первоначально у 3 из этих пациентов установлена III стадия рака и у одного — II стадия.

В группе больных, которым была выполнена традиционная правосторонняя гемиколэктомия, местный рецидив диагностирован у 5 (в двух наблюдениях рецидивный рост опухоли затрагивал двенадцатиперстную кишку, в других двух — рецидивный опухолевый конгломерат находился в области илео-трансверзоанастомоза, еще в одном опухоль обнаружена в правом боковом канале). У 7 человек при жизни выявлены отдаленные метастазы (в трех наблюдениях — в печень, в двух — в кости, в других двух — канцероматоз брюшины). У остальных пациентов, смерть которых была связана с прогрессированием опухолевого процесса, вариант прогрессирования не был зафиксирован. Рецидивы возникали в сроки от 2 до 38 мес, а метастазы — от 2 до 51 мес. У 7 из этих 12 пациентов установлена III стадия рака и у 5 — II стадия при первичном обращении.

При сравнении 5-летней общей кумулятивной выживаемости выявлено, что данный показатель достоверно выше у пациентов второй группы (86,1%) по сравнению с таковым в первой группе (68,8%, $p=0,043$). Аналогичная тенденция отмечается и при оценке 5-летней канцерспецифичной выживаемости (КСВ): 91,2% против 71,2% во второй и первой группах соответственно

($p=0,014$) — рис. 1. При этом при сравнении общей 5-летней выживаемости по стадиям (рис. 2) обнаружено, что у пациентов с I–II стадиями рака статистически значимых различий между группами не имелось ($p=0,208$), а у больных с III стадией в первой группе общая 5-летняя выживаемость была ниже, чем во второй группе ($p=0,042$). Следует отметить, что ход кривых выживаемости, построенных для I–II стадий в первой группе и для III стадии во второй группе в целом совпадал ($p=0,607$) — см. рис. 2. Общая кумулятивная 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших стандартное хирургическое вмешательство, достоверно отличалась при I–II стадиях (75%) и III стадии (58%, $p=0,039$). В то же время достоверной разницы у перенесших операцию с расширенной лимфодиссекцией обнаружено не было (90 и 83% при I–II и III стадиях соответственно, $p=0,535$).

Учитывая, что медиана прослеженности второй группы не достигает 3 лет, была рассчитана истинная 1-летняя и 2-летняя общая и канцерспецифичная выживаемость. Истинная 1-летняя КСВ составила 89,8% в первой и 100% во второй группе ($p=0,023$). Для пациентов с I и II стадиями опухоли значимых различий в истинной выживаемости не выявлено (табл. 3).

Для III стадии рака правой половины ободочной кишки обнаружены значимые различия

Таблица 3

Истинная выживаемость пациентов контрольной и исследуемой групп, %

Оцениваемый параметр	Группа		Р
	вторая	первая	
Все пациенты			
Однолетняя канцерспецифичная выживаемость	100	89,8	0,023
Однолетняя общая выживаемость	93,9	85,8	0,151
Двухлетняя канцерспецифичная выживаемость	92,7	80,7	0,081
Двухлетняя общая выживаемость	82,9	76,6	0,397
Пациенты с I–II стадиями рака			
Однолетняя канцерспецифичная выживаемость	100	93,5	0,214
Однолетняя общая выживаемость	90,9	88,0	0,656
Двухлетняя канцерспецифичная выживаемость	100	86,3	0,114
Двухлетняя общая выживаемость	80,0	83,8	0,650
Пациенты с III стадией опухоли			
Однолетняя канцерспецифичная выживаемость	100	80,4	0,010
Однолетняя общая выживаемость	100	76,1	0,020
Двухлетняя канцерспецифичная выживаемость	85,7	68,2	0,085
Двухлетняя общая выживаемость	85,7	63,6	0,047

Таблица 4

Унивариантный анализ прогностических факторов, влияющих на выживаемость

Исследуемый фактор	Группа											
	общая, n=193				первая, n=130				вторая, n=63			
	5-летняя ОВ, %	Р	2-летняя КСВ, %	Р	5-летняя ОВ, %	Р	2-летняя КСВ, %	Р	5-летняя ОВ, %	Р	2-летняя КСВ, %	Р
Стадия:												
I–II	81	0,02	90	0,01	75	0,04	86	0,02	90	0,535	100	0,06
III	67		77		58		68		83		85	
Вид операции:												
ДЗ-лимфодиссекция	86	0,04	93	0,08	—	—	—	—	—	—	—	—
Д2-лимфодиссекция	69		81		—	—	—	—	—	—	—	—
Адьювантная химиотерапия:												
проводилась	55	0,19	83	0,93	50	0,14	70	0,44	80	0,53	100	0,45
не проводилась	78		85		73		81		93	—	93	

Примечание: ОВ — общая выживаемость, КСВ — канцерспецифичная выживаемость.

в показателях 1-летней и 2-летней общей выживаемости — 100% против 76,1% и 85,7% против 63,3% в первой и второй группах соответственно и различия 1-летней канцерспецифичной выживаемости — 100% против 80,4% для первой и второй групп соответственно (см. табл. 3).

Унивариантный анализ прогностических факторов (табл. 4) позволил установить, что расширение объема лимфодиссекции служит независимым значимым фактором, улучшающим прогноз: общая 5-летняя кумулятивная выживаемость после операций с ДЗ-лимфодиссекцией, была достоверно выше (86%), чем после стандартного

объема вмешательства (69%, $p=0,04$). Кроме того, выявлено, что проведение химиотерапии не является значимым фактором, влияющим на прогноз заболевания как в общей когорте больных, так и в исследуемых группах. Показано, что поражение лимфатических узлов служит достоверным фактором, ухудшающим как 5-летнюю общую, так и 2-летнюю канцерспецифичную выживаемость в общей когорте больных раком правой половины ободочной кишки. Однако при отдельном анализе влияния этого фактора на выживаемость в группах с различным объемом хирургического вмешательства обнаружено, что при стандартном объеме

оперативного вмешательства (первая группа) метастатическое поражение лимфоузлов является значимым фактором ухудшения выживаемости, в то время как при выполнении расширенного модифицированного объема операции (вторая группа) он теряет свою значимость.

Обсуждение результатов исследования

История хирургического лечения колоректального рака насчитывает более 120 лет. Несмотря на то, что первая резекция ободочной кишки по поводу рака была выполнена раньше, чем резекция прямой кишки, основные пути развития хирургии прямой и ободочной кишки проходили параллельно. К концу XX века сформировалось определенное устоявшееся представление о технике хирургического лечения рака правых отделов ободочной кишки [1]. Правостороннюю гемиколэктомию чаще всего считают достаточно простым и хорошо отработанным оперативным вмешательством. В ряде клиник именно этот вид операции доверяют выполнять молодым специалистам в ходе их становления в колопроктологии или абдоминальной хирургии. Результаты лечения рака ободочной кишки долгое время оставались на более высоком уровне по сравнению с результатами лечения рака прямой кишки [7, 16].

Однако предложенное британским хирургом В. J. Heald усовершенствование техники оперативного вмешательства при раке прямой кишки в виде выполнения тотальной мезоректумэктомии позволило значительно уменьшить частоту местного рецидивирования (до 4–5%) и увеличить 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость до 68 и 80% соответственно [14, 18].

Благодаря выделению прямой кишки в пределах эмбриональных слоев полностью сохраняется фасциальный покров мезоректальной клетчатки, таким образом минимизируется вероятность оставления параректальных лимфатических узлов и уменьшается риск развития местного рецидива.

На фоне улучшения прогноза лечения рака прямой кишки при использовании современных методов оперирования результаты лечения рака ободочной кишки с применением традиционных подходов оказались значительно хуже [7, 16]. В связи с этим возникла необходимость в усовершенствовании методов хирургического лечения рака ободочной кишки и разработке новых стандартов терапии при опухолях данной локализации.

Для этого постулируемые профессором В. J. Heald принципы лечения рака прямой кишки были перенесены в хирургию рака ободочной кишки. Немецкий хирург W. Hohenberger одним из первых описал технику выделения правой половины ободочной кишки в межфасциальном эмбриональном слое с сохранением целостности

мезоколической фасции и высоким пересечением питающих опухоль сосудов [15]. По сравнению со стандартным хирургическим подходом удаление кишки единым блоком с мезоколической клетчаткой, заключенной в сохранную висцеральную фасцию (мезоколонэктомия), и зонами регионарного лимфооттока по ходу стволов основных сосудов (высокая перевязка или ДЗ-лимфодиссекция) характеризуется достоверно более высоким показателем 5-летней выживаемости больных раком правой половины ободочной кишки — 86% против 69% ($p=0,04$).

Поражение регионарных лимфатических узлов при раке ободочной кишки является доказанным фактором, негативно влияющим на прогноз заболевания [8, 9, 20]. Между тем во многих исследованиях, в том числе популяционных, было продемонстрировано, что чем больше удалено регионарных лимфоузлов, тем лучше выживаемость больных раком ободочной кишки как III [23], так и I–II стадий [22].

Уже на протяжении длительного времени в Японии расширенная лимфодиссекция в объеме ДЗ входит в национальные стандарты хирургического лечения рака ободочной кишки [21]. При раке правой половины ободочной кишки «высокая» перевязка основных толстокишечных ветвей верхних брыжеечных артерии и вены у места их основания позволяет удалить единым блоком с препаратом всю периваскулярную клетчатку с содержащимися в ней лимфатическими узлами. Данный подход может быть обоснован с нескольких позиций.

Во-первых, изучение всех регионарных лимфатических узлов делает возможным адекватное стадирование опухолевого процесса и определение дальнейшей тактики адъювантного лечения. Если во время оперативного вмешательства удаляются не все регионарные лимфоузлы (что происходит при Д2-лимфодиссекции), то существует вероятность установления неправильной стадии заболевания. Указанный феномен получил название «миграции стадии» [11]. Он характеризуется тем, что при ограниченной лимфодиссекции патологоанатомическому исследованию подвергаются не все регионарные лимфатические узлы, так как часть из них (в основном апикальные лимфоузлы) остается в организме пациента. Если среди исследованных лимфатических узлов, вошедших в препарат, метастатического поражения не найдено, но опухолевые клетки присутствуют в оставленных лимфоузлах, то стадия заболевания «занижается» и пациент получает неадекватное адъювантное лечение или не получает его вовсе. Соответственно это приводит к неожиданно плохим отдаленным результатам при кажущейся благоприятной «низкой» стадии.

Примером «миграции стадии» может быть продемонстрированное в настоящем исследовании

близкое расположение кривых истинной канцер-специфичной выживаемости у больных раком правой половины ободочной кишки I–II стадий после выполнения Д2-лимфодиссекции и у больных с III стадией опухоли после выполнения Д3-лимфодиссекции. С одной стороны, данный результат свидетельствует о том, что расширенная лимфодиссекция является эффективной мерой воздействия на метастатически пораженные лимфатические узлы. С другой стороны, достаточно низкий показатель 2-летней канцерспецифичной выживаемости (86%) у больных раком правой половины ободочной кишки I–II стадий, перенесших стандартное хирургическое вмешательство, может указывать на «занижение» стадии заболевания вследствие недостаточно тщательного изучения лимфатического аппарата удаленных препаратов.

Во-вторых, даже при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов на макро- или микроуровне логично предположить, что их полное удаление во время выполнения Д3-лимфодиссекции может значительно улучшить прогноз заболевания за счет профилактики развития местного лимфогенного рецидива. В проведенном исследовании объем лимфодиссекции является значимым фактором прогноза: расширение объема операции за счет Д3-лимфодиссекции достоверно улучшает 5-летнюю общую выживаемость. К такому же заключению пришли и немецкие хирурги группы W. Hohenberger [15], которые при проведении мультивариантного анализа установили, что исследование более 28 лимфатических узлов в препарате (что опосредованно свидетельствует о выполнении расширенной Д3-лимфодиссекции) является независимым прогностическим фактором, улучшающим общую 5-летнюю выживаемость.

Необходимо отметить и некоторые ограничения настоящего исследования. Проведенный анализ построен на сравнении двух нерандомизированных групп пациентов, находившихся в разных специализированных клиниках. Для максимально достоверного сравнения двух вариантов лечения идеальным выглядит проведение контролируемо-

го рандомизированного исследования, в котором вид операции для каждого больного выбирается методом «слепой» рандомизации. Однако в условиях продемонстрированной более высокой эффективности Д3-лимфодиссекции по сравнению с Д2-лимфодиссекцией выполнение подобного исследования с этических позиций не представляется возможным.

Более длительный средний период наблюдения за пациентами первой группы по сравнению с пациентами второй группы может негативно сказываться на оценке отдаленных результатов, так как большее число летальных исходов может быть следствием более долгого срока прослеженности, а не особенностей хирургической техники. Для нивелирования этого влияния в дополнение к оценке показателей общей и канцерспецифичной кумулятивной выживаемости был проведен анализ показателей истинной 1-летней и 2-летней выживаемости. Различные результаты лечения больных из двух клиник могут отражать влияние не только специфики хирургической техники, но и других компонентов диагностики и лечения, включая патологоанатомическое исследование удаленного препарата. Между тем выбранная для сравнения клиника является типичным представителем онкологической службы на постсоветском пространстве, и полученные различия демонстрируют, что изменение только хирургической техники способно привести к улучшению онкологических результатов лечения рака правой половины ободочной кишки.

Заключение

При раке правой половины ободочной кишки I–III стадий выполнение Д3-лимфодиссекции является значимым фактором, достоверно улучшающим общую 5-летнюю выживаемость. Расширенная лимфодиссекция нивелирует отрицательное влияние на прогноз метастатического поражения лимфатических узлов, что может реализовываться за счет профилактики развития местного лимфогенного рецидива опухоли.

Список литературы

1. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Практическая онкология. — 2006. — № 2. — С. 7–16.
1. Barsukov Yu.A., Knysh V.I. Modern options of treatment of colorectal cancer // Prakticheskaya onkologiya. — 2006. — N 2. — P. 7–16.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (прил. 1). — С. 52–86.
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Incidence of malignant neoplasms in population of Russia and CIS countries in 2008 // Vestn. ROSC im. N.N. Blokhina RAMN. — 2010. — Vol. 21, N 2 (suppl. 1). — P. 52–86.
3. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практическая онкология. — 2000. — № 1. — С. 3–9.
3. Martynyuk V.V. Cancer of the colon (morbidity, mortality, risk factors, screening diagnostics) // Prakticheskaya onkologiya. — 2000. — N 1. — P. 3–9.
4. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Адьювантное лечение больных раком ободочной кишки // Практическая онкология. — 2000. — № 1. — С. 19–23.
4. Moiseyenko V.M., Orlova R.V. Adjuvant treatment of patients with colon cancer // Prakticheskaya onkologiya. — 2000. — N 1. — P. 19–23.
5. Симонов Н.Н., Правосудов И.В., Гуляев А.В. и др. Современные принципы хирургического лечения рака

- ободочной кишки // Практическая онкология. — 2000. — № 1. — С. 14–18.
5. *Simonov N. N., Pravosudov I. V., Gulyayev A. V., et al.* Modern principles of surgical treatment of cancer of the colon // *Prakticheskaya onkologiya*. — 2000. — N 1. — С. 14–18.
6. *Царьков П. В., Башанкаев Б. Н., Кравченко А. Ю., Тулина И. А.* Оценка безопасности и эффективности D3-лимфодиссекции в лечении опухолей правой половины толстой кишки // *Креативная хирургия и онкология*. — 2010. — № 4. — С. 15–19.
6. *Tsarkov P. V., Bashankayev B. N., Kravchenko A. Yu., Tulina I. A.* Rating of safety and efficacy of D3-lymph node dissection in treatment of tumors of right-side of the colon // *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. — 2010. — N 4. — P. 15–19.
7. *Birgisson H.* et al. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 31. — P. 845–853.
8. *Chapuis P. H., Dent O. F., Fisher R.* et al. A multivariate analysis of clinical and pathologic variables in prognosis after resection of large bowel cancer // *Br. J. Surg.* — 1985. — Vol. 72. — P. 698–702.
9. *Chang G. J., Rodriguez-Bigas M. A., Skibber J. M., Moyer V. A.* Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 433–441.
10. *Compton C. C.* Updated protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinomas of the colon and rectum excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 124. — P. 1016–1025.
11. *Derwinger K.* et al. Stage migration in colorectal cancer related to improved lymph node assessment // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 33 (7). — P. 849–853.
12. *Gervaz P., Bucher P., Morel P.* Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications // *J. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 88 (4). — P. 261–266.
13. *Heald R. J.* The «Holy Plane» of rectal surgery // *J. R. Soc. Med.* — 1988. — Vol. 81. — P. 503–508.
14. *Heald R. J.* et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997 // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133 (8). — P. 894–899.
15. *Hohenberger W.* Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome // *Colorectal Dis.* — 2009. — Vol. 11 (4). — P. 354–364.
16. *Iversen L. H., Norgaard M., Jepsen P.* et al. Trends in colorectal cancer survival in northern Denmark: 1985–2004 // *Colorectal Dis.* — 2007. — Vol. 9. — P. 210–217.
17. *Kanemitsu Y.* et al. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer // *Dis. Colon Rectum.* — 2013. — Vol. 56 (7). — P. 815–24.
18. *Kapiteijn E., Putter H., van de Velde C. J.* Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group // *Br. J. Surg.* — 2002. — Vol. 89 (9). — P. 1142–1149.
19. *Kluth D., Jaeschke-Melli S., Fiegel H.* The embryology of gut rotation // *Semin. Pediatr. Surg.* — 2003. — Vol. 12 (4). — P. 275–279.
20. *Mammen J. M., James L. E., Molloy M.* et al. The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the Veterans Affairs Central Cancer Registry // *Am. J. Surg.* — 2007. — Vol. 194. — P. 349–354.
21. *Okuno K.* Surgical treatment for digestive cancer. Current issues — colon cancer // *Dig. Surg.* — 2007. — Vol. 24. — P. 108–114.
22. *Swanson R. S.* et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined // *Ann. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 10 (1). — P. 65–71.
23. *Tang R.* et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum // *J. Am. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 180 (6). — P. 705–712.
24. *Turnbull R. B. Jr., Kyle K., Watson F. R.* et al. Cancer of the colon: the influence of the no-touch technique on survival rates // *Ann. Surg.* — 1967. — Vol. 166. — P. 420–427.
25. *Williams G. T., Quirke P., Shepherd N. A.* (2007a) Dataset for colorectal cancer (2nd edition). <http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049-ColorectalDataset-Sep07.pdf>.
26. *Yamauchi M., Lochhead P., Morikawa T.* et al. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? // *Gut* (2012). doi:10.1136/gutjnl-2012-302014.

Характер морфологических и нейрофизиологических изменений у женщин с синдромом опущения промежности

Ю. А. Шелыгин¹, А. Ю. Титов¹, А. Б. Шехтер², А. А. Мудров¹,
О. М. Бирюков¹, Ю. А. Джанаев¹, М. А. Войнов¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Pattern of morphological and neurophysiologic changes in women with the syndrome of the descending perineum

Yu. A. Shelygin¹, A. Yu. Titov¹, A. B. Shekhter², A. A. Mudrov¹, O. M. Biryukov¹,
Yu. A. Dzhanaev¹, M. A. Voynov¹

¹ Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Проведение морфологической оценки соединительнотканых структур промежности и выявление нейрофизиологических нарушений тазового дна у пациенток с синдромом опущения промежности (СОП).

Материал и методы. Объектом исследования послужили 39 женщин в возрасте от 21 года до 68 лет с СОП, имевших клинико-инструментальные признаки синдрома опущения промежности.

Aim of investigation. To determine morphological rating of connective tissue structures of perineum and detect neurophysiologic disorders of pelvic floor in patients with the descending perineum syndrome (DPS).

Material and methods. Original study included 39 women with DPS in the age of 21 to 68 years, with clinical and instrumental signs of descending perineum syndrome.

Шелыгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Shelygin Yury A — MD, PhD, professor, head of the Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

Титов Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Шехтер Анатолий Борухович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патоморфологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Мудров Андрей Анатольевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Бирюков Олег Михайлович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Джанаев Юрий Архипович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Войнов Михаил Андреевич — аспирант отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ. Контактная информация: mv28@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Voynov Michael A — post-graduate student of department of general and reconstructive coloproctology, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: mv28@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2

Выполнено сравнительное исследование строения соединительных структур у 14 пациенток с СОП – основная группа и у 10 женщин без клинико-инструментальных признаков СОП – контрольная группа. У 27 пациенток с СОП исследовались проводимость по половым нервам, латентность F-волны и потенциал двигательной активности анального сфинктера.

Результаты. У обследованных основной группы выявлены изменения коллагенового каркаса кожи промежности, связок таза, стенок влагалища с заметной диссоциацией, дезорганизацией и деструкцией коллагена, что сопровождалось выраженным гиперэластозом и лимфостазом в соединительнотканых структурах промежности.

У 88,8% пациенток с СОП обнаружено статистически значимое нарушение проведения электрических импульсов по половым нервам, а у 70,4% – выраженная денервация нервных волокон рефлекторной дуги от крестцового отдела позвоночника до анального сфинктера.

Выводы. Наряду с отчетливыми изменениями соединительнотканых структур промежности, СОП характеризуется нейрофизиологическими нарушениями тазового дна, регистрирующимися не только в зоне периферической иннервации, но и на протяжении всей рефлекторной дуги.

Ключевые слова: синдром опущения промежности, тазовый пролапс, эстроген, коллаген, соединительная ткань, дисплазия, латентность F-волны.

Comparative study of pattern of connective tissue structures in 14 DPS patients that constituted main group and in 10 women without clinical and instrumental DPS signs (control group) was carried out. In 27 DPS patients conductivity of genitofemoral nerve, F-wave latency and anal sphincter motor activity potential were investigated.

Results. In main group changes of collagen skeleton of perineal skin, pelvic ligaments, vaginal walls with significant dissociation, disorganization and breakdown of collagen was revealed that was associated by severe hyperelastosis and lymphostasis in connective tissue structures of perineum.

In 88,8% of patients with DPS statistically significant disorder of electric conductivity by genitofemoral nerves, and in 70,4% - severe denervation of reflex arch from sacral region of vertebral column to anal sphincter was revealed.

Conclusions. Along with distinct changes of connective tissue structures of perineum, DPS it is characterized by neurophysiologic disorders of pelvic floor registered not only in peripheral innervation zone, but also along the whole reflex arch.

Key words: descending perineum syndrome, pelvic prolapse, estrogen, collagen, connective tissue, dysplasia, F-wave latency.

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 40% трудоспособного населения индустриально развитых стран страдает запорами, при этом около 80% в этой категории больных составляют женщины различных возрастных групп. Преобладание женщин обусловлено нарушением анатомической структуры поддерживающего аппарата прямой кишки и эвакуаторной функции последней. Эти нарушения приводят к таким заболеваниям, как ректоцеле, внутренняя инвагинация либо выпадение прямой кишки. Анатомо-функциональные изменения затрагивают, как правило, и другие органы таза. Клинически это проявляется недержанием мочи, опущением и выпадением внутренних женских половых органов.

Таким образом, развивается характерный симптомокомплекс, связанный с нарушением фиксации органов таза, – *синдром опущения промежности* (СОП). В англоязычной литературе данный термин формулируется как «тазовый пролапс». Между тем точное определение термина пролапс (лат. *prolapsus* – выпадение) обозначает «выпадение» наружу того или иного органа, а «синдром опущения промежности» более верно подчеркивает морфофункциональный аспект опущения органов таза и отражает единый патогенез различных клинических признаков, которые в

настоящее время выделяются в отдельные нозологические формы.

По нашему мнению, целесообразно использовать рассматриваемый термин как синдром опущения промежности с пролапсом того или иного органа при выпадении его наружу. Чаще всего данный синдром встречается у лиц старших возрастных групп. Однако проведенное нами исследование свидетельствует, что заболевание может развиваться и у женщин молодого возраста, ведущих «рафинированный» образ жизни, никогда не рожавших, не имевших избыточных физических нагрузок.

Вполне логичным выглядит общепринятое заключение, что одной из причин развития заболевания может являться какое-либо нарушение работы желез внутренней секреции. Проведенный нами анализ литературы подтвердил, что в публикациях, посвященных лечению урологических и гинекологических заболеваний, важная роль в развитии синдрома опущения промежности отводится неполноценности соединительной ткани [1, 4, 5, 7, 8, 10, 19, 20]. При этом патологические изменения соединительнотканых структур, возникающие в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, авторы объясняют дефицитом эстрогенов [1, 4, 9, 13, 17, 18]. Вместе с тем исследователи указывают на то, что вследствие недостатка эстрогена одновременно с клиническими

проявлениями СОП развиваются такие системные нарушения, как дистрофия и истончение кожных покровов, остеопороз и т. п. На сегодняшний день получила широкое распространение теория системной (врожденной) дисплазии соединительной ткани как ведущей причины развития синдрома опущения промежности. Однако, по данным последних исследований, проведенных в ГНЦ колопроктологии, СОП может развиваться на фоне нормального гормонального статуса. В то же время многие авторы подчеркивают важную роль нарушений иннервации в развитии и прогрессировании СОП.

В связи с изложенным **целью** нашего исследования было оценить характер нейрофизиологических нарушений структур тазового дна и развивающихся на этом фоне изменений соединительнотканых структур промежности у пациенток с СОП.

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили 39 женщин в возрасте от 21 года до 68 лет с СОП, имевших клинично-инструментальные признаки синдрома опущения промежности и пролапса тазовых органов. Во всех случаях выявлялось ректоцеле. В 14 (35,9%) наблюдениях обнаружено внутреннее выпадение прямой кишки (в 5 оно сочеталось с энтероцеле, в 4 — с сигмоцеле) — табл. 1.

Анализ современной литературы свидетельствует о многочисленных публикациях, описывающих изменения коллагена и эластина в связках малого таза (маточно-крестцовой, коронарной и др.), а также в стенке влагалища и уретры у рассматриваемой категории больных. Между тем морфологические (гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические) данные о структуре и состоянии этих органов немногочисленны и противоречивы. Основные противоречия име-

ются в результатах биохимических исследований коллагена разных типов. Недостаточно сведений о содержании, биосинтезе и катаболизме коллагена, эластина и протеогликанов. Важно подчеркнуть, что морфологические характеристики кожи промежности вообще отсутствуют в доступной нам литературе [3, 5–8, 10, 11, 14–16, 21, 22].

Учитывая сказанное, после изучения гормонального фона нами проведено сравнительное исследование строения соединительных структур у 10 женщин без клинично-инструментальных признаков СОП (*контрольная группа*) и у 14 пациенток с СОП (*основная группа*). Исследования выполнялись в лаборатории экспериментальной патоморфологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

В процессе выполнения работы использовались гистологические, гистохимические, электронно-микроскопические методы. Материалом для исследований послужили фрагменты перианальной кожи, а также биоптаты связочных структур малого таза, участки стенки влагалища. Забор материала осуществляли во время общепроктологических операций у больных контрольной группы и при оперативном лечении в случаях ректоцеле, выпадения прямой кишки у больных основной группы.

Статистический анализ выполнен с применением стандартного пакета статистических программ SPSS 13.0 for Windows — использовались приемы изучения корреляции для малых выборок. Были изучены данные описательной статистики, проанализированы таблицы сопряженности (критерии χ^2 и V Крамера); проведен корреляционный анализ с применением критерия Спирмена (R_s). Кроме того, выраженность морфологических признаков патологических изменений ткани при различных стадиях заболевания оценивали с использованием процедур группового сравнения (Н-критерий Краскела–Уоллиса, KW) и путем попарного сравнения групп в случае обнаружения статистически значимых различий при групповом анализе (U-критерий Манна–Уитни, MW). Уровень значимости различий был принят равным 0,05. Во всех случаях применялись двусторонние критерии.

Гистологические и гистохимические исследования

В процессе морфологических исследований нормальной кожи промежности выявлен ряд особенностей, характерных только для указанной анатомической области. Прежде всего сеть эластических волокон в промежности является более плотной, что, вероятно, связано с функциональными особенностями кожного покрова этой зоны. При анализе имеющихся данных обращает внимание повышенное содержание микрососудов как в сосочковом, так и в сетчатом слое дермы.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациенток с синдромом опущения промежности ($n=39$)

Характеристики	Показатели
Средний возраст, лет	46,3±13,2 (от 21 до 68)
Средняя длительность анамнеза заболевания, лет	10,1±3,8
Нозологические формы, абс. число (%):	
ректоцеле	39 (100)
внутренняя инвагинация прямой кишки	14 (35,9)
В том числе в сочетании:	
с сигмоцеле	4 (10,3)
с энтероцеле	5 (12,8)

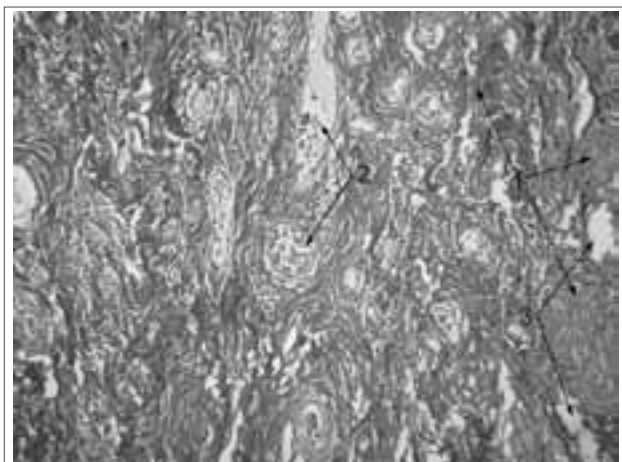


Рис. 1. Гистограмма кожи периаанальной области у женщин без клинико-инструментальных признаков СОП. Окраска пикрофуксином по ван-Гизону, $\times 200$. В сетчатом слое дермы характерное плетение коллагеновых волокон (1), повышенное количество полнокровных кровеносных микрососудов (2) и лимфатических сосудов (3)

Сосуды, которые относятся к капиллярам, артериолам и венулам, полнокровны, просвет их расширен. Выявляется повышенное содержание сосудисто-нервных пучков в глубоких слоях дермы. Отмечается повышенное количество лимфатических сосудов с расширенным просветом, заполненных лимфой. Повышенная васкуляризация и лимфообращение в дерме промежности являются отличительным признаком кожи периаанальной области (рис. 1).

Анализ результатов исследования проводился с помощью балльной оценки 20 морфологических признаков, что характеризовало патологические изменения в соединительной ткани промежности. Каждый признак оценивался по 4-балльной системе: 0 — нет изменений по сравнению с контролем, 1 — незначительные изменения, 2 — умеренные изменения, 3 — выраженные изменения, 4 — максимальные изменения.

Наиболее характерной патологической особенностью для кожного покрова промежности у женщин с СОП является нарушение коллагенового каркаса дермы. Изменения коллагеновых структур по сравнению с контролем отмечались во всех случаях, но степень выраженности этих изменений варьировала у разных больных от 1 до 4 баллов (табл. 2).

По сравнению с контрольной группой выявлены следующие статистически значимые изменения коллагеновых структур у больных с СОП:

- разрыхление (диссоциация) коллагеновых волокон и пучков волокон;
- разволокнение коллагеновых пучков на волокна со значительной деструкцией волокон и пучков, которая выражается в их фрагментации;
- значительное истончение пучков и волокон;
- дезорганизация и дезинтеграция коллагено-

Таблица 2

Балльная оценка выраженности морфологических признаков соединительнотканной дисплазии кожи

Морфологические признаки	Средний балл
I. Эпидермис	
1.1. Дистрофия	$1,9 \pm 0,6$
1.2. Гипертрофия	$0,4 \pm 0,2$
1.3. Атрофия	$0,8 \pm 0,3$
II. Коллагеновые структуры	
2.1. Разрыхление/разволокнение	$3,1 \pm 0,8$
2.2. Дезорганизация и дезинтеграция	$3,2 \pm 0,4$
2.3. Фрагментация	$2,3 \pm 1,3$
2.4. Ослабление фуксинофилии	$1,3 \pm 0,4$
2.5. Неравномерная плотность	$2,2 \pm 0,8$
III. Эластические волокна	
3.1. Гиперэластоз	$3,0 \pm 1,3$
3.2. Фрагментация	$1,1 \pm 1,3$
IV. Клетки	
4.1. Уменьшение числа фибробластов	$1,9 \pm 0,9$
4.2. Дистрофия фибробластов	$2,2 \pm 0,8$
4.3. Макрофаги (увеличение числа)	$1,9 \pm 0,5$
4.4. Лимфоциты (увеличение числа)	$2,3 \pm 1,2$
4.5. Тучные клетки (увеличение числа)	$2,4 \pm 0,4$
4.6. Дегрануляция тучных клеток	$2,2 \pm 1,1$
V. Сосуды	
5.1. Увеличение числа	$2,4 \pm 0,4$
5.2. Васкулит	$2,2 \pm 0,6$
5.3. Периваскулярная инфильтрация	$2,4 \pm 0,4$
5.4. Лимфостаз	$1,6 \pm 1,3$



Рис. 2. Гистограмма кожи промежности (здесь и далее у пациенток с СОП) при окраске пикрофуксином по ван-Гизону, $\times 400$. Резкое разрыхление, фрагментация и дезорганизация коллагеновых волокон дермы, архитектоника дермы нарушена, ослабление фуксинофилии волокон

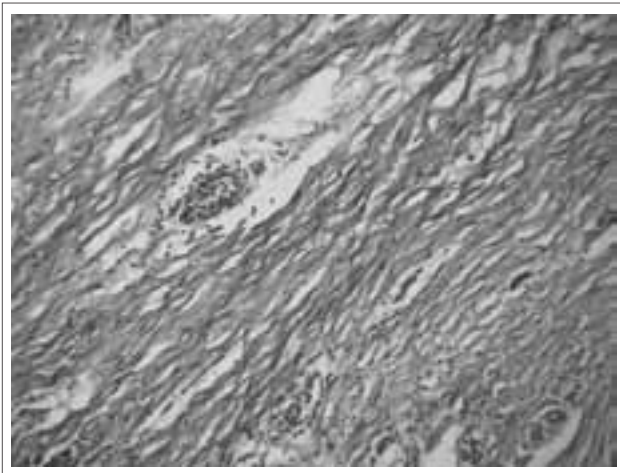


Рис. 3. Гистограмма кожи промежности при окраске гематоксилином и эозином, $\times 200$. Взаимопараллельное расположение коллагеновых волокон в дерме

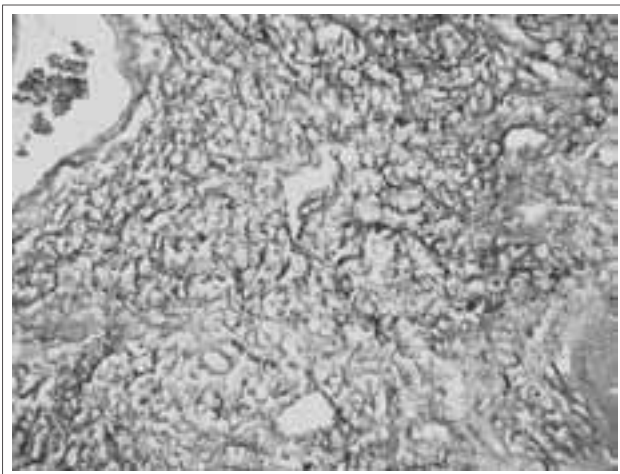


Рис. 4. Гистограмма кожи промежности при окраске орсеином, $\times 400$. В области разрыхления дермы видна густая сеть эластических волокон

вой сети вплоть до полного разрушения специфической архитектоники дермы;

— ослабление фуксинофилии волокон (черный цвет) при окраске по ван-Гизону (рис. 2).

Кроме того, при выраженных формах болезни в сосочковом и сетчатом слоях дермы обнаруживались участки, где коллагеновые волокна ориентированы взаимопараллельно. Такую же архитектуру имеет рубцовая ткань, а также кожная ткань стрий, возникающих при растяжении кожи живота у женщин после беременности и родов. Подобные участки тканей имеют одновременно плотную и рыхлую структуру коллагеновых волокон (рис. 3).

При изучении эластических волокон в дерме кожного покрова промежности установлено, что они в значительно меньшей степени подвергаются деструкции, чем коллагеновые, в участках разрыхления последних происходит сгущение сети эластических волокон (рис. 4). Соотношение с

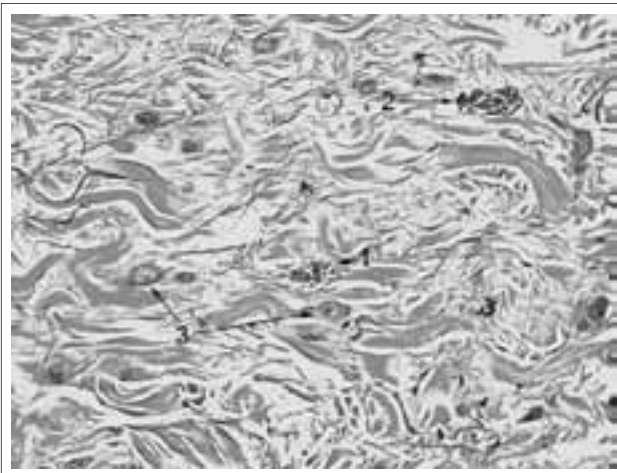


Рис. 5. Гистограмма кожи промежности: полутонкий срез, $\times 1000$. Видны две тучные клетки (1, 2), одна с дегрануляцией (2), а также редкие измененные фибробласты (3)

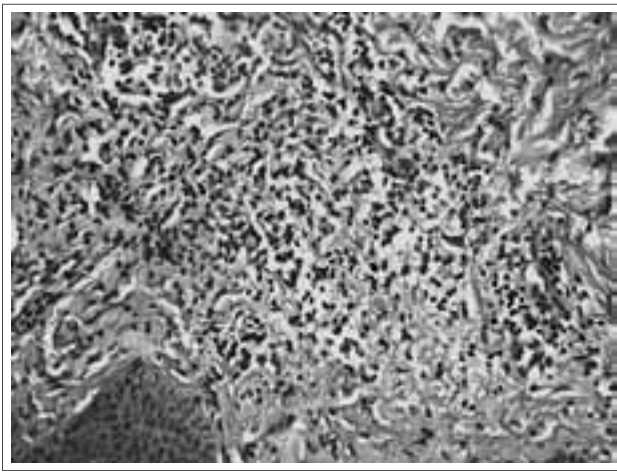


Рис. 6. Гистограмма кожи промежности при окраске гематоксилином и эозином, $\times 400$. Крупный воспалительный инфильтрат в дерме

коллагеновыми волокнами по занимаемой площади на срезе становится равным от 1×3 до 1×8 (в норме $1 \times 14-15$). Все это свидетельствует о развитии гиперэластоza связочного аппарата таза. Соотношение эластических и коллагеновых волокон в дерме кожи при опущении промежности составляет $1:4,7$ (в норме $1:14,5$)

При изучении клеточной структуры соединительной ткани у больных с СОП также определяются характерные гистологические изменения. Общее количество фибробластов в разных участках значительно уменьшено, отмечаются дистрофические и апоптотические изменения в цитоплазме и ядрах клеток вплоть до разрушения клеточного ядра, что говорит о повышенном апоптозе фибробластов, отвечающих за синтез межклеточного матрикса в соединительной ткани при СОП. При этом в ткани повышается содержание лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, обнаруживается увеличение размеров и числа лим-

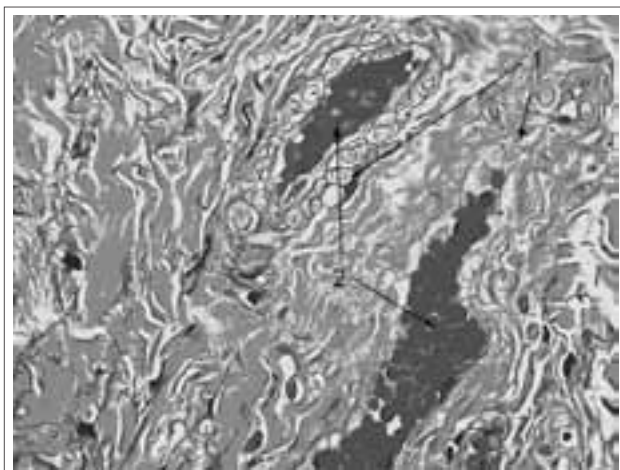


Рис. 7. Гистогарма кожи промежности: полутонкий срез, $\times 1000$. Продуктивный васкулит (1) и сладж эритроцитов (2) в просвете сосудов

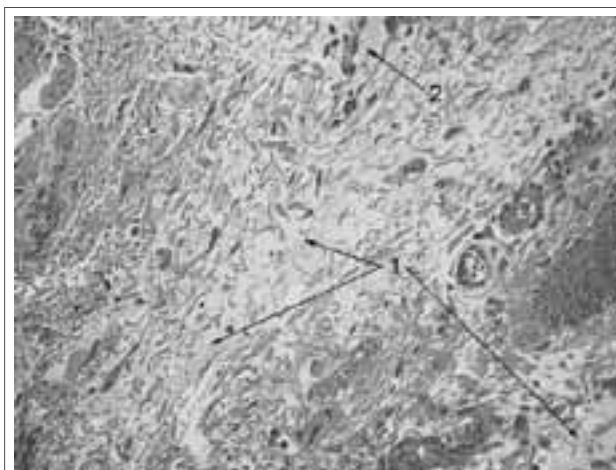


Рис. 8. Гистогарма кожи промежности: полутонкий срез, $\times 400$. Сосочковый слой дермы. Между разволокненными и фрагментированными коллагеновыми пучками и волокнами содержится мелковакуолизированная масса (лимфа) — 1. Вверху лимфатический сосуд с такой же массой в просвете — 2

Таблица 3

Балльная оценка выраженности морфологических признаков связок у больных с опущением промежности

Морфологические признаки	Средний балл
1. Коллагеновые структуры	
1.1. Разрыхление	$2,9 \pm 0,9$
1.2. Истончение	$2,1 \pm 1,1$
1.3. Деструкция	$1,7 \pm 0,3$
1.4. Дезорганизация	$2,6 \pm 0,6$
1.5. Уплотнение (фиброз)	$1,4 \pm 0,4$
2. Эластические волокна	
2.1. Диффузный гиперэластоз	$1,6 \pm 0,7$
2.2. Очаговый гиперэластоз	$1,7 \pm 0,3$
3. Клетки (фибробласты)	
3.1. Уменьшение числа	$1,4 \pm 0,3$
3.2. Дистрофия, деструкция	$1,6 \pm 0,6$
4. Сосуды	
4.1. Увеличение числа	$1,9 \pm 0,9$
4.2. Гемостаз, сладж	$1,4 \pm 0,4$
4.3. Лимфостаз	$2,1 \pm 1,1$

фомакрофагальных инфильтратов в сосочковом и сетчатом слоях дермы. В инфильтратах, которые располагаются периваскулярно, выявляется примесь нейтрофилов, что указывает на воспалительный характер изменений. В тучных клетках отмечается дегрануляция, свидетельствующая о их активной функции (рис. 5 и 6).

Общее содержание кровеносных сосудов всех калибров (капилляров, венул, артериол, артерий и вен) увеличено по сравнению с нормой (2–3 балла) — табл. 3. Имеются признаки нарушения микроциркуляции в виде стаза и сладжа эритро-

цитов. В просвете сосудов встречаются скопления нейтрофилов (лейкотромбы). Сосуды полнокровны, просвет их расширен, что говорит об усилении кровообращения в области органов малого таза (рис. 7).

Особый интерес представляют изменения лимфатических сосудов. У больных с СОП количество лимфатических сосудов разного калибра с расширенным просветом значительно увеличивается. Стенка их состоит из слоя эндотелиальных клеток и очень тонкого слоя уплотненной ткани, просвет заполнен гомогенной или мелкозернистой лимфой. Встречаются также участки, где в разрыхленной ткани дермы в межволокновом пространстве скапливается мелкозернистая масса, аналогичная содержимому лимфатических сосудов. Это свидетельствует о «пропитывании» ткани лимфой, что является следствием выраженного лимфостаза (рис. 8).

Изменения в гистологической структуре связок при СОП, как и в коже промежности, касаются главным образом коллагеновых волокон, что видно при балльной оценке изменений тканей (см. табл. 3), но гиперэластоз, выявляющийся в связочном аппарате таза, носит не столь выраженный характер по сравнению с дермой. Прежде всего изменения заключаются в значительном разрыхлении коллагеновых пучков и разволокнении их на отдельные волокна, истончении и частичной деструкции (фрагментации) — рис. 9.

Клеточные элементы в связках представлены в основном веретеновидными фибробластами с палочковидным ядром. В фибробластах, особенно в разрыхленных участках, отмечаются дистрофические изменения вплоть до кариопикноза и кариорексиса. Общее их количество уменьшено, хотя и не в такой степени, как в дерме кожи.

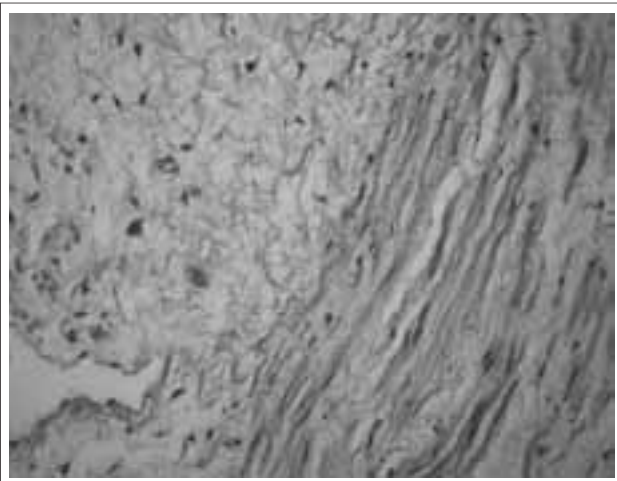


Рис. 9. Гистограмма связки малого таза при окраске гематоксилином и эозином, $\times 400$. Справа полностью дезорганизованная ткань связки с резко истонченными и беспорядочно расположенными коллагеновыми волокнами, справа лучше сохранившаяся ткань с продольным расположением разрыхленных волокон

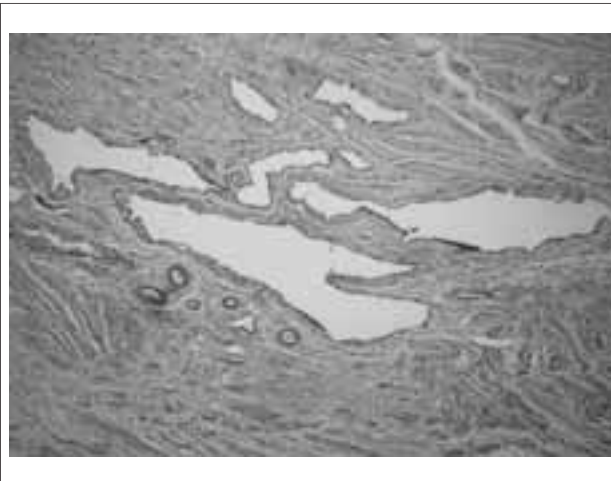


Рис. 11. Гистограмма связки малого таза при окраске гематоксилином и эозином, $\times 100$. Резко расширенные лимфатические коллекторы и кавернозная структура ткани

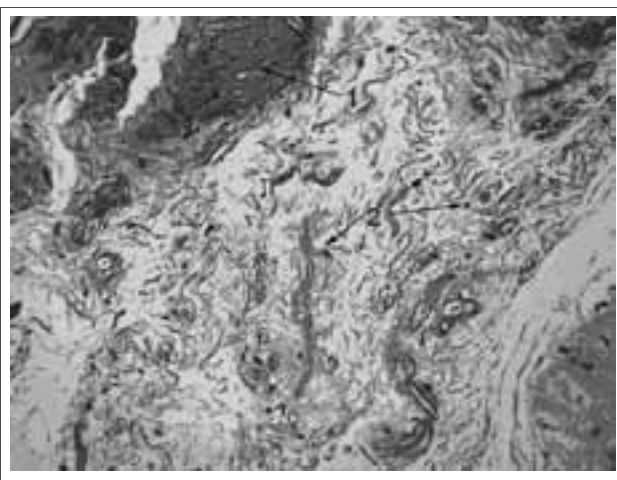


Рис. 10. Гистограмма связки малого таза: полутонкий срез, $\times 400$. Резко разрыхленные коллагеновые пучки, дезорганизация структуры связок. Слева сверху крупный пучок гладкомышечных клеток (1), окруженный сетью эластических и коллагеновых волокон. Фибробласты немногочисленны, расположены беспорядочно и частично подвергаются дистрофии и апоптозу (2)

Однако эти изменения также свидетельствуют о гибели фибробластов и нарушении синтеза межклеточного матрикса. Особенностью связочного аппарата малого таза является наличие в ткани связок пучков гладкомышечных клеток, аналогичных гладким мышцам миометрия матки (рис. 10).

Как и в коже промежности, в ткани связок таза увеличено содержание кровеносных и лимфатических сосудов всех калибров, что указывает на усиление кровотока и лимфотока в соединительнотканых структурах тазовой области. Стенки

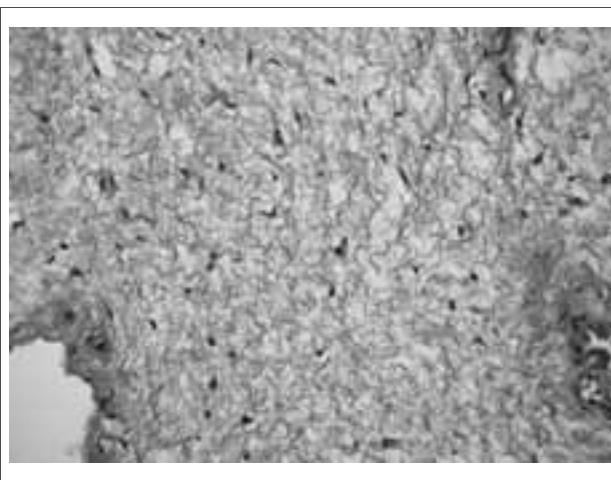


Рис. 12. Гистограмма стенки влагалища при окраске по ван-Гизону, $\times 400$. Резкое истончение, разволокнение, деструкция и дезорганизация коллагеновых волокон подслизистой оболочки

артерий и реже вен часто подвергаются периваскулярному склерозу, особенно в фиброзно-измененных участках связок. Лимфатические сосуды бывают настолько расширены, что ткань приобретает кавернозный характер, что также говорит о выраженных явлениях лимфостаза (рис. 11).

При исследовании структуры стенки влагалища у пациенток с СОП результат не соответствовал нашим ожиданиям. Слизистая оболочка и мышечные слои были не изменены. Выявленные отклонения касались только подслизистого слоя, где имелось разрыхление сети коллагеновых волокон. В биоптатах определялись немногочисленные эластические волокна, т. е. гиперэластоз отсутствовал (рис. 12).

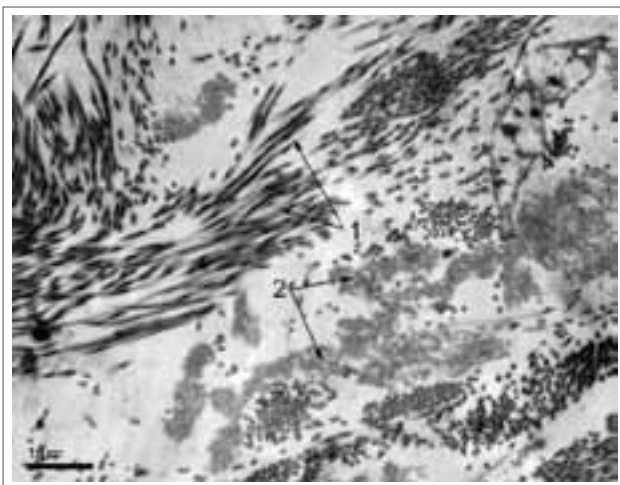


Рис. 13. Электроннограмма связки таза при увеличении $\times 15\,000$. Разрыхление и дезорганизация пучков фибрилл (1), участки лизиса фибрилл (2)

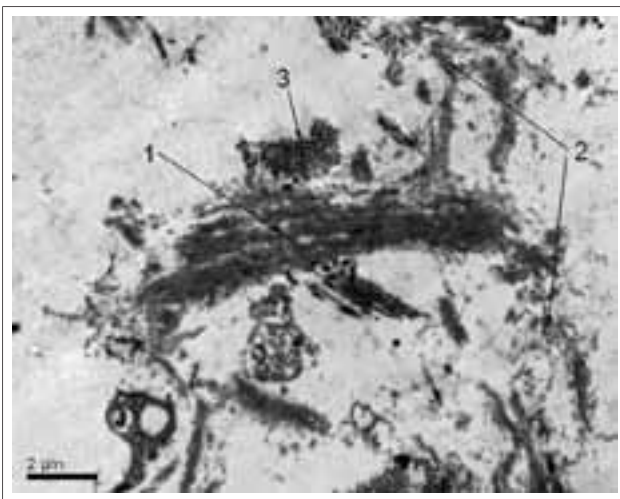


Рис. 14. Электроннограмма кожи промежности при увеличении $\times 8\,000$. В центре незрелое эластическое волокно с преобладанием фибриллярного компонента (1). Вокруг резко разрыхленные коллагеновые пучки, мелкие эластические волокна (2) и поперечно-связанный филаментный агрегат (CBFA) или тельце Luse (3)

Электронно-микроскопические исследования

Электронно-микроскопическое изучение биоптатов кожи промежности и связок малого таза у больных с СОП подтвердило данные световой микроскопии о значительном нарушении коллагена на разных структурных уровнях: фибриллы, пучки фибрилл (волокна) и пучки волокон.

В результате проведенного исследования выявлены признаки нарушения биосинтеза, фибрилло-, фиброгенеза и катаболизма коллагена. Наличие признаков лизиса, дезорганизации и деструкции фибрилл и пучков, уменьшение в ткани содержания коллагеновых структур свидетельствуют о преобладании катаболизма над биосинтезом

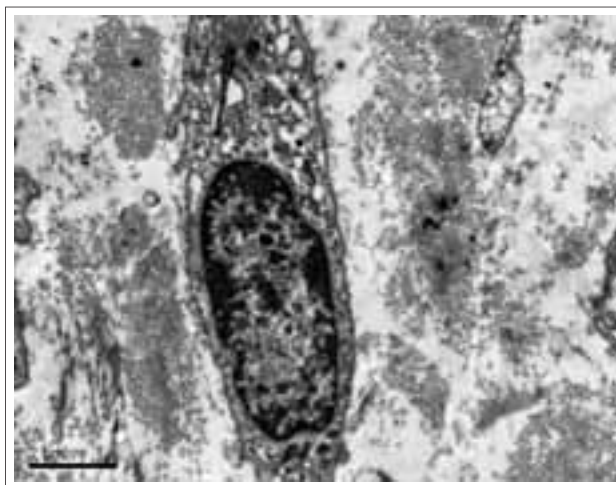


Рис. 15. Электроннограмма кожи промежности при увеличении $\times 10\,000$. В центре неактивный фиброцит с бедной цитоплазмой и лизосомами

и фибрилlogenезом. Обнаружены признаки необычных форм фибрилlogenеза — поперечно-связанные филаментные агрегаты (CBFA) или тельца Luse с длиной периода 180 нм. Возможно, именно дефектный фибрилlogenез является важным фактором повышенного распада коллагеновых структур (рис. 13 и 14).

Клеточные элементы в дерме кожи промежности и в связках таза представлены преимущественно фибробластами. Однако их отдельные виды в коже и связках значительно различаются. В коже промежности преобладают неактивные конечные формы дифференцировки — фиброциты. Они имеют ядро с плотным хроматином и без ядрышка, бедную органеллами цитоплазму с плохо развитым *гранулярным эндоплазматическим ретикулулом* (ГЭР) и *комплексом Гольджи* (КГ). Такая ультраструктура указывает на отсутствие заметного биосинтеза белков (в частности коллагена) и протеогликанов. При СОП в дерме практически не встречаются активные формы фибробластов с выраженными цистернами ГЭР и КГ. В то же время видны клетки с признаками дистрофии и апоптоза — увеличение содержания лизосом в цитоплазме, резкое обеднение органеллами, очаги деструкции в цитоплазме, кариопикноз (рис. 15).

Фиброцитов в связках таза относительно мало. Там преобладают две формы фибробластов, представленные приблизительно поровну: 1) клетки с выраженным ГЭР и КГ в цитоплазме; 2) клетки с выраженными признаками дистрофии и апоптоза вплоть до деструкции (рис. 16).

Вероятно, сравнительно высокая степень гибели фибробластов обуславливает активацию биосинтеза эластина, а также ферментов катаболизма коллагена — коллагеназ (металлопротеиназ) в оставшихся клетках. Возможно, в связках коллаген синтезируется, но в дефектных формах, и быстрее подвергается коллагенолизу. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о первич-

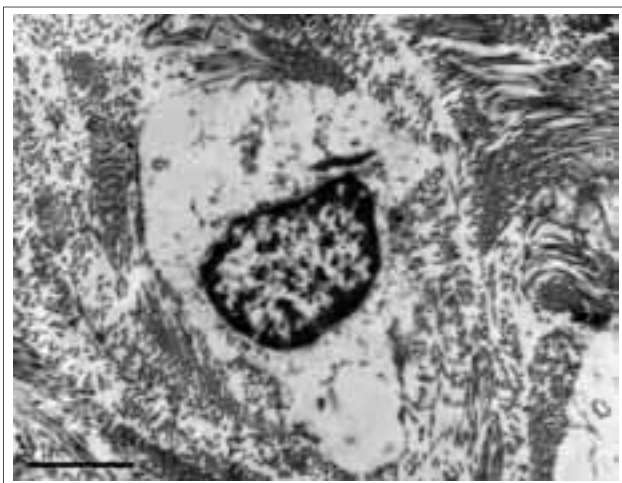


Рис. 16. Электроннограмма связки таза при увеличении $\times 12\,000$. Деструкция цитоплазмы и цитолеммы фибробласта, кариопикноз

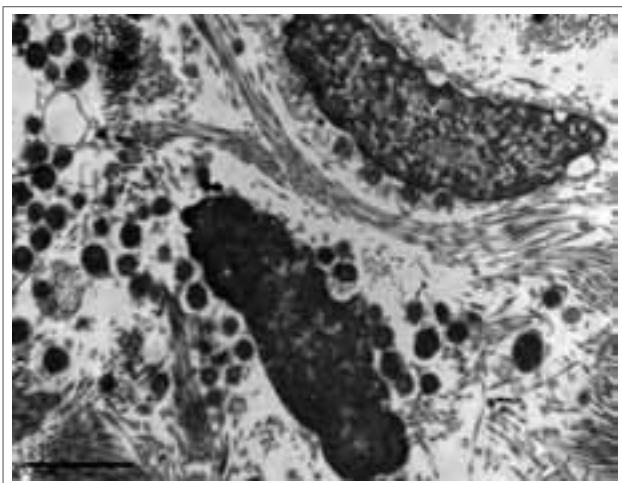


Рис. 17. Электроннограмма связки таза при увеличении $\times 12\,000$. Дегрануляция тучной клетки

ном поражении фибробластов на уровне генотипа: дефектный фибриллогенез; активный биосинтез эластина, а также ферментов катаболизма коллагена — коллагеназ (металлопротеиназ), несмотря на клеточно-тканевое взаимодействие.

Другие клеточные элементы в коже и связках встречаются реже. Это в основном макрофаги с лопастным ядром, ворсинчатой поверхностью и с многочисленными гранулами в цитоплазме, тучные клетки со специфическими гранулами в цитоплазме. Встречается также феномен дегрануляции тучных клеток, что связано с обогащением ткани гепарином и другими субстанциями, играющими важную роль в регуляции микроциркуляции тканей (рис. 17).

Помимо этого, при электронной микроскопии выявляются избыточное по отношению к коллагену образование эластических волокон, нарушения в их созревании и структуре, а также признаки нарушения эластиногенеза. Указанные изменения говорят о том, что в соединительной ткани отмечается выраженный гиперэластоз (рис. 18).

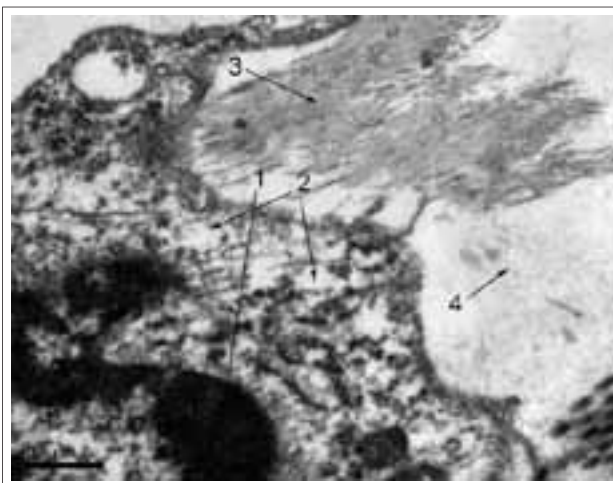


Рис. 18. Электроннограмма связки таза при увеличении $\times 40\,000$. Часть активного фибробласта с хорошо выраженным ГЭР (1) и многочисленными секреторными вакуолями вблизи цитолеммы (2). Формирование эластического волокна вблизи клетки: на периферии преобладает фибриллярный компонент (3), в центре — эластиновый (4)

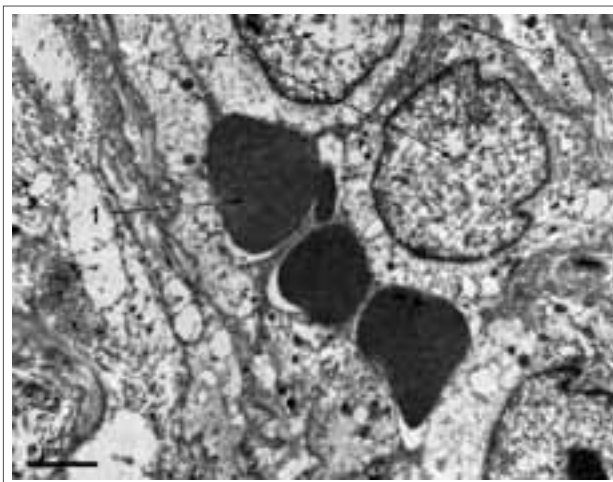


Рис. 19. Электроннограмма связки таза при увеличении $\times 8000$. Капилляр (1), набухание и дистрофия цитоплазмы эндотелия (2), разрыхление базальной мембраны (3)

При электронной микроскопии кожи промежности и связок таза наблюдается выраженное расширение просвета кровеносных капилляров, что возможно связано с раскрытием резервных капилляров, определяются стаз и сладж эритроцитов в просвете сосудов. Кроме того, отмечаются дистрофические изменения в эндотелии, разрыхление базальных мембран и пролиферация перicyтов. Все это свидетельствует о венозном стазе в соединительнотканых структурах (рис. 19).

Лимфатические сосуды в коже и связках имеют расширенный просвет, выстланы утолщенным эндотелием и отличаются от кровеносных сосудов слабо выраженной базальной мембраной. Просвет их заполнен мелкозернистым содержимым (преципитат лимфы). Местами подобный преципитат

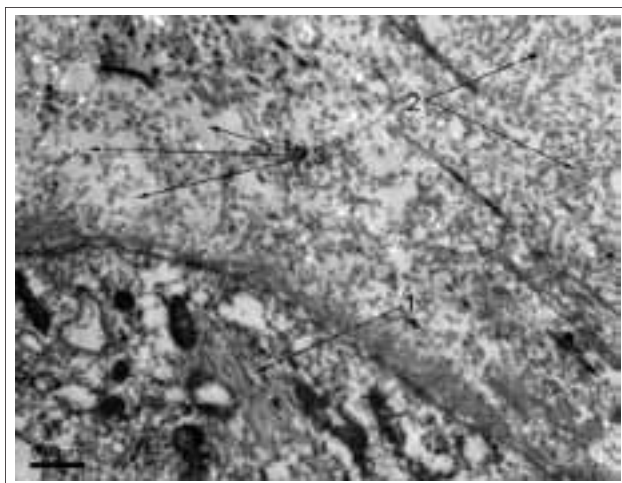


Рис. 20. Электроннограмма связки таза при увеличении $\times 25\,000$. Внизу — часть перидита с умеренно развитым ГЭР (1), в матриксе разьединенные коллагеновые фибриллы (2) в преципитате лимфы (3)

содержится в межклеточном матриксе между коллагеновыми волокнами. Данные изменения указывают на выраженный лимфостаз в соединительной ткани (рис. 20).

Учитывая столь выраженные морфологические изменения у пациенток с СОП, 27 больным этой группы выполнены исследования состояния нервно-мышечных структур *запирательного аппарата прямой кишки* (ЗАПК) методами электронейромиографии: 1) исследование проводимости по дистальным отделам полового нерва; 2) измерение латентности F-волны; 3) исследование потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) анального сфинктера. Первые два метода позволяют исследовать состояние нервных волокон (проводимость) периферической нервной системы. Третий метод оценивает сократительную способность и функциональное состояние мышечных волокон ЗАПК.

Исследование латентности полового нерва

Измерение латентности дистальной части полового нерва проводилось у 27 пациенток путем его электрической стимуляции на боковой стенке таза до получения минимального по времени ответа (рис. 21) — использовался специальный электромиографический датчик «St. Mark» (Великобритания). Установлено, что лишь у 4 (11,2%) из 27 женщин латентность полового нерва с обеих сторон не превышала нормативных показателей ($2,0 \pm 0,2$ мс). В 12 случаях зарегистрировано двустороннее нарушение проведения импульса по нему: в 5 — по правому ($3,38 \pm 0,79$ мс) и в 7 — по левому ($4,25 \pm 0,71$ мс).

Следовательно, у абсолютного большинства обследованных больных (88,8%) имелось статистически достоверное нарушение проведения электрического импульса по половым нервам.

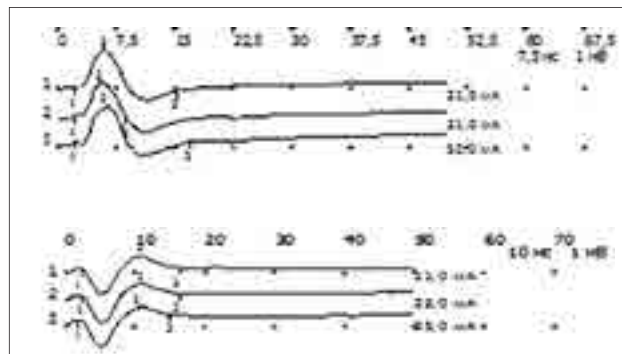


Рис. 21. Латентный период левого и правого половых нервов в норме

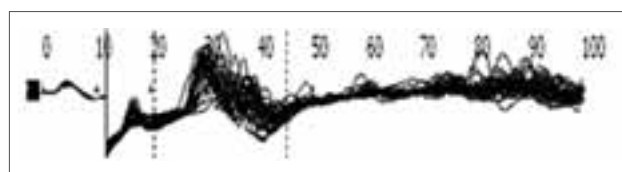


Рис. 22. F-волна (n. pudendus)

Исследование латентности F-волны

Этим методом оценивается двигательная активность от спинного мозга на уровне крестцовых позвонков до мышцы анального сфинктера (рис. 22).

F-волна по своей физиологической природе является поздним ответом мышцы на электрическую стимуляцию. Электрический импульс от места стимуляции на боковой стенке таза распространяется не только дистально, но и в проксимальном направлении по двигательным волокнам нерва до передних рогов крестцового отдела спинного мозга и вновь возвращается дистально, вызывая сокращение мышц анального сфинктера. Таким образом, диагностируется нарушение проводимости по всей дуге — от спинного мозга до анального сфинктера.

При анализе проводимости по двигательным нервам (в норме $24,09 \pm 1,90$ мс) выявлено, что у 19 (70,4%) из 27 женщин латентность F-волны колебалась от 29,7 до 61,4 мс ($36,7 \pm 3,6$ мс), что свидетельствует о статистически достоверном ($p < 0,05$) выраженном нарушении функции двигательных волокон рефлексорной дуги.

Исследование потенциалов двигательных единиц (игольчатая электромиография мышц анального сфинктера)

Как известно, функциональным элементом нервно-мышечной системы является *двигательная единица* (ДЕ), включающая в себя двигательную клетку (мотонейрон передних рогов спинного мозга) и ее нервный отросток (аксон), иннервируемые этим аксоном мышцы. В этой связи изучение электрического потенциала данного нервно-мышечного комплекса методом

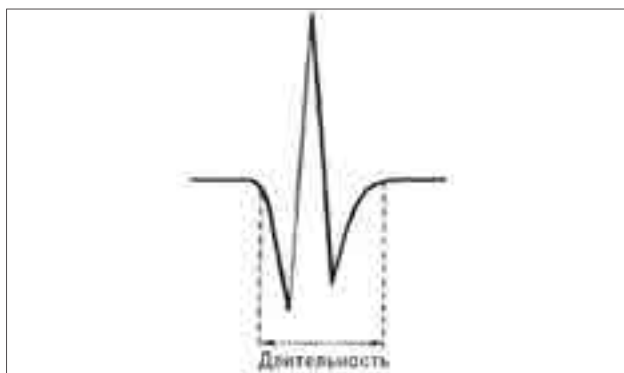


Рис. 23. Длительность ПДЕ (по Б.М. Гехту)

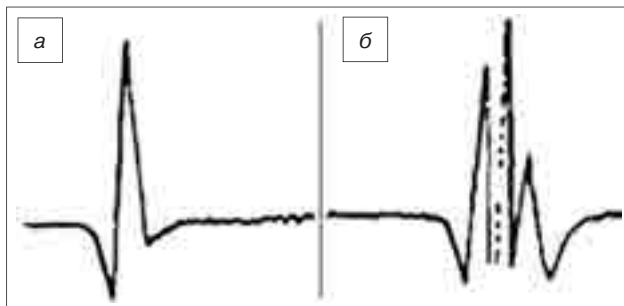


Рис. 24. ПДЕ в норме — 3 фазы (а), полифазный ПДЕ — 7 фаз (б)

игольчатой электромиографии имеет важное значение для дифференциальной диагностики нейрогенного и первично-мышечного характера поражения. Нами проведен анализ следующих показателей:

- длительность ПДЕ анального сфинктера (рис. 23);

- количество полифазных потенциалов как показателя денервации.

В норме при синхронном сокращении мышечных волокон в одной двигательной единице имеется от 2 до 4 фаз и только до 5% потенциалов могут быть полифазными. При нейрогенном поражении (денервации) количество полифазных ПДЕ соответственно нарастает (рис. 24).

Длительность ПДЕ колебалась от 6,7 до 16,0 мс, в то время как нормативные данные не превышают $6,0 \pm 0,5$ мс (S. Podnar). Лишь у 2 женщин показатели соответствовали норме.

В 10 (37,1%) случаях увеличенная латентность варьировала от 8 до 10 мс, а у 15 (55,6%) женщин отмечено выраженное статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение латентности двигательных путей рефлекторной дуги, осуществляющей контроль за функциональным состоянием как мышц малого таза, так и запирающего аппарата.

Аналогичная картина наблюдалась при исследовании полифазных потенциалов, количество которых колебалось от 9,5 до 46,9% при норме не более 5%.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование доказывает наличие выраженной денервации нервных волокон рефлекторной дуги от крестцового отдела позвоночника до анального сфинктера, что свидетельствует о нарушении иннервации промежности, мышечного каркаса малого таза и анального сфинктера, на фоне чего прогрессирует синдром опущения промежности.

Кроме того, повреждение нервных путей может возникать не только по причине беременности и травматических родов, но и при нарушении фиксации и пролапсе органов таза, т. е. быть следствием СОП.

Иными словами, формируется «порочный круг» — на фоне первичной патологии соединительной ткани возникают нарушения фиксации и избыточная подвижность органов и структур таза, что может приводить к травматизации нервных волокон. В свою очередь, помимо функциональных нарушений, прогрессирующая денервация приводит к развитию нейротрофических расстройств и усугублению дегенеративных изменений соединительной ткани промежности.

Выводы

У женщин с СОП выявляются выраженные диспластические изменения соединительной ткани промежности: для таких больных характерны отчетливые изменения коллагенового каркаса кожи промежности, связок таза, стенок влагалища с выраженной диссоциацией, дезорганизацией и деструкцией коллагена.

Эластические волокна у пациенток с СОП менее чувствительны к протеолизу (эластаз меньше, чем коллагеназ), поэтому они лучше сохраняются при деструкции и дезорганизации коллагена. Кроме того, гиперэластоз может быть обусловлен компенсаторными механизмами при ослаблении биомеханических функций коллагенового каркаса.

У женщин с СОП отмечается также выраженный лимфостаз в соединительнотканых структурах промежности. Это проявляется расширением просвета лимфатических коллекторов, образованием лимфатических тромбов, а также выходом лимфы в тканевые щели, что ведет к интерстициальному отеку ткани. При этом происходит увеличение объема тканевых щелей, разрыхление и дезинтеграция коллагенового каркаса дермы, изменение состава и качества коллагенового матрикса, нарастание механической несостоятельности коллагеновых структур.

Лимфостаз статистически достоверно ассоциирован с периваскулярной инфильтрацией и дегрануляцией тучных клеток, что указывает на его связь с воспалительной реакцией. Таким образом, формируется замкнутый круг, ведущий к усиле-

нию механической несостоятельности соединительной ткани малого таза.

При исследовании клеточных элементов у пациенток с СОП статистически достоверно снижается число фибробластов с нарастанием в них дистрофических изменений и апоптоза. Ослаблена также биосинтетическая функция фибробластов, что может отражать как первичные (генетические) механизмы дисплазии соединительной ткани, так и вторичные проявления нарушений коллаген-клеточных взаимодействий. Все это может свидетельствовать о первичном повреждении генотипа фибробластов.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы». Государственный контракт № 02.512.12.2037.

Список литературы

1. *Балан В.Е.* Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
1. *Balan VYe.* Genitourinary disorders in postmenopausal period (clinical presentation, diagnostics, hormone replacement therapy): Author's abstract, PhD degree thesis. — М., 1998.
2. *Гаджиева З.К.* Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
2. *Gadzhieva ZK.* Functional status of the lower urinary tract and pharmacological treatment of miction disorders in postmenopausal women: MD degree thesis. — М., 2001.
3. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии. — СПб, 2000.
3. *Kadurina TI.* Hereditary collagenopathies. - SPb, 2000.
4. *Радзинский В.Е.* Перинеология. — М.: Мед. информ. агентство. 2006; 14–96.
4. *Radzinsky VE.* Perineology. — М.: Med. inform. agentstvo. 2006; 14–96.
5. *Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д.* Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий. Урология, 2001; 2:25–30.
5. *Smolnova TYu, Buyanova SN, Savelyev CB, Petrova VD.* Connective tissue dysplasia as one of the possible causes of urine incontinence in women with genital prolapse. Urology, 2001; 2:25–30.
6. *Badiau W, Granier G, Bousquet PJ,* et al. Comparative histological analysis of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse or control subjects. A pilot study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 May; 19 (5):723–9. Epub 2008 Jan 9.
7. *Barbiero EC, Sartori MG, Girao MJ,* et al. Analysis of type I collagen in the parametrium of women with and without uterine prolapse, according to hormonal status. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2003; 14:331–4.
8. *Cole EE, Leu PB, Gomelsky A,* et al. Histopathological evaluation of the uterosacral ligament: is this a dependable structure for pelvic reconstruction? BJU Int. 2006 Feb; 97 (2):345–8.
9. *Crauciuc E, Dumitrache F, Frincu DL.* Connective tissue modifications in the pelvi-perineal prolapse at menopause. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2005 Apr–Jun; 109 (2):314–8.
10. *Dai YX, Lang JH, Zhu L,* et al. Microarray analysis of gene expression profiles in pelvic organ prolapse. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2010 May; 45 (5):342–7.
11. *Ibeanu OA, Chesson RR, Sandquist D,* et al. Hypertrophic cervical elongation: clinical and histological correlations. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2010 Aug; 21 (8): 995–1000. Epub 2010 Mar 24.
12. *Jackson S, James M, Abrams P.* The effect of estradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynecol. 2002; 109: 339–44.
13. *Jundt K, Kiening M, Fischer P,* et al. Is the histomorphological concept of the female pelvic floor and its changes due to age and vaginal delivery correct? Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Dec; 83 (12): 1193–8.
14. *Lang J, Zhu L, Sun Z, Chen J.* Clinical study on collagen and stress urinary incontinence. J Anat. 2001 Nov; 199 (Pt 5):599–607.
15. *Lee UJ, Gustilo-Ashby AM, Daneshgari F,* et al. Lower urogenital tract anatomical and functional phenotype in lysyl oxidase like-1 knockout mice resembles female pelvic floor dysfunction in humans. Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Aug; 295 (2):545–55. Epub 2008 May 21.
16. *Reay Jones NH, Healy JC, King LJ,* et al. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. Clin Exp Obstet Gynecol. 2002; 29 (3):180–2.
17. *Rizk DE, Hassan HA, Al Marzouqi AH,* et al. Combined estrogen and ghrelin administration restores number of blood vessels and collagen type I/III ratio in the urethral and anal canal submucosa of old ovariectomized rats. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008. 19: 547–52.
18. *Söderberg MW, Falconer C, Byström B,* et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration. Br J Surg. 2003 Apr; 90 (4):466–72.
19. *Suzme R, Yalcin O, Gurdol F,* et al. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86 (7):882–8.
20. *Yiou R, Delmas V, Carmeliet P,* et al. The pathophysiology of pelvic floor disorders: evidence from a histomorphologic study of the perineum and a mouse model of rectal prolapse. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Jan; 78 (1):2–5.
21. *Zhu L, Lang JH, Chen J, Chen J.* Morphologic study on levator ani muscle in patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2005; 24 (1):44–50.
22. *Zhu L, Lang JH, Feng RE, Chen J.* Study on estrogen receptor around levator ani muscle for female stress urinary incontinence. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004 Oct; 39 (10):655–7.

Обсуждение проблемы функциональной диспепсии в докладах Американской гастроэнтерологической недели (Орландо, 2013)

А. А. Шептулин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Discussion of functional dyspepsia issue in American gastroenterological week reports (Orlando, 2013)

A. A. Sheptulin

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

Цель обзора. Обсудить доклады, посвященные проблеме функциональной диспепсии (ФД), представленные на Американской гастроэнтерологической неделе (Орландо, 18–20.05.2013).

Основные положения. Среди этиологических факторов ФД большое внимание уделяется наследственной предрасположенности, характеру питания, вредным привычкам (курение), перенесенной пищевой токсикоинфекции, нервно-психическим и социальным факторам. Отмечается частое сочетание ФД с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (прежде всего синдромом раздраженного кишечника), а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В лечении ФД основное место отводится применению ингибиторов протонной помпы, прокинетиков, антидепрессантов и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Заключение. Патофизиологические и клинические аспекты ФД нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, этиологические факторы, лечение.

The aim of review. To discuss the reports on functional dyspepsia (FD), presented at the American gastroenterological week (Orlando, May 18-20, 2013).

Key points. Of all etiological factors of FD the major attention is paid to hereditary predisposition, pattern of nutrition, bad habits (smoking), past food toxicoinfection, psychological and social factors. Frequent combination of FD to other gastro-intestinal functional diseases (most notably — irritable bowel syndrome), as well as to gastroesophageal reflux disease is marked. Treatment of FD includes application first of all of proton pump inhibitors, prokinetics, antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors.

Conclusion. Pathophysiological and clinical aspects of FD require further studying.

Key words: functional dyspepsia, etiological factors, treatment.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Контактная информация: arkalshep@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»

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor of chair of internal diseases propedeutics, «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld.1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Среди различных вопросов, обсуждавшихся в ходе Американской гастроэнтерологической недели, проходившей с 18 по 20 мая 2013 г. в Орландо, большое внимание уделялось патофизиологическим и клиническим аспектам *функциональной диспепсии* (ФД).

Ряд докладов был посвящен роли различных этиологических факторов в развитии данного заболевания. Раньше считалось, что *характер питания* не оказывает существенного влияния на возникновение симптомов ФД. Однако Т. Patcharatrakul и соавт. показали, что острая и кислая пища провоцирует появление у пациентов с ФД таких симптомов, как боль и чувство жжения в подложечной области, тогда как пища с высоким содержанием жиров способствует возникновению тяжести и чувства переполнения в этой области.

Оценка влияния *курения* на развитие ФД, проведенная в докладе Y. Kohata и соавт., позволила сделать заключение, что в группе курящих лиц ФД встречается вдвое чаще (22,2%), чем среди некурящих (10,0%). Прекращение курения приводит к исчезновению диспепсических симптомов у 48,7% пациентов и способствует улучшению у них *качества жизни* (КЖ).

Известно, какую важную роль играет перенесенная *пищевая токсикоинфекция* в развитии постинфекционного *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). В докладе, представленном S. van Wanrooij и соавт., было продемонстрировано, что инфекционный гастроэнтерит, обусловленный употреблением инфицированной воды, содержащей нововирусы, *Giardia lamblia* и *Campylobacter jejuni*, приводил через год к развитию ФД у 19% переболевших. Независимым фактором риска ее возникновения оказалась соматизация (появление соматических симптомов под влиянием негативных эмоций).

N. A. Koloski и соавт. изучали этиологическое значение некоторых *биологических и социальных факторов*, имевших место у больных ФД в раннем детском возрасте. Так, было установлено, что возникновению ФД могли способствовать такие факторы, как способ родоразрешения (кесарево сечение), кратковременность грудного вскармливания, контакт с домашними животными, развод родителей. На взгляд авторов, эти факторы predisполагают к последующей меньшей устойчивости организма по отношению к бактериальному воздействию, а также к развитию дисфункции центральной и энтеральной нервной системы.

По мнению A. Soylu и E. A. Yildirim, психологические проблемы и повышенная тревога очень характерны для больных ФД (особенно женщин) и четко коррелируют с выраженностью клинических симптомов (в частности, болевых ощущений). По-прежнему подчеркивалась роль анамнестически перенесенного насилия в последующем развитии ФД. Т. Oshima и соавт., про-

ведя обследование 1000 больных, показали, что эпизоды перенесенного насилия, особенно в детском возрасте (чаще всего психологического, реже физического и сексуального) наблюдались у 50,9% пациентов с ФД; в контрольной группе, представленной 500 здоровыми лицами, указанные эпизоды выявлялись в 2,5 раза реже (21,4%). У обследованных больных отмечалась большая выраженность симптомов диспепсии и чаще обнаруживался сопутствующий СРК.

Вновь нашла подтверждение точка зрения о значении *генетических факторов* в возникновении ФД. Исследования, проведенные в Германии, Японии и США, привели к заключению о роли полиморфизма *бета-3 субъединицы гена G-протеина* (GNB3) в развитии данного заболевания. По наблюдениям A. C. Wortmann и соавт., полиморфизм этого гена способствует появлению симптомов ФД у больных, проживающих в Бразилии: у пациентов с генотипом CC GNB3 чувство переполнения и раннего насыщения в подложечной области было выражено в большей степени, чем у лиц с другими генотипами.

В двух докладах обсуждалась *связь нарушений моторики с симптомами ФД*, а также с *психоэмоциональными расстройствами*. Н. Vanheerl и соавт., применив для оценки эвакуаторной функции желудка тест с ¹⁴C-октановой кислотой, показали, что такие симптомы, как отрыжка, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии, связаны с нарушением опорожнения желудка, тогда как тошнота, боль и чувство жжения обусловлены нарушением опорожнения как желудка, так и проксимальных отделов тонкой кишки. N. Weltens и соавт., используя методику введения в желудок баростата, провели исследование аккомодационной функции (способности фундального отдела расслабляться) и установили, что у больных ФД имеется четкая связь между уровнем острой и хронической тревоги и нарушением аккомодации.

Y. Jin Choi и соавт. представили результаты изучения *уровня грелина и лептина* в плазме у пациентов с различными вариантами ФД. Содержание грелина у больных оказалось существенно ниже, чем в контрольной группе, причем наиболее низким оно было у пациентов с *постпрандиальным дистресс-синдромом* (ПДС). Учитывая, что грелин обладает мотилиноподобным эффектом, его низкое содержание у больных с ПДС может быть одной из причин имеющихся у них моторно-эвакуаторных нарушений. В свою очередь, уровень лептина у больных с ПДС был выше, чем в контроле. Принимая во внимание, что содержание лептина в крови отражает процесс насыщения, возможно, что есть какая-то связь между его уровнем и недостаточным объемом принимаемой пищи, свойственным больным с этим вариантом ФД.

В ходе исследований было показано, что основные клинические варианты ФД — *синдром боли в эпигастрии (СБЭ) и ПДС — часто сочетаются между собой*. Так, по сообщению F. Carbone и соавт., изолированный СБЭ встречается у 29% больных ФД, изолированный ПДС — у 17%, а перекрест этих синдромов — у 55% пациентов. Правда, U. Siriyuuen и соавт. приводят другие цифры: по их данным, изолированный СБЭ наблюдается наиболее часто — в 68,7% случаев, изолированный ПДС — в 8,7%, их перекрест — у 22,6% пациентов.

Значительное число докладов было посвящено сочетанию ФД с другими заболеваниями. X. Gong и соавт. установили очень высокую частоту сопутствующего СРК у больных ФД (41,6%). При этом у оставшихся 58,4% пациентов с ФД в половине случаев отмечалось уменьшение выраженности болей в эпигастрии после акта дефекации (признак, не свойственный ФД). Это приводило к тому, что такие больные нередко расценивались врачами как пациенты, страдающие СРК. Как показали F. Carbone и соавт., у больных с ПДС, помимо чувства переполнения в эпигастрии и раннего насыщения, часто обнаруживаются другие диспепсические жалобы: тошнота (40%), отрыжка (27%), рвота (13%).

В части докладов рассматривались вопросы взаимоотношений между ФД (в частности, ПДС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). По данным Tien Ho Siah и соавт., у 40% пациентов с ПДС отмечаются симптомы ГЭРБ (изжога, боли в области сердца некардиального происхождения, одинофагия и др.). В свою очередь, по результатам исследования D. A. Reiga и соавт., у 40% больных с неэрозивной формой ГЭРБ наблюдаются симптомы ФД. Как показали в своих докладах H. J. Duran Arizaga и соавт. и K. Nakada и соавт., наличие сопутствующих симптомов ФД (в частности, ПДС) ухудшает течение ГЭРБ и способствует развитию резистентности к ингибиторам протонной помпы (ИПП).

M. P. Jones и соавт. выявили более частое по сравнению со здоровыми лицами сочетание ФД с тревогой (соответственно 18,1 и 9,7%), депрессией (51,6 и 38,8%), другими функциональными синдромами — мигренью (6,7 и 3,2%), головными болями напряжения (2,7 и 0,8%), болями в крестцовой области (30,0 и 17,9%), а также с некоторыми соматическими заболеваниями, имеющими атопический компонент — бронхиальной астмой (14,6 и 10,4%), экземой (27,7 и 19,8%).

Доклад A. N. Pilichiewicz и соавт. касался течения ФД. Длительное (на протяжении 12 мес) наблюдение за больными ФД, получавшими различные препараты, показало, что спустя 12 мес у 80% больных жалобы, по-прежнему, соответствовали Римским критериям ФД, и эти пациенты не прекращали нуждаться во врачебных

консультациях и продолжении лечения. Лишь у 20% больных отмечалось столь значительное улучшение, что их уже можно было не считать страдающими ФД.

Ряд докладов был посвящен лечению ФД. A. Lisotti и соавт. изучали влияние на симптомы ФД *средиземноморской диеты*, включавшей много овощей. Применение этой диеты в течение 8 нед приводило к уменьшению выраженности таких симптомов, как чувство переполнения в подложечной области и раннее насыщение. Авторы объясняли этот эффект повышенным содержанием в таком рационе предшественников оксида азота, последующее образование которого, по их мнению, способствовало (за счет его релаксирующего действия) улучшению аккомодации желудка. Как установили Y. Noop Youn и соавт., способность *бушпирона*, агониста 5-НТ₁Ф рецепторов серотонина, вызывать в экспериментальных исследованиях релаксацию фундального отдела желудка у морских свинок может служить основанием для использования данного препарата у больных ФД, у которых имеются жалобы, обусловленные нарушением аккомодации (раннее насыщение).

Принято считать, что ингибиторы протонной помпы малоэффективны в лечении такого варианта ФД, как ПДС, однако представленные в ходе заседаний доклады дают основание пересмотреть эту точку зрения. D. A. Reiga и соавт. применили у больных с неэрозивной формой ГЭРБ и симптомами ФД (ранним насыщением, болями и чувством переполнения в эпигастрии) новый ИПП — декслансопразол (в дозах 30 и 60 мг в течение 4 нед) и пришли к заключению, что на фоне лечения данным препаратом уменьшается выраженность не только проявлений ГЭРБ, но и симптомов ФД. C. K. Cheung и соавт. показали, что использование ИПП (эзомерпазола в дозе 20 мг в сутки в течение 8 нед) повышало постпрандиальное содержание серотонина в плазме и приводило к уменьшению выраженности тошноты. При этом, однако, не было отмечено влияния эзомерпазола на эвакуаторную функцию желудка. И все же, по-видимому, применение ИПП бывает успешным не у всех больных ФД. По данным K. Tomimaga и соавт., рабепразол дает хороший эффект при сравнительно редко возникающих симптомах ФД и их слабой выраженности. Результативность лечения снижается при значительной выраженности диспепсических симптомов и их сочетании.

K. Nakada и соавт., используя известный опросник SF-36, изучали влияние прокинетики *мозаприда* на качество жизни у больных ФД. До начала лечения у пациентов отмечалось снижение КЖ за счет как физической составляющей (у лиц более старшего возраста), так и за счет психического компонента (в большей степени у женщин, лиц молодого возраста, при длительном течении заболевания и значительной выраженности клинических

симптомов). Мозаприд, назначавшийся в дозе 5 мг 3 раза в сутки, улучшал КЖ, оказывая положительное действие и на физический, и (в еще большей мере) на психический компоненты.

Учитывая общность патогенетических звеньев и частое сочетание ФД и СРК, а также эффективность *рифаксимины* у больных с СРК, N. Mills и соавт. назначали его (в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней) для лечения пациентов с ФД. Однако результаты показали, что эффективность данного препарата у больных ФД не отличалась от плацебо. Кроме того, не было отмечено влияния рифаксимины на висцеральную гиперчувствительность, оценивавшуюся по объему жидкости, которую больные могли принять без появления у них диспепсических жалоб.

Два доклада касались применения у больных ФД *антидепрессантов* и *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* (СИОЗС). Н. Giao Lu и соавт. наблюдали пациентов с ФД, у которых на фоне диспепсических жалоб обнаруживалось снижение массы тела и которым назначался антидепрессант *миртазапин* (по 15 мг в сутки в течение 8 нед). На фоне лечения больные отмечали уменьшение выраженности симптомов диспепсии (в частности, раннего насыщения), улучшение качества жизни, прибавку в весе. «Ахиллесовой пятой» терапии антидепрессантами

и СИОЗС является низкая приверженность больных к лечению, самостоятельно прекращающих прием препаратов. Как показали J. Сао и соавт., изучавшие эффективность применения у пациентов с ФД СИОЗС *пароксетина*, приверженность больных к лечению можно повысить, комбинируя прием данного препарата с проведением сеансов психотерапии.

Заключение

Таким образом, как свидетельствует анализ докладов, представленных в ходе Американской гастроэнтерологической недели, этиология и патогенез ФД продолжают оставаться не вполне ясными. Не вызывает сомнений, что в возникновении этого заболевания играет роль целый комплекс различных факторов (наследственная предрасположенность, перенесенная пищевая токсикоинфекция, психоэмоциональные факторы и др.), вызывающих нарушения гастродуоденальной моторики и висцеральной чувствительности. Отмечается высокая частота сочетания ФД с другими функциональными гастроэнтерологическими заболеваниями (прежде всего СРК), а также с ГЭРБ. Лечение больных ФД недостаточно эффективно и нуждается в дальнейшем совершенствовании.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

З. В. Гешева — **НПВП-гастропатии при ювенильных артритах (факторы риска, профилактика, лечение).**

Z. V. Gesheva — **NSAID-gastropathies at juvenile arthrites (risk factors, prevention, treatment)**

(The theses for MD degree)

Цель исследования — провести сравнительную оценку побочных эффектов (НПВП-гастротоксичности, гепатотоксичности) селективных и неселективных блокаторов *циклооксигеназы-2* (ЦОГ-2) в лечении *ювенильных артритов* (ЮА). Выявить факторы риска развития НПВП-гастропатий при использовании различных *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), определить меры профилактики и лечения.

Группу исследования составили 228 детей в возрасте от 6 до 17 лет, обследованных по поводу различных форм ЮА. Дизайн исследования: ретроспективное и проспективное. Используемые препараты: мелоксикам (Мовалис, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG), нимесулид (Найз, Dr Reddys Laboratories Ltd), диклофенак (Вольтарен, Novartis Pharma).

Критериями отбора для исследования служили: 1) дебют заболевания в возрасте до 16 лет; 2) поражение не менее двух суставов; 3) давность заболевания не менее 3 мес. Изучались характер повреждений *слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), факторы риска развития НПВП-гастропатий у 134 детей, проявления гепатотоксичности — у 181 ребенка.

Для верификации диагноза и назначения адекватной терапии всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии. Для диагностики гастродуоденальных нарушений у пациентов с ЮА целенаправленно уточняли гастроэнтерологические жалобы и анамнез. При объективном обследовании обращали внимание на состояние ротовой полости, в том числе на обложенность языка. Определяли наличие чувствительных и/или болевых зон в эпигастральной области, в точке желчного пузыря. Для верификации диагноза поражения верхних отделов пищеварительного тракта проводилась *эзофагогастродуодено-*

скопия (ЭГДС) с гистологическим исследованием прицельно взятых биоптатов СО антрального отдела желудка.

На I этапе для выявления частоты поражения ЖКТ, факторов риска развития НПВП-гастропатий были проанализированы клинические и эндоскопические данные 134 детей с различными формами ЮА. Наличие и степень обсемененности *H. pylori* определяли в срезах, окрашенных акридиновым оранжевым (по Z. Walters и соавт., 1986). Степень обсемененности считалась низкой при количестве микроорганизмов до 10 в поле зрения, средней — при 10–20, высокой — более 20 (Мелешкина А. В. и соавт., 2004). Совокупность вышеперечисленных данных определяла тактику последующего лечения.

На II этапе все обследуемые были разделены на две группы: первая, состоящая из 84 детей, продолжала принимать диклофенак, вторая, переведенная на прием мелоксикама, состояла из 50 детей. Лечение проводилось в зависимости от характера и тяжести изменений, выявляемых эндоскопически. В качестве эрадикационной терапии использовались схемы, разработанные с учетом рекомендаций Российской группы по лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у детей (2002); схема 1 — *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) + амоксициллин + макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин); схема 2 — ИПП + амоксициллин + макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) + Де-нол. В качестве ИПП использовался омепразол, в качестве антибактериальных препаратов — амоксициллин, рокситромицин.

В дальнейшем по результатам контрольной ЭГДС оценивалась эффективность ранее выбранной тактики ведения. Контрольная ЭГДС проводилась 99 пациентам через 6±3 мес (учитывая улучшение физикальных данных, 35 пациентов от проведения процедуры отказались).

На III этапе с целью изучения гепатотоксичности был обследован 181 ребенок на фоне приема неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 — диклофенака, мелоксикама, нимесулида. Проводился мониторинг уровня трансаминаз, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

По результатам исследования, при применении НПВП гастропатии в виде эрозивно-язвенных поражений СО верхних отделов ЖКТ обнаружены у 40 (29,9%) из 134 детей с различными формами ЮА — достоверно чаще при системной форме ювенильного ревматоидного артрита (51,7%) и ювенильного спондилоартрита (48,0%).

Для НПВП-гастропатий характерно несоответствие между скудной клинической картиной и эндоскопическими проявлениями поражений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 44% детей, в то время как явления гастродуоденита имелись в 91% случаев).

Факторами риска развития заболевания являются: длительный прием НПВП, параллельный прием глюкокортикостероидов, прием метотрексата. Возможными факторами риска являются обсемененность *H. pylori*, мужской пол, подростковый возраст. Использование ИПП или проведение эрадикационной терапии (при наличии инфицированности *H. pylori*) приводит к эпителизации эрозий и язв в 57,6% случаев, даже в условиях продолжающегося лечения неселективным ингибитором ЦОГ-2 (диклофенак).

Перевод пациентов с приема диклофенака на мелоксикам в комплексе с эрадикационной терапией или ИПП достоверно увеличивал частоту эпителизации эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ с 57,6 до 92,8%.

Противовоспалительная терапия ЮА препаратом мелоксикам (в сравнении с диклофенаком) достоверно снижает риск развития клинических проявлений НПВП-гастропатий (болевого синдрома с 42 до 3%, обложенности языка с 98 до 72%, пальпаторной болезненности в эпигастральной области с 54 до 27%).

На основании мониторингирования уровня трансаминаз и данных ультразвуковой диагностики гепатотоксичность выявлена у 13 детей из 181, получавших терапию НПВП (7,2%), что свидетельствует о низкой величине гепатотоксичности на фоне приема НПВП.

Серьезных клинических проявлений поражения печени не было отмечено ни в одном из случаев применения НПВП. Статистической разницы величин гепатотоксичности в изучаемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Однако имелась тенденция к повышению активности трансаминаз в группе больных, принимавших в качестве НПВП нимесулид (11,1%), в то время как в группе пациентов, получавших мелоксикам, этот показатель был самым низким (3,7%).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Е.С. Жолобова.**

Дата защиты: 21.05.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Д. А. Кахраманова — Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сахарным диабетом 2-го типа: особенности течения и возможности раннего выявления осложнений.

D.A. Kakhramanova — Combination of gastroesophageal reflux disease to 2nd type diabetes mellitus: features of course and potential of early diagnostics of complications

(The theses for MD degree)

Цель исследования — выявление закономерностей взаимного влияния *сахарного диабета* (СД) 2-го типа и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) при их сочетании и определение клинических признаков, позволяющих осуществлять раннюю диагностику диабетической нейропатии.

В исследование включено 78 больных СД 2-го типа: мужчин было 41 (52,6%), женщин — 37 (47,4%), возраст от 56 до 82 лет. Обследованные были разделены на две группы. Группу 1 составили 34 пациента (средний возраст $74,7 \pm 3,6$ года) с длительностью заболевания до 7 лет; в группу 2 вошли 44 больных (средний возраст $74,3 \pm 2,2$).

с продолжительностью заболевания более 7 лет. Контрольная группа состояла из 40 пациентов без нарушений толерантности к глюкозе — мужчин было 17 (42,5%), женщин — 23 (57,5%), средний возраст $68,6 \pm 3,4$ года.

Больные находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ССП). Ряд пациентов в дополнение к этому получали инсулинотерапию, в том числе при резистентности к лечению СПП. Во всех случаях СД был в стадии компенсации. Пациенты, у которых была выявлена сопутствующая ГЭРБ, получали антирефлюксную терапию (омепразол 20 мг 2 раза в сутки в сочетании с домперидоном 10 мг 3 раза в сутки). Кроме того, по потребности использовались антациды (алгелдрат/магния гидроксид).

Следует отметить, что в группе 1 у 4 человек (11,8%) СД был легкой степени тяжести, им назначалась диетотерапия. Большинство пациентов (79,4%) имели среднюю тяжесть заболевания, компенсация достигалась применением СПП группы сульфанилмочевины, однако у 4 из них была диагностирована легкая степень *диабетической нейропатии* (ДНП). Три пациента (8,8%) имели тяжелую форму СД, у этих больных неврологом была выявлена средняя степень тяжести диабетической полинейропатии и они получали инсулинотерапию в дополнение к пероральным СПП.

В группе 2 тяжелая форма СД выявлена в 26 случаях (59,1%). У всех этих пациентов при осмотре неврологом установлена средняя и тяжелая степень диабетической полинейропатии, в том числе 16 (36,7%) пациентов нуждались в инсулинотерапии в дополнение к сахароснижающим лекарственным средствам. У 18 (40,9%) больных была средняя степень тяжести заболевания, у 5 из них выявлена нейропатия. У оставшихся пациентов при обследовании специалистами (неврологом, офтальмологом, кардиологом, терапевтом) осложнений СД не обнаружено. Из представленных данных следует, что частота встречаемости диабетической полинейропатии в группе 2 была почти в 3,5 раза выше, чем в группе 1 ($p < 0,001$).

Клинические методы исследования включали опрос больных (выявление жалоб и анамнеза), комплексное клиническое обследование, в том числе физикальный осмотр терапевтом, наблюдение эндокринолога, консультации невролога, стоматолога и других узких специалистов. Анализировались лабораторные данные (клинический и биохимический анализы крови, гликемия, гликозилированный гемоглобин, общий анализ мочи с определением глюкозы и кетоновых тел). По результатам клинических и лабораторных исследований ставился диагноз СД 2-го типа, определялась тяжесть, длительность заболевания, наличие осложнений и сопутствующей патологии.

В связи с тем что в работе было запланировано изучение вкусовой чувствительности пациентов

к сладкому как одного из возможных ранних маркеров ДНП, выполнялись осмотр и инструментальное обследование полости рта. Всем больным проводилась сиаометрия с определением объема смешанной слюны. С целью выявления патогенной микрофлоры, нередко сопутствующей воспалительным состояниям слизистой оболочки полости рта у больных СД 2-го типа, проводили бактериоскопическое исследование на наличие грибов рода *Candida*.

Для клинического выявления у обследованных пациентов кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы в процессе выяснения жалоб и анамнеза задавались вопросы о характерных симптомах: изжоге, отрыжке кислым, регургитации, дисфагии, одинофагии, болях или тяжести в эпигастральной области и т.д. При этом критерием ГЭРБ считалось наличие одного или нескольких из указанных проявлений не менее одного раза в неделю. Полученные данные в дальнейшем сопоставлялись с результатами инструментальных исследований желудочно-кишечного тракта.

При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) проводилась оценка выраженности рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации. Отсутствие эндоскопических изменений при наличии характерной клинической картины и повышенного уровня кислотности в просвете пищевода позволяло доказать наличие *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ).

При выявлении в ходе первичного исследования изменений слизистой оболочки пищевода, требующих проведения антирефлюксной терапии (препаратами из групп ингибиторов протонной помпы и прокинетиков), контрольная ЭГДС осуществлялась через 4 нед от начала лечения с целью оценки появившихся изменений на фоне проводимой терапии. Критериями эффективности лечения служили уменьшение или полное заживление эрозивных или язвенных дефектов пищевода, редукция катарального рефлюкс-эзофагита.

Определение показателя внутрипищеводного pH проводили по методике суточного pH-мониторирования в пищеводе с использованием аппарата «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-Система», Россия).

Исследование вкусовой чувствительности осуществлялось с помощью метода пороговой густотметрии. Определяя чувствительность к сладкому, применяли только растворы сахара в постепенно возрастающих концентрациях: 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 5 и 10%. При отсутствии чувствительности даже к 10% раствору дополнительно использовался раствор сверхпороговой концентрации — 40%. Согласно данным о вкусовых полях, вкусовые растворы комнатной температуры наносили на кончик языка, ответственный за восприятие сладкого. Время между отдельными пробами составляло 2–3 мин. После нанесения

вкусового раздражителя обследуемый прополаскивал рот водой комнатной температуры.

Для исследования эффекторного компонента вкусового восприятия применяли метод определения функциональной мобильности вкусовых сосочков языка, основанный на учете количества активных, т.е. мобилизованных рецепторных единиц. Для этих целей используется тестирующий раздражитель постоянной, заведомо надпороговой концентрации (в данном исследовании — 40% раствор глюкозы). В этом основное отличие данного метода от описанной выше методики определения порогов вкусовой чувствительности. Сравнение уровня мобилизации вкусовых сосочков языка натошак и сразу после приема пищи дает возможность охарактеризовать гастро-лингвальный рефлекс, его направленность и амплитуду.

По результатам исследования, у больных СД 2-го типа снижено вкусовое восприятие сладкого за счет как сенсорного, так и эффекторного компонента. Порог вкусовой чувствительности к сладкому при течении СД до 7 лет составил $7,8 \pm 0,9\%$, свыше 7 лет — $5,3 \pm 0,7\%$, в группе контроля — $1,16 \pm 0,1\%$ ($p < 0,0001$ для обоих случаев).

Изменения порога вкусового восприятия сладкого у больных, страдающих СД 2-го типа менее 7 лет, зависят от динамики уровня гликемии на фоне сахароснижающей терапии, о чем свидетельствует прямая корреляция между этими показателями ($r = 0,68$; $p < 0,001$); у пациентов с СД длительностью более 7 лет такого рода зависимости не установлено ($r = -0,09$; $p > 0,05$), что указывает на развитие необратимых изменений вкусового аппарата на фоне сенсорной нейропатии.

Пороговая густометрия при выполнении повторных исследований в ходе проводимой сахароснижающей терапии является доступным методом для скрининга пациентов, которым необходимы более детальное обследование и консультация невролога для выявления ДНП.

У больных с продолжительностью СД 2-го типа свыше 7 лет имеет место более высокая распространенность ГЭРБ (61,4%) по сравнению с лицами без нарушений толерантности к глюкозе (27,5%; $p < 0,01$) и пациентами с диабетом, выявленным менее 7 лет назад (35,3%; $p < 0,05$);

вероятность выявления ГЭРБ значительно возрастает при инсулинопотребном течении СД (84,2%) и при наличии клинической симптоматики ДНП (86,8%) по сравнению с общей группой больных СД 2-го типа (48,7%; $p < 0,05$ для обоих случаев).

На фоне СД 2-го типа чаще встречается бессимптомное течение ГЭРБ при продолжительности заболевания менее 7 лет (41,7%) и особенно при его длительности более 7 лет (62,9%) по сравнению с лицами без нарушений толерантности к глюкозе (27,3%; $p < 0,05$ относительно последнего показателя), что обусловлено развитием висцеральной сенсорной нейропатии.

При длительном течении заболевания (более 7 лет) у пациентов чаще выявляется эрозивное течение ГЭРБ (59,3%) по сравнению с больными, страдающими СД 2-го типа менее 7 лет (33,3%; $p > 0,05$) и лицами контрольной группы (27,3%; $p < 0,05$), что связано с развитием более глубоких нарушений моторно-тонической функции верхних отделов пищеварительного тракта по мере прогрессирования диабетической вегетативной (автономной) нейропатии.

У больных ГЭРБ и СД имеется однонаправленная тенденция к повышению порога вкусового восприятия сладкого, однако при СД такого рода изменения выражены значительно сильнее; поэтому при сочетании данной патологии с ГЭРБ дополнительное ухудшение вкусовой чувствительности не выявляется.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Г. Л. Юренев**; **научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор **А. М. Мкртумян**.

Дата защиты: 17.01.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в **«Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»** является «загрузка» через сайт журнала **www.gastro-j.ru**. Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляют:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата A4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

— оригинальные исследования — до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,

— лекции и обзоры — до 20 страниц,

— обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии — до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более ½ страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследова-

ния», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format — Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

7. **Обязательно указание сведений о всех авторах в тексте статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи»:**

— фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;

— название учреждения, в котором работает данный автор;

— контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;

— данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием

номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы — точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристаетный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». Все источники следует пронумеровать последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в Index Medicus.

Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи на сайте www.gastro-j.ru необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу — admin@gastro-j.ru или editorial@gastro-j.ru