

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Ультразвуковая картина травматического панкреатита при сочетанной травме. Пояснения на С. 31–35

№2

XXIV
Том

2014

От редакции

К юбилею Владимира Трофимовича Ивашкина 4

Лекции и обзоры

Ю.А. Кучерявый, С.В. Черёмушкин, Е.А. Маевская, Е.А. Сутугина
Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного
бактериального роста: есть ли она? 5

З.А. Лемешко

Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии
(По материалам 19-й Российской гастроэнтерологической недели) 15

Оригинальные исследования

З.А. Лемешко, А.В. Борсуков, А.В. Мамошин, Т.Г. Морозова

Индукцированный патоморфоз и особенности проявления остаточных
очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека
после малоинвазивного воздействия 22

О.А. Алексеечкина, Э.Я. Дубров, Д.А. Косолапов, В.М. Абучина

Ультразвуковая диагностика травматического панкреатита при сочетанной травме 31

Г.М. Дворяжковская, О.И. Симонова, С.А. Ивлева, И.В. Дворяжковский, А.Н. Сурков,

М.О. Горбунова, И.Е. Смирнов

Количественная ультразвуковая оценка фиброза печени у детей с муковисцидозом 36

Гепатология

М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Т. Ивашкин

Тройная противовирусная терапия пациента с циррозом печени:
ее осложнения и возможности медикаментозной коррекции 43

М.В. Маевская, О.О. Знойко, Е.А. Климова, С.Л. Максимов, С.Н. Кижло,

Н.А. Петроченкова, Ф.И. Нагимова, Ю.Н. Линькова

Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепагинтерферон
альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного
сравнительного клинического исследования) 53

Н.Б. Ковалева

Отечественный препарат интерферона α -2b в терапии больных
хроническим гепатитом С 65

О.В. Таратина, Т.Н. Краснова, Л.М. Самоходская, Т.Н. Лопаткина, В.А. Ткачук, Н.А. Мухин

Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы
в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С 69

Новости колопроктологии

А.С. Цуканов, Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, И.Ю. Сачков, С.Н. Жданкина,

А.А. Пономаренко, Е.Г. Рыбаков, С.И. Ачкасов, В.Н. Кашиников,

С.А. Фролов, Ю.А. Шельгин

Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного
колоректального рака среди российских пациентов 78

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Е.А. Полуэктова, О.С. Ляшенко, О.С. Шифрин, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека 85

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Е.К. Баранская, Е.А. Белоусова, С.В. Васильев, О.В. Головенко,

А.О. Головенко, Е.Г. Григорьев, Н.В. Костенко, В.Н. Кашиников, В.Ф. Куликовский, Т.Л. Лапина,

И.В. Маев, Е.А. Полуэктова, В.Г. Румянцев, В.М. Тимербулатов, А.А. Тихонов, А.С. Трухманов,

О.Ю. Фоменко, И.Л. Халиф, Д.А. Хубезов, Е.Ю. Чашкова, Г.И. Чибисов, А.А. Шептулин,

О.С. Шифрин, В.В. Яновой

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации
и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных
с синдромом раздраженного кишечника 92

Информация

В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, И.В. Маев, О.М. Дранкина,

Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, С.В. Зайцев, Н.В. Корочанская,

С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, Р.Г. Сайфутдинов, А.С. Сарсенбаева

Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации:
алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом
(Материалы и резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 г.) 102

Editorial

To Vladimir T. Ivashkin anniversary 4

The lectures and reviews

Yu.A. Kucheryavy, S.V. Cheryomushkin, Ye.A. Mayevskaya, Ye.A. Sutugina
Interrelation of irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth: is there any? 5

Z.A. Lemeshko
Modern radiology in gastroenterology
(According to the 19-th Russian gastroenterological week data) 15

Original investigations

Z.A. Lemeshko, A.V. Borsukov, A.V. Mamoshin, T.G. Morozova
Induced pathomorphism and manifestations of residual focal lesions
in parenchymatous organs of patients after noninvasive procedures 22

O.A. Alekseyechkina, [E.Ya. Dubrov], D.A. Kosolapov, V.M. Abuchina
Ultrasound diagnostics of traumatic pancreatitis at combined trauma 31

*G.M. Dvoryakovskaya, O.I. Simonov, S.A. Ivleva, I.V. Dvoryakovsky,
A.N. Surkov, M.O. Gorbunova, I.E. Smirnov*
Quantitative ultrasound rating of liver fibrosis in children with cystic fibrosis 36

Hepatology

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.T. Ivashkin
Triple antiviral therapy in patient with liver cirrhosis: complications
and options of pharmacological treatment 43

*M.V. Mayevskaya, O.O. Znoyko, Ye.A. Klimova, S.L. Maximov, S.N. Kizhlo,
N.A. Petrochenkova, F.I. Nagimova, Yu.N. Linkova*
Treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon alpha-2b in combination
to ribavirin (Final results of randomized comparative clinical study) 53

Kovaleva N.B.
Russian interferon α -2b drug in the treatment of chronic hepatitis C 65

*O.V. Taratina, T.N. Krasnova, L.M. Samokhodskaya, T.N. Lopatkina,
V.A. Tkachuk, N.A. Mukhin*
Polymorphism of renin – angiotensin system genes in progression
of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C 69

News of coloproctology

*A.S. Tsukanov, N.I. Posphehova, V.P. Shubin, I.Yu. Sachkov,
S.N. Zhdankina, A.A. Ponomarenko, E.G. Rybakov, S.I. Achkasov,
V.N. Kashnikov, S.A. Frolov, Yu.A. Shelygin*
Differentiation of Lynch syndrome from other forms of non-polyposis
colorectal cancer among Russian patients 78

National college of gastroenterologists, hepatologists

Ye.A. Poluektova, O.S. Lyashenko, O.S. Shifrin, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin
Modern methods of studying of human gastro-intestinal microflora 85

Guidelines

*V.T. Ivashkin, Ju.A. Shelygin, E.K. Baranskaja, E.A. Belousova, S.V. Vasil'ev, O.V. Golovenko,
A.O. Golovenko, E.G. Grigor'ev, N.V. Kostenko, V.N. Kashnikov, V.F. Kulikovskij, T.L. Lapina,
I.V. Maev, E.A. Poluektova, V.G. Rumjancev, V.M. Timerbulatov, A.A. Tikhonov, A.S. Trukhmanov,
O.Ju. Fomenko, I.L. Khalif, D.A. Hubezov, E.Ju. Chashkova, G.I. Chibisov, A.A. Sheptulin,
O.S. Shifrin, V.V. Janovoj*
Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients
with irritable bowel syndrome 92

Information

*V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov, I.V. Maev, O.M. Drapkina,
R.A. Abdulhakov, O.P. Alekseeva, S.A. Alekseenko, S.V. Zajcev, N.V. Korochanskaja,
S.A. Kurilovich, M.F. Osipenko, R.G. Sajfutdinov, A.S. Sarsenbaeva*
Practical steps on stomach cancer prevention in the Russian Federation:
H. pylori-associated gastritis management algorithm
(Advisory board position statement, December, 9, 2013) 102

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

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Production Manager
G.G. Piskunov

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

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

Редакционная коллегия
Е.К. Баранская
А.О. Буеверов
С.А. Булгаков
П.С. Ветшев
О.М. Драпкина
А.В. Калинин
(зам. главного редактора)
А.В. Кононов
З.А. Лемешко
А.Ф. Логинов
И.В. Маев
М.В. Маевская
(зам. главного редактора)
И.Г. Никитин
А.В. Охлобыстин
Ч.С. Павлов
Ю.М. Панцырев
Е.А. Полуэктова
С.И. Рапопорт
А.П. Сeryakov
Ю.В. Тельных
А.С. Трухманов
(зам. главного редактора)
П.В. Царьков
С.А. Черныкевич
А.А. Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С. Шифрин

Editorial board
Ye.K. Baranskaya
A.O. Buyeverov
S.A. Bulgakov
P.S. Vetshev
O.M. Drapkina
A.V. Kalinin
(deputy editor-in-chief)
A.V. Kononov
Z.A. Lemeshko
A.F. Loginov
I.V. 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

Редакционный совет

С.А. Алексеевко
О.Я. Бабак
Э.И. Быелобородова
Э.Г. Григорян
А.Р. Златкина
Г.Ф. Коротько
С.А. Курилович
В.А. Максимов
С.Н. Маммаев
Ю.Х. Мараховский
Г.А. Минасян
О.Н. Минушкин
И.А. Морозов
Ю.Г. Мухина
А.И. Пальцев
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
Москва
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
Ростов-на-Дону

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. Marakhovskiy
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

К юбилею Владимира Трофимовича Ивашкина To Vladimir T. Ivashkin anniversary



В этом году медицинская общественность отмечает 75-летие со дня рождения крупного ученого и педагога, замечательного клинициста **Владимира Трофимовича Ивашкина**.

Владимир Трофимович родился 24 марта 1939 г. В 1958 г. окончил Тамбовское Суворовское военное училище, в 1964 г. — военно-морской факультет

Ленинградской военно-медицинской академии. До 1968 г. служил начальником медицинской службы подводной лодки, в 1968 г. поступил в адъюнктуру при кафедре госпитальной терапии Ленинградской военно-медицинской академии. По окончании адъюнктуры работал преподавателем, старшим преподавателем, заместителем начальника кафедры госпитальной терапии академии (1971–1986). Все эти годы он успешно сочетал преподавательскую, врачебную и научно-исследовательскую деятельность. В 1971 г. защитил диссертацию на соискание научной степени кандидата медицинских наук, в 1978 г. — докторскую диссертацию. В 1980 г. ему присвоено ученое звание доцента, в 1984 г. — профессора.

С 1986 по 1988 год Владимир Трофимович возглавлял кафедру госпитальной терапии Ленинградской военно-медицинской академии. С 1988 по 1995 год генерал-майор медицинской службы В.Т. Ивашкин был главным терапевтом Министерства обороны СССР (РФ).

В 1991 г. избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «терапия», в 1997 г. — действительным членом (академиком) РАМН.

С 1995 г. по настоящее время В.Т. Ивашкин руководит кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и является директором Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Его заслугой стало создание Российской гастроэнтерологической ассоциации (1991) и Российского общества по изучению печени (1995), президентом которых он является.

В.Т. Ивашкин основал и бессменно осуществляет научное руководство Национальной школой гастроэнтерологов, гепатологов. Он является

основателем «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — первого отечественного журнала, посвященного проблемам гастроэнтерологии.

В.Т. Ивашкин — автор и соавтор монографий «Циклические нуклеотиды и адаптация организма» (1977), «Метаболическая организация функций желудка» (1981), «Уровни регуляции метаболической активности органов и тканей» (1987), «Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины» (1990), «Терапевтическая помощь пострадавшим при землетрясении» (1995), «Аутоиммунные заболевания печени» (2001), «Синдром диареи» (2000, 2003), «Клинические варианты метаболического синдрома» (2011), «Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока» (2011), «Холестаз» (2012), «Перечитывая С.П. Боткина» (2012), «Клинический диагноз» (2012), «Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта» (2013), «Краткого руководства по гастроэнтерологии» (2000), руководств «Болезни печени и желчевыводящих путей» (2001), «Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения» (2003, 2011), «Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени» (2004), руководств и учебников по пропедевтике внутренних болезней, которые выдержали неоднократное переиздание. Им подготовлено 45 докторов и 80 кандидатов медицинских наук.

В.Т. Ивашкин — лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. В 2013 г. стал лауреатом Премии Правительства РФ в области образования за разработку инновационных подходов в области интернет-образования. В 1993 г. ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки РФ. Он награжден орденом «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени (1989), орденом «Дружбы» (2008).

Редакционная коллегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней и Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, коллеги и ученики поздравляют дорогого Владимира Трофимовича Ивашкина с днем рождения, желают ему крепкого здоровья, творческих и научных успехов, достижения новых вершин в клинической медицине.

Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она?

Ю. А. Кучерявый, С. В. Черёмушкин, Е. А. Маевская, Е. А. Сутугина

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России*

Interrelation of irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth: is there any?

Yu. A. Kucheryavy, S. V. Cheryomushkin, Ye. A. Mayevskaya, Ye. A. Sutugina

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

Цель обзора. Оценить возможную взаимосвязь между синдромами *избыточного бактериального роста* в тонкой кишке (СИБР) и *раздраженного кишечника* (СРК).

Основные положения. СИБР и СРК являются чрезвычайно распространенными синдромами, что с позиций эпидемиологии предполагает их случайное сосуществование у одного пациента. Клинические проявления СИБР и СРК включают метеоризм, боли в животе и расстройства стула, сложные, на первый взгляд, для дифференциальной диагностики. С позиций патофизиологии можно полагать, что СРК создает фон для развития СИБР, напротив, СИБР повышает риск формирования СРК. К сожалению, убедительных доказательств этому, несмотря на огромное количество исследований, на сегодняшний день получено недостаточно.

Доказательная база сформирована на результатах исследований, демонстрирующих высокую частоту патологических дыхательных тестов у пациентов с СРК относительно здоровых лиц, однако при СРК в большинстве случаев ускорен пассаж по кишечнику, что может способствовать ложно-

The aim of review. To estimate possible interrelation between *bacterial overgrowth syndromes* in the small intestine (BOS) and *irritable bowel syndrome* (IBS).

Key points. BOS and IBS are extremely common syndromes, that contributes to their casual coexistence within same patient from epidemiological point of view. Clinical symptoms of BOS and IBS include meteorism, abdominal pain and disorders of defecation, that are difficult, at first sight, for differential diagnostics. From positions of pathophysiology it is possible to believe, that the IBS causes background for development of BOS, on the contrary, BOS increases risk of IBS development. Unfortunately, despite of huge quantity of studies, there is lack of convincing evidence to this for the present time.

The evidential base is generated according to the studies showing high frequency of pathological breath tests in patients with IBS in comparison to healthy patients, however at IBS the rapid intestinal transit can promote false-positive results of breath tests. Other portion of evidential data is based on empirical application of nonabsorbable antibiotics that results in reduc-

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru
Kucheryavy Yury A. – MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: proped@mail.ru

положительным результатам дыхательных тестов. Другой сегмент доказательных данных основан на эмпирическом опыте применения у таких больных невсасывающихся антибактериальных препаратов с эффектом уменьшения проявлений СРК. Невозможность излечения СРК с применением курса энтеросептиков диктует необходимость поиска новых путей терапии, включая препараты с энтеросорбирующим действием, способных уменьшать выраженность СИБР, скорость кишечного транзита и проявления СРК.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, синдром раздраженного кишечника, лечение, диосмектит.

Постоянно меняющаяся, динамичная и все более агрессивная внешняя среда не самым положительным образом воздействуют на состояние здоровья современного человека, приводя к развитию все новых нарушений и заболеваний, среди которых доля функциональных расстройств с каждым годом увеличивается.

Функциональные заболевания кишечника составляют значительную часть всей функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, к ним же относится и известный *синдром раздраженного кишечника* (СРК), так пристально рассматриваемый в последнее время исследователями разных стран [6]. Ведущие специалисты говорят о том, что СРК страдают от 10 до 20% взрослого населения развитых стран, что составляет до 50% от всех посещений гастроэнтеролога [49]. По схожим причинам в популяции прогрессивно увеличивается частота нарушений микробного сообщества кишечника, в частности *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) в тонкой кишке, распространенность которого установить довольно трудно, особенно из-за неспецифичности его симптомов [7]. Стоит отметить некоторую схожесть в симптоматике СРК и СИБР и довольно нередкое параллельное, на первый взгляд, существование двух патологий: у больных, попадающих под критерии СРК, согласно различным источникам, СИБР диагностируется с частотой от 30 до 85% [7, 19, 33, 36, 44].

Подобных исследований, свидетельствующих о чрезмерном количестве полиморфной микрофлоры или об эффективности антибактериальной терапии у пациентов с СРК, становится все больше. Ведутся дискуссии и о провоспалительном компоненте патогенеза СРК, за который также может отвечать нарушенный микробиоценоз (персистенция условно-патогенных штаммов с индукцией субклинического воспаления) [6, 8].

Закономерно возникает ряд вопросов. Не является ли нарушение микробиоты лишь ступенькой в развитии СРК или стоит особняком, никоим образом не интегрируясь в каскад патогенети-

tion of IBS symptoms. Failure to cure IBS by entero-antiseptic drugs requires necessity of search for new ways of treatment, including agents with enterosorptive action, capable to reduce BOS, velocity of intestinal transit and manifestations of IBS.

Key words: bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, irritable bowel syndrome, treatment, diosmectite.

ческих реакций? В какой степени измененная микрофлора может индуцировать развитие СРК-подобной симптоматики? Многообразие доступных к настоящему времени эпидемиологических и клинических данных о связи СРК и микробиоты кишечника не позволяет дать однозначный ответ на эти и другие вопросы, но мы попробуем все же внести некоторую ясность и представить свой взгляд на эту проблему.

Дефиниция СИБР

СИБР сегодня можно определить как полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением в тонкой кишке нормальной микробной флоры и/или появлением микрофлоры патологического типа, приводящим к развитию функциональных нарушений пищеварительного конвейера [3, 4].

Однозначного мнения по поводу точного диагностического критерия СИБР пока не достигнуто, большинство исследователей считают, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки [53] или, если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями, при более низких значениях — $>10^3$ КОЕ/мл [25, 48]. В зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке выделяют три степени выраженности СИБР [1]:

I степень — при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/мл);

II степень — увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/мл);

III степень — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/мл и более).

Следует отметить, что получение аспирата из тонкой кишки в асептических условиях весьма трудоемко, инвазивно (требует проведения интестиноскопии под общей анестезией), дорогостояще и в рутинной практике не используется. В связи со сложностью верификации СИБР под-

ходы к диагностике базируются на иных принципах (косвенных методах, весьма вариабельных по диагностической ценности), и вышеприведенная классификация по большому счету значения не имеет. Кроме того, отсутствуют какие-либо достоверные данные, позволяющие сопоставлять клинические симптомы (частота, выраженность) со степенью СИБР [7].

Таким образом, возникла весьма противоречивая ситуация: с одной стороны, мы начинаем понимать суть и значение СИБР, а с другой — еще далеки до реальной объективной оценки синдрома в практическом здравоохранении. Роль кишечной микрофлоры для организма человека очевидна: когда в силу разных причин она занимает новую экологическую нишу или число микроорганизмов в естественном биотопе превышает условно определенный нормальный барьер, могут появиться клинические симптомы, функциональные расстройства и, возможно, повышаться риск органических изменений различных органов, вплоть до развития осложнений. Учитывая классификацию СИБР, основанную на микробиологических показателях, практикующему врачу данный синдром для понимания труднодоступен. Напротив, несмотря на объективные сложности верификации СИБР, практическое звено здравоохранения серьезно продвинулось в лечении, опираясь на эмпирические подходы. Антибиотики, кишечные антисептики, препараты висмута, энтеросорбенты, пробиотики и пищевые волокна широко применяются на практике и апробируются в открытых исследованиях в связи с теоретическим обоснованием наличия СИБР и/или при выявлении определенных клинических синдромов, позволяющих врачу думать, что СИБР, вероятно, есть [7].

Симптомы, приписываемые СИБР, неспецифичны и включают абдоминальную боль, метеоризм и диарею. Подобные признаки типичны для функциональных расстройств кишечника, особенно для СРК.

СРК и СИБР

Согласно современным представлениям, СРК — это хроническое функциональное заболевание, основными симптомами которого признаны абдоминальная боль или дискомфорт в сочетании с нарушением функции кишечника (изменение частоты или характера стула), причем абдоминальная боль или дискомфорт непременно связаны с опорожнением кишки, как правило, уменьшаясь или исчезая после дефекации [6, 8, 17]. Диагностические критерии СРК четко прописаны Римскими критериями III пересмотра [17]. Врач любой специальности должен понимать, что клиническая картина СРК, соответствующая действующим ныне критериям, — это высоковероятно СРК.

Сомнения в диагнозе должны быть четко обоснованы наличием «красных флагов», признаками прогрессирующего течения болезни, при необходимости инструментальным и лабораторным обследованием.

Мы сегодня четко представляем, что диагноз СРК — собирательное понятие, а возможно, и группа разных заболеваний с общей патофизиологией, клиникой и отсутствием исхода в тяжелую органику. Отдельно предусмотрена форма *постинфекционного СРК* (ПИ-СРК), обосновывается выделение стресс-индуцированного СРК, СРК-подобного симптомокомплекса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, микроскопическим колитом, дивертикулярной болезнью, экзокринной панкреатической недостаточностью и т. д. Появление в ближайшие годы новых данных, включая обновленные критерии диагноза (например, ожидаемые Римские критерии IV пересмотра), позволят выделить не только клинические типы СРК (с запором и диареей), но и этиологические формы, часть из которых при выявлении ликвидируемой причины может быть излечена. Любое несоответствие критериям диагноза СРК мы считаем показанием к тщательному анализу имеющейся информации и проведению обследования для поиска потенциальной причины, объясняющей страдания больного.

Этиология СРК, несмотря на постоянно увеличивающееся число исследований, до конца не ясна. Рассмотрим наиболее изученные ее компоненты в концепции возможной связи с изменением микробного сообщества.

Значимость и эффекты кишечной микрофлоры проще всего продемонстрировать на экспериментальных моделях, хотя, безусловно, полная экстраполяция на физиологию человека невозможна. Отчасти потому, что микробиоценоз кишечника каждого человека уникален, зависим от множества факторов и сопоставим с уникальностью дактилоскопии [38].

У грызунов, выращенных в стерильных условиях, в отличие от грызунов с естественной кишечной флорой происходит задержка не только желудочной секреции, но и кишечного транзита, осуществляется пролонгация межпищеварительного *миграционного моторного комплекса* (ММК) [14, 22, 24], что, кстати, является и одной из предрасполагающих причин развития СИБР. Внедрение таким образом мышей нормофлоры полностью нормализовало моторику кишечника [22, 23], что крайне важно в контексте патофизиологии СРК. Добавление любого, даже моноштамма *Lactobacillus acidophilus* или *Bifidobacterium bifidum* приводило к нормализации транзита по тонкой кишке и значительному увеличению частоты ММК [21].

L.V. Hooper и J. Gordon развили эту идею, представив модель, на которой продемонстриро-

вали редукцию генной экспрессии тонкокишечных нейронов и нейронов гладкой мускулатуры кишечника у мышей, выращенных в стерильных условиях. Последующее назначение *Bacteroides thetaiotaomicron*, которые чрезвычайно адаптированы и в толстой кишке человека, полностью восстанавливало генную экспрессию нейронов [21].

Такие эксперименты, использующие модели с глубоким дефицитом кишечной микрофлоры, наглядно показывают важнейшую роль резидентных бактерий в поддержании нормальной функции кишечника. Похожие исследования микробного состава у пациентов с СРК ведутся уже не один год. Однако из-за отсутствия возможности детально контролировать прием лекарственных препаратов, часто необходимых по причине мультифакториальности самого СРК, а также ввиду вариабельного рациона у включенных в исследование пациентов, вследствие географических особенностей, которые значимо могут влиять на микробный пейзаж кишечника, адекватная интерпретация получаемых результатов затруднена. Несмотря на известные ограничения (изучение преимущественно фекальной просветной микрофлоры, сложность культивирования анаэробов и т. п.), микробиологические исследования, изучающие культуральный состав фекальной микрофлоры, в большинстве своем также демонстрируют недостаточность *Lactobacillus* [32] и *Bifidobacterium* [9, 27, 47] у пациентов с СРК в сравнении с группой контроля. В то же время в одном небольшом исследовании, также выполненном с использованием культурального метода, у больных с СРК было зафиксировано увеличение числа *Lactobacillus* [51].

Интересные экспериментальные данные о висцеральной гиперчувствительности, которая, по мнению многих ученых, может играть значимую роль в патогенезе СРК, были получены на модели грызунов еще в 2007 г. У мышей, получавших пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus*, отмечалось снижение висцеральной чувствительности [42].

Кроме того, имеются исследования, демонстрирующие отличия микробного состава и при различных типах СРК: в случаях преобладания запоров — избытие *Ruminococcus*, при диарейном варианте — значительное снижение *Bifidobacterium* [26], хотя интерпретация результатов по-прежнему затруднена ввиду отсутствия адекватного контроля и стандартизации питания.

Таким образом, можно думать, что недостаток нормальной микрофлоры может являться одной из причин, предрасполагающих к развитию СРК. Логично полагать, что дефицит нормальной флоры с высвобождением экологических ниш вряд ли будет существовать долго — это место могут занять представители условно-патогенной

микрофлоры. На вопрос, как они будут влиять на появление симптомов СРК, закономерно предположить, что избыточный бактериальный рост скорее будет предрасполагать к появлению или усугублению симптомов СРК.

Действительно, одна из наиболее исследуемых вероятных причин СРК — это острый гастроэнтерит, экспериментальная модель которого тоже воспроизведена на животных. Многочисленные исследования последних лет у человека показали, что кишечные патогены играют важную роль в развитии СРК. Так, у 57% больных (т. е. более чем у половины), перенесших острый гастроэнтерит различной этиологии, в течение последующих 6 лет после реконвалесценции возникает нарушение функции кишечника [38]. Хотя механизм постинфекционного СРК остается неясным, учеными выявлены два наиболее значимых фактора: тяжесть и/или продолжительность предшествующего гастроэнтерита и женский пол пациента [20, 34]. Что касается первого фактора, то с большой долей вероятности здесь можно предполагать наличие прямой корреляции. В отношении половой принадлежности остается доверять статистическим данным, которые схожи с частотой встречаемости самого функционального нарушения. Признаки воспалительной реакции в кишке подтверждаются у таких пациентов и при биопсии — умеренная лимфоцитарная инфильтрация и увеличение энтероэндокринных клеток в слизистой оболочке. Особенно наглядно это явление отмечено у пациентов спустя 12 мес после инфицирования *Campylobacter jejuni* [50]. Практически такая же степень слабо выраженной воспалительной инфильтрации слизистой толстой кишки показана и у пациентов с СРК без признаков инфицирования [18]. В другом исследовании после перенесенного шигеллеза у пациентов с ПИ-СРК в биоптатах из подвздошной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки достоверно чаще регистрировался повышенный уровень экспрессии мРНК интерлейкина-1 бета [54], что коррелировало с выраженностью воспалительной инфильтрации.

В отсутствии полного понимания того, каким образом воспалительный процесс провоцирует или приводит к хроническому нарушению функции кишки, основываясь на первых экспериментальных работах [29, 43], возникла новая гипотеза о вовлечении в субклинический хронический воспалительный процесс энтеральной нервной системы [52]. В оригинальном исследовании больные с СРК с преобладанием диареи и тяжелой рефрактерной симптоматики были подвергнуты биопсии из тонкой кишки, по результатам которой выявлена чрезмерная инфильтрация нервных сплетений мышечной оболочки лимфоцитами [52]. Из-за небольшой выборки пациентов предположение о подобном механизме развития висцеральной гиперчувствительности претенциозно, но, наш

взгляд, имеет право на существование. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие патогенной или условно-патогенной флоры с развитием последующего воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (острого гастроэнтерита) у восприимчивого субъекта (вероятно, генетически предрасположенного) посредством активации местной иммунной защиты и развития кишечного дисбиоза способно увеличивать риск развития СРК.

Еще одним возможным вариантом объяснения висцеральной гиперчувствительности как ключевого звена патогенеза СРК является выявление у таких больных измененных тучных клеток, воздействующих на нервные волокна тонкой кишки с индукцией гиперчувствительности. Впервые об изменении количества тучных клеток в сторону увеличения при СРК сообщили А.Р. Weston и соавт. [55]. Это направление целой серии исследований продолжили G. Barbara и соавт. [11]. Центральным стало исследование, включавшее 44 пациента с СРК, которым была выполнена колоноскопия с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки. Оказалось, что у лиц с наиболее выраженным болевым абдоминальным синдромом в более глубоких слоях слизистой наблюдалась миграция тучных клеток к нервным волокнам кишки. В следующей экспериментальной работе G. Barbara и соавт. зафиксировали увеличение афферентной нервной активности в слизистой толстой кишки у крыс [12].

Стрессорное воздействие, значимые относительно недавние травмирующие события жизни, персональные невротические черты личности также, по мнению некоторых авторов, могут быть предикторами СРК и ПИ-СРК в частности [20].

Интересно, что паразитарная модель с использованием *Trichinella spiralis* продемонстрировала значительное снижение моторики пищеварительного тракта (всех отделов) и увеличение висцеральной чувствительности по отношению к вздутию [57], что так характерно проявляется клинически. Однако в этом исследовании описание фекальной флоры не было представлено, что не дает нам полноты картины.

СИБР и СРК

Клиническая картина синдрома избыточно бактериального роста неспецифична, нередко маскируется под соматические заболевания и во многом напоминает СРК с диареей. Метеоризм, абдоминальный дискомфорт и боли, расстройства стула в сторону послабления — вот небольшое из того, что роднит эти два состояния, и то, о чем весьма часто сообщают сами пациенты.

Нарушение моторной функции кишечника у больных с СРК может служить фоном или фактором риска развития/прогрессирования СИБР.

Ассоциация СИБР и СРК способствует формированию синдрома мальабсорбции за счет сочетания двух важнейших факторов: ускоренный пассаж (уменьшение времени контакта химуса с эпителиоцитами тонкой кишки) и избыточная активность бактерий в тонкой кишке с инактивацией панкреатических ферментов (вторичная панкреатическая недостаточность).

Если учесть, что в ряде случаев СИБР протекает вообще бессимптомно [3, 4, 13], а бактерии довольно значительно влияют на ферментативные, метаболические процессы и сорбцию, то рано или поздно могут появиться признаки мальабсорбции и мальдигестии, напоминающие симптоматику СРК, за исключением постоянности связи боли и метеоризма со стулом.

При анализе тонкокишечных аспириатов у пациентов с СРК выявлялось достоверно большее микробное число, чем у здоровых лиц, но меньшее, чем у больных язвенным колитом (1,47; 1,3 и 4,88 lg КОЕ / мл соответственно) [2]. Несмотря на умеренные, но достоверные отличия частоты регистрации СИБР у больных с СРК, демонстрируемые в данном исследовании, также можно предполагать наличие неслучайной взаимосвязи этих синдромов.

Ввиду высокой степени инвазивности интестиноскопии для верификации СИБР принято использовать несложные *дыхательные тесты* (ДТ) на основе, например, лактулозы. Уже в 2000 г. в доступной печати стали появляться работы, в которых описывалось, что пациенты с СРК имеют положительные результаты ДТ, причем такие результаты могут быть связаны именно с наличием СИБР [36]. В этом, по сути пионерском, исследовании 76% больных с СРК имели положительный результат ДТ, что оказалось существенно больше, чем в контрольной группе здоровых лиц.

После назначения антибиотикотерапии исследователи отметили значимое улучшение ДТ. Первоначально, когда тест-системы еще не были так доступны и относительно широко используются, публикация результатов, их достоверность вызывали большую долю скептицизма. Сейчас, более 10 лет спустя, это уже не вызывает такого резонанса, поскольку накопленный опыт систематизирован в мета-анализы, демонстрирующие патологические результаты ДТ у пациентов с СРК по сравнению с контролем.

В первом из двух проведенных на сегодняшний день мета-анализов [19] было показано, что у больных с СРК, действительно, более часто регистрируются положительные результаты ДТ относительно группы контроля. Аналогичные результаты достигнуты и во втором мета-анализе, опубликованном годом позже, — патологические результаты тестов достоверно чаще встречались у пациентов с СРК: *отношение шансов* (ОШ) 4,46,

95% *доверительный интервал* (ДИ) 1,69–11,80. При этом учет возраста и пола продемонстрировал еще более значимый результат (ОШ 9,64, 95% ДИ 4,26–21,82) [48].

Таким образом, у больных с СРК имеется повышенный риск наличия СИБР, а данное сочетание не редкость и, по всей видимости, не случайность — синдромы имеют некоторые общие механизмы патогенеза. В то же время, патологические результаты дыхательных тестов при СРК могут быть ложноположительными в связи с выраженными нарушениями моторики кишечника [7]. Поэтому неудивительны данные последней работы в этой области, показавшей при использовании комбинации ДТ с лактулозой и при пероральной скintiграфии с пробным завтраком, меченным ^{99}Tc , высокую частоту ложноположительных в плане наличия СИБР результатов ДТ с лактулозой (35% за 90 мин и 63% за 180 мин) [58]. Существуют и другие крупные исследования, в которых не установлена надежная ассоциация между СИБР и СРК [16].

Другой путь валидации концепции о взаимосвязи СИБР и СРК базируется в основном на данных исследований, демонстрирующих положительный эффект антибактериальной терапии. Наиболее характерным отличием применения антибиотиков при положительных результатах ДТ (т. е. предположительно при СИБР) является улучшение клинической картины и субъективного восприятия самих пациентов. В одном из крупных опубликованных исследований с анализом микрофлоры тонкой кишки, проведенном посредством тонкокишечной биопсии, при СРК, установленном по клиническим данным, было получено достаточно большое количество колиформных бактерий [40]. В другом контролируемом исследовании, включавшем больных с СРК с симптомом вздутия [37], было показано улучшение параметров ДТ на 75% от первоначальных и значимое улучшение симптоматики после антибиотикотерапии. И хотя использование подхода к лечению с помощью антибактериальных средств остается дискуссионным, положительный эффект от их применения в 5 рандомизированных исследованиях [30, 37, 39, 46, 56] поддерживает концепцию о роли измененной микрофлоры в патогенезе СРК. Два из указанных выше исследований вошли в мета-анализ, демонстрирующий статистически достоверный положительный клинический ответ при СРК после назначения антибактериальной терапии (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,3–3,27; $p=0,002$) [41].

Для более наглядного примера приведем результаты одного из первых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с участием 55 пациентов с симптомами СРК [37]: после использования неомицина в течение 7 дней более 1/3 из них отметили значи-

тельное улучшение самочувствия (против 13,9% в группе плацебо), а показатели ДТ нормализовались у 75% пролеченных. Также показательны две последние фазы трехступенчатого исследования TARGET 1 и TARGET 2, где был использован рифаксимин [39]: после курса специфической терапии пациенты с СРК отмечали улучшение стула, положительное влияние на абдоминальную боль, вздутие и общее облегчение самочувствия.

Если мы предполагаем значимую роль нарушения кишечной микробиоты в патогенезе СРК, то весьма логичен потенциальный лечебный эффект и пробиотических средств. Однако среди всех проанализированных нами к настоящему времени исследований только одно заслуживает должного внимания — мультицентровое исследование, включавшее 362 женщин, получавших *Bifidobacterium infants* в различных дозах в течение 4 последовательных недель. По результатам этого исследования только средние дозы привели к статистически значимому улучшению общего состояния и умеренному улучшению в плане абдоминальной боли, вздутия и т. д. [56]. Большинство данных о влиянии пробиотиков на течение СРК говорит о более чем скромных результатах их положительного воздействия.

В контексте взаимосвязи СРК и СИБР можно рассмотреть результаты длительного применения диосмектита [15], сорбирующие эффекты которого, как предполагается, способны уменьшать выраженность СИБР [3]. Единственное на сегодняшний день двойное слепое плацебоконтролируемое исследование длительностью 8 нед включало 104 пациента с диарейным вариантом СРК, соответствовавших Римским критериям II. В опытную группу вошли 52 больных, получавших по 3 пакетика диосмектита (Смекта®) в сутки. К моменту завершения лечения у обследуемых отмечено достоверное уменьшение абдоминальной боли по сравнению с плацебо ($p=0,0167$). Субъективная оценка пациентами с использованием визуальной аналоговой шкалы продемонстрировала достоверное уменьшение боли и дискомфорта в контрольные точки на 28-й и 56-й дни лечения соответственно (в обоих случаях $p<0,05$). Что особенно важно, препарат уменьшал выраженность метеоризма ($p<0,01$) [15], одного из наиболее ярких маркеров СИБР. К значимым результатам следует отнести и его высокую безопасность, отмеченную в названном выше исследовании, показавшем сопоставимость нежелательных явлений с плацебо [15].

Причины эффективности и безопасности Смекты® понятны: препарат не всасывается в кишечнике, способен связывать воду в количестве, в 8 раз превышающем его собственный вес, уменьшая тем самым содержание свободной воды в испражнениях. Смекта® также сорбирует токсины и бактерии, предупреждая их сцепление

Возможные сочетания СИБР и СРК и их клиническая характеристика

Признаки	Клиническая форма
<p>Метеоризм после еды через 1–2 ч, ночью</p> <p>Умеренно выраженные боли, чаще дискомфорт в околопупочной области</p> <p>Нет связи боли со стулом, флатуленцией</p> <p>Вариабельные сроки от момента манифестации</p> <p>Отрицательные серологические тесты на целиакию (отсутствие антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG)</p> <p>Отсутствие эффекта от монотерапии спазмолитиками</p> <p>Стойкий эффект от курса антибактериальной терапии или длительного применения препаратов энтеросорбирующего действия</p>	Изолированный СИБР в тонкой кишке
<p>Метеоризм через 1–2 ч после еды, ночью</p> <p>Стеаторея, диарея, но нет связи уменьшения или купирования боли после дефекации, флатуленции</p> <p>Умеренно выраженные боли или дискомфорт преимущественно в околопупочной области без связи со стулом</p> <p>Вариабельные сроки от момента манифестации</p> <p>Отрицательные серологические тесты на целиакию (отсутствие антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG)</p> <p>Отсутствие данных за паразитарную инвазию, включая микроскопические и серологические тесты на амебиаз и лямблиоз</p> <p>Отсутствие эффекта от монотерапии спазмолитиками</p> <p>Временный и частичный эффект от монотерапии панкреатическими ферментами</p> <p>Стойкий эффект от курса антибактериальной терапии или длительного применения препаратов энтеросорбирующего действия</p>	Изолированный СИБР в тонкой кишке + вторичная панкреатическая недостаточность
<p>Метеоризм в любое дневное время, особенно утром и после еды через 1–2 ч; ночью, как правило, не беспокоит</p> <p>Диарея или чередование с запором с обязательной, но непостоянной связью со стулом, (облегчение или купирование боли после дефекации, флатуленции)</p> <p>Средней интенсивности боли или дискомфорт в животе преимущественно спастического типа, не локализованы, часто в подвздошных областях, «опоясывающие», как правило, уменьшаются или проходят после дефекации, являются наиболее тревожащим пациента симптомом</p> <p>Не менее 6 мес от момента манифестации отсутствие «красных флагов», нет признаков прогрессирующего течения</p> <p>Часто так называемый СРК-подобный фенотип пациента (тревожность, ипохондрия, фобии)</p> <p>Отрицательные серологические тесты на целиакию (отсутствие антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG)</p> <p>Отсутствие данных за паразитарную инвазию, включая микроскопические и серологические тесты на амебиаз и лямблиоз</p> <p>Временный и частичный эффект от курса антибактериальной терапии или длительного применения препаратов энтеросорбирующего действия</p> <p>Частичный ответ на применение спазмолитиков</p> <p>Временный и слабый эффект от монотерапии панкреатическими ферментами</p>	СРК и СИБР
<p>Соответствие Римским критериям III</p> <p>Часто так называемый СРК-подобный фенотип пациента (тревожность, ипохондрия, фобии)</p> <p>Отсутствие эффекта от применения антибактериальных препаратов, панкреатических ферментов</p> <p>Частичный положительный ответ на монотерапию спазмолитиками, препаратами с энтеросорбирующим действием (пищевые волокна, диосмектит)</p> <p>Хороший ответ на комбинированную терапию спазмолитиками, препаратами с энтеросорбирующим действием (пищевые волокна, диосмектит) и/или трициклическими антидепрессантами</p>	СРК с преобладанием диареи без СИБР

с кишечной мембраной. В отличие от антидиарейных агентов, оказывающих влияние на моторику, он не угнетает указанную функцию, укорачивая время пребывания в кишечнике инфекционного агента. Препарат обладает цитопротективными свойствами, способствуя восстановлению слизистого барьера кишечника, причем данный факт доказан только для Смекты. В связи с многокомпонентным действием диосмектит используется сегодня в широкой клинической практике для лечения острой и хронической диареи как у детей, так и у взрослых [5].

Заключение

Резюмируя вышесказанное, можно по-разному оценивать степень участия СИБР в патогенезе СРК, но, на наш взгляд, очевидно, что связь между этими синдромами все же есть. Вероятнее всего, СИБР является самостоятельной единицей, часто сопутствующей СРК по причине некоторой общности патогенеза, однозначно усугубляющей течение этого заболевания. Возможные пути взаимодействия измененной (нарушенной) микрофлоры и функции кишечника, по нашему мнению, можно сформулировать следующим образом:

— кишечная микрофлора может взаимодействовать со слизистой кишечника через врожденные и адаптивные механизмы;

— сама измененная флора может приводить к повреждению кишечного эпителиального барьера, а следовательно, повышать его проницаемость для различных веществ;

— контакт с патогенной или условно-патогенной микрофлорой, ее персистенция могут приводить к развитию субклинического воспаления в слизистой оболочке кишечника с инициацией нейрогенной боли;

— возможно увеличение ферментации панкреатических ферментов и компонентов пищи тонкокишечной микрофлорой с последующей интестинальной продукцией газа;

— отмечается нарушение всасывания желчных кислот под воздействием экспансии кишечной флоры в тонкой кишке.

Каким образом можно интерпретировать изложенные факты для облегчения работы врача общей практики? Ответа в проанализированных нами исследованиях мы не нашли. Однако большое количество доказательных данных в совокупности с нашим клиническим опытом позволяют эмпирически выделить некоторые клинические особенности сочетаний СРК и СИБР (см. таблицу). Мы надеемся, что высказанные предположения в скором времени найдут подтверждение в высококачественных исследованиях, а пока будут полезны в качестве гипотезы для практикующих гастроэнтерологов.

Список литературы

1. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
1. *Bondarenko V.M., Matsulevich T.V.* Dysbiosis of intestine as clinical and laboratory syndrome: state-of-the-art: Manual for physicians. — М.: GEOTAR-Media, 2007. — 304 p.
2. *Денисов Н.Л., Светов К.В.* Синдром избыточного бактериального роста у больных с синдромом раздраженного кишечника и язвенным колитом // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 3. — С. 22–26.
2. *Denisov N.L., Svetov K.V.* Bacterial overgrowth syndrome in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2011. — N 3. — P. 22–26.
3. *Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Синдром избыточного бактериального роста // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 63–68.
3. *Kucheryavy Yu.A., Oganesyans T.S.* Bacterial overgrowth syndrome // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 5. — P. 63–68.
4. *Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 125–129.
4. *Mayev I.V., Ivashkina N.Yu., Kucheryavy Yu.A., Oganesyans T.S.* Diagnostics and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine // Eksp. klin. gastroenterol. — 2011. — #3. — P. 125–129.
5. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Ивашкина Н.Ю., Данилевская Н.Н.* Эффективность смекты при острой диарее у взрослых // Врач. — 2012. — № 1. — С. 42–45.
5. *Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Ivashkina N.Yu., Danilevskaya N.N.* Efficacy of smecta at acute diarrhea in adults // Vrach. — 2012. — N 1. — P. 42–45.
6. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В.* Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника: Метод. рек. для врачей. — М., 2013. — 80 с.
6. *Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkin S.V.* Evolution of irritable bowel syndrome concept: Guidelines for doctors. — М., 2013. — 80 p.
7. *Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А.* Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2013. — № 5. — С. 30–41.
7. *Mayevskaya Ye.A., Cheryomushkin S.V., Krivoborodova N.A., Kucheryavy Yu.A.* Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: from recent scientific data to routine practice // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2013. — N 5. — P. 30–41.
8. *Полужетова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 57–65.
8. *Poluektova E.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Treatment of irritable bowel syndrome from standpoints of modern concept of disease pathogenesis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2013. — Vol. 23, N 1. — P. 57–65.
9. *Черёмушкин С.В.* Эффективность использования пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 20 с.

9. *Cheryomushkin S.V.* Efficacy of probiotics at irritable bowel syndrome: Author's abstract. MD degree thesis. – M., 2000. – 20 p.
10. *Abrams G.D., Bishop J.E.* Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1967. – Vol. 126 (1). – P. 301–304.
11. *Barbara G., Stanghellini V., de Giorgio R.* et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126 (3). – P. 693–702.
12. *Barbara G., Wang B., Stanghellini V.* et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132 (1). – P. 26–37.
13. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2978–2990.
14. *Caenepeel P., Janssens J., Vantrappen G.* et al. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34 (8). – P. 1180–1184.
15. *Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2266–2272.
16. *Choung R.S., Ruff K.C., Malhotra A.* et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33 (9). – P. 1059–1067.
17. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130 (5). – P. 1377–1390.
18. *Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C.* Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98 (7). – P. 1578–1583.
19. *Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P.* Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1279–1286.
20. *Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C.* et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut.* – 1999. – Vol. 44 (3). – P. 400–406.
21. *Hooper L.V., Gordon J.* Commensal host-bacterial relationships in the gut // *Science.* – 2001. – Vol. 292 (5519). – P. 1115–1118.
22. *Husebye E., Hellstrom P.M., Midtvedt I.* Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 39 (5). – P. 946–956.
23. *Husebye E., Hellstrom P.M., Sundler F.* et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280 (3). – P. 368–380.
24. *Iwai H., Ishihara Y., Yamanaka J.* et al. Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice // *Jpn. J. Exp. Med.* – 1973. – Vol. 43(4). – P. 297–305.
25. *Justensen T., Haagen Nielsen O., Jacobson E.* The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 19. – P. 279–282.
26. *Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H.* et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133 (1). – P. 24–33.
27. *Kerckhoffs A.P., Samsom M., van der Res M.E.* et al. Lower Bifidobactera counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (23). – P. 2887–2892.
28. *Lackner J.M., Gudleski G.D., Zack M.M.* et al. Measuring health-related quality of life in patients with irritable bowel: can less be more? // *Psychosom. Med.* – 2006. – Vol. 68 (2). – P. 312–320.
29. *Laird J.M., Olivar T., Lopez-Garcia J.A.* et al. Responses of rat spinal neurons to distension of inflamed colon: role of tachykinin NK2 receptors // *Neuropharmacology.* – 2001. – Vol. 40 (5). – P. 696–701.
30. *Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L.* et al. T1390 Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134 (4, suppl. 1). – P. 545.
31. *Lovell R.M., Ford A.C.* Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107 (7). – P. 991–1000.
32. *Malinen E., Renttila R., Kajander K.* et al. Analysis of the rectal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100 (2). – P. 373–382.
33. *Mann N.S., Limoges-Gonzales M.* The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 718–721.
34. *Neal K.R., Hebden J., Spiller R.* Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients // *BMJ.* – 1997. – Vol. 314 (7083). – P. 779–782.
35. *Neal K.R., Barker L., Spiller R.C.* Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study // *Gut.* – 2002. – Vol. 51 (3). – P. 410–413.
36. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95 (12). – P. 3503–3506.
37. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98 (2). – P. 412–419.
38. *Pimentel M., Chang C.* Inflammation and Microflora // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 40 (1). – P. 69–85.
39. *Pimentel M., Lembo A., Chey W.D.* et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 22–32.
40. *Posserud I., Stotzer P.O., Bjornsson E.S.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (6). – P. 802–808.
41. *Rezaie A., Nikfar S., Abdollahi M.* The place of antibiotics in management of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 49–55.
42. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A.* et al. Lactobacillus actdophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13 (1). – P. 35–37.
43. *Sanovic S., Lamb D.P., Blennerhassett M.G.* Damage to the enteric nervous system in experimental colitis // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155 (4). – P. 1051–1057.
44. *Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M.* et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – P. 416–420.
45. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55 (9). – P. 2441–2449.
46. *Sharara A., Aoun E., Abdul-Baki H.* et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. – Vol. 101 (2). – P. 326–333.

47. *Si J.M., Yu Y.C., Fan Y.J.* et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10 (12). – P. 1802–1805.
48. *Simon G.L., Gorbach S.L.* The human intestinal microflora // *Dig. Dis. Sci.* – 1986. – Vol. 31. – P. 147–162.
49. *Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M.* The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107 (11). – P. 1602–1609.
50. *Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P.* et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2000. – Vol. 47 (6). – P. 804–811.
51. *Tana C., Umesaki Y., Imaoka A.* et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2009. – Vol. 22 (5). – P. 512–519.
52. *Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B.* et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123 (6). – P. 1972–1999.
53. *Toskes P.* Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // *Adv. Int. Med.* – 1993. – Vol. 38. – P. 387–407.
54. *Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut.* – 2004. – Vol. 53 (8). – P. 1096–1101.
55. *Weston A.P., Biddle W.L., Bhatia P.S., Miner P.B.Jr.* Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38 (9). – P. 1590–1595.
56. *Whorwell P.J., Altringer L., Morel J.* et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (7). – P. 1581–1590.
57. *Yang X., Sheng L., Guan Y.* et al. Synaptic plasticity: the new explanation of visceral hypersensitivity in rats with *Trichinella spiralis* infection? // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54 (5). – P. 937–946.
58. *Yu D., Cheeseman F., Vanner S.* et al. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS // *Gut.* – 2011. – Vol. 60 (3). – P. 334–340.

Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии

(По материалам 19-й Российской гастроэнтерологической недели)

З. А. Лемешко

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

Modern radiology in gastroenterology

(According to the 19-th Russian gastroenterological week data)

Z.A. Lemeshko

Scientific-educational center of innovative therapy, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Цель обзора. Провести анализ сообщений и публикаций, посвященных лучевым методам исследования в гастроэнтерологии и ознакомить врачей-гастроэнтерологов, специалистов по лучевой диагностике и врачей других специальностей с современными возможностями этих методов.

Основные положения. Представлены результаты научных исследований и практического применения лучевых методов в диагностике заболеваний органов пищеварения. Отражено использование лучевых методов в выявлении и дифференциальной диагностике патологии печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, органов желудочно-кишечного тракта, а также применение в динамическом наблюдении за пациентами и при проведении малоинвазивных вмешательств.

Заключение. Отмечено расширение круга проблем, решаемых с использованием лучевых методов диагностики при обследовании больных гастроэнтерологического профиля.

Ключевые слова: гастроэнтерология, лучевая диагностика.

The aim of review. To carry out analysis of reports and publications devoted to radiological methods of investigation in gastroenterology and to present up-to-date options of these methods to doctors-gastroenterologists, experts in radiology and doctors of specialties.

Key points. Results of scientific studies and practical application of radiological methods in diagnostics of digestive diseases are presented. Application of radiological methods at detection and differential diagnostics of diseases of the liver, gallbladder, the pancreas, the spleen, gastro-intestinal tract, as well as for patients follow-up and at noninvasive interventions is reflected.

Conclusion. Expansion of the range of problems solved with application of radiological diagnostic methods of gastroenterological patients is marked.

Key words: gastroenterology, radiology.

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

Lemeshko Zinaida A — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, main research associate, Scientific-educational center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

С 30 сентября по 2 октября 2013 г. в Москве проходила 19-я Российская гастроэнтерологическая неделя. Большое внимание было уделено вопросам диагностики заболеваний органов пищеварения. Проблемам лучевой диагностики посвящена отдельная секция.

Наибольшее число материалов касалось патологии печени. С целью определения ее размеров и размеров селезенки у 209 больных циррозом печени различной степени компенсации использован *ультразвуковой метод исследования (УЗИ)* в В-режиме. Отмечены следующие изменения: в фазе Child A — увеличение хвостатой и левой долей печени, спленомегалия (в то же время не было увеличения размера правой доли); в фазе Child B — увеличение печени за счет всех долей, спленомегалия; в фазе Child C — уменьшение размера правой доли печени на фоне явной гиперплазии ее хвостатой доли и увеличение левой доли, при этом наблюдалось дальнейшее увеличение селезенки. Используя доплеровский режим УЗИ у этих пациентов удалось выявить существенные нарушения печеночной гемодинамики, проявляющиеся высоким уровнем портального давления и дилатацией воротной и селезеночной вен.

В этой же группе больных оценивалась стадия печеночной энцефалопатии по показателям доплерометрии кровотока в мозговых артериях в сопоставлении с данными психометрического тестирования (тест Рейтена на связь чисел) и результатами электроэнцефалографии. Доклиническая форма печеночной энцефалопатии была обнаружена у 23,4% пациентов, у остальных — легкая, средняя и выраженная стадии с соответствующими неврологическими симптомами. Кроме того, у 40,6% больных найдены латентные нарушения параметров мозгового кровотока в виде гемисферной асимметрии кровотока и расстройств ауторегуляции за счет снижения индекса резистентности до $0,44 \pm 0,03$, что указывало на неблагоприятный прогноз печеночной энцефалопатии (Куликов В. Е., Корнилова В. А., Варганова Д. Л., Тонеева М. А., Хапман М. Э.).

Продолжает широко использоваться метод ультразвуковой эластографии, который Т. Е. Промашева, Н. М. Козлова и В. И. Акимова применили в качестве неинвазивного способа определения степени фиброза у 34 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. В группе больных *жировым гепатозом (ЖГ)* выявлено повышение среднего показателя по сравнению с контрольной группой на 88%, в группе с *неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)* — на 140%. При ЖГ в 27% случаев встречался фиброз F1 степени, при НАСГ преобладали F1 и F2 степени фиброза по шкале METAVIR.

На основании результатов эластографии не только печени, но и селезенки в сопоставлении

с морфологическими данными у 147 пациентов с алкогольной болезнью печени предложен новый коэффициент — соотношение эластографических показателей печени (F) и эластографических показателей селезенки (L). Авторы считают, что этот коэффициент дает возможность прогнозировать риск развития цирротического процесса еще на доклинической стадии. Выявлена терапевтическая значимость коэффициента: $F < L$ — неблагоприятное течение процесса, $F > L$ — благоприятное. Применение данного коэффициента позволит своевременно корректировать терапию (Морозова Т. Г., Борсуков А. В.).

С помощью метода эластометрии и эластографии в диагностике первичного рака печени Т. Ю. Данзанова, Г. Т. Синюкова и П. И. Лепэдату обследовали 73 пациента с различными новообразованиями органа, у 32 из них впоследствии подтверждена их злокачественность. Авторы показали, что указанные методы имеют ряд серьезных ограничений, в том числе: 1) глубина залегания новообразования более 5 см не позволяет проводить исследование (при ожирении и глубоком расположении опухоли); 2) имеет место большой разброс значений скорости распространения поперечной волны, что не позволяет дифференцировать образования; 3) при проведении параллельных исследований одного и того же больного двумя разными специалистами получали разные значения, что говорит о возможной невоспроизводимости метода. Авторы полагают, что говорить о результатах преждевременно и следует дальше накапливать данные с целью получения более надежной информации.

Сделана попытка выявления компьютерно-томографических характеристик *гепатоцеллюлярного рака (ГЦР)*, типичных для различной степени дифференцировки. У 21 больного, оперированного по поводу ГЦР, в дооперационном периоде проведена спиральная *компьютерная томография (КТ)* с болюсным контрастным усилением по четырем фазам исследования. Определяли локализацию, размеры, границы, а также денситометрические параметры опухоли и окружающих ее тканей, на основании полученных результатов рассчитывали показатель относительного повышения плотности печени. Сделан вывод, что КТ-характеристики зависят как от степени гистологической дифференцировки ГЦР, так и от фазы КТ-исследования. Авторы считают, что использование показателя относительного повышения плотности опухоли не позволяет однозначно провести дифференциальную диагностику ГЦР по степени гистологической дифференцировки (Туманова У. Н., Кармазановский Г. Г., Щеголев А. И.).

С целью определения распространенности опухолевого процесса в печени проведено *интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ)* 650 больным, оперированным по поводу новообразований брюшной

полости. В сравнении с дооперационным УЗИ у 30% пациентов выявлены дополнительные метастазы, а у 10% — кисты и гемангиомы. ИОУЗИ использовалось также для обнаружения непальпируемых метастазов, внутрипротоковых образований, лимфоузлов в паранефральной клетчатке, прилегающей к печени, для определения границ опухоли, дифференцировки образований, для установления взаимосвязи с сосудами, сосудистой проходимости с выявлением тромбоза, навигации при биопсии печени и радиочастотной абляции. Большой размер дополнительных метастазов авторы объясняют длительным интервалом между дооперационным обследованием и операцией, а меньшее количество метастазов у ряда больных по сравнению с заявленными — применением химиотерапии, которая предшествовала операции. Благодаря ИОУЗИ в 11% случаев изменился объем операции в сторону как его увеличения, так и проведения паллиативных вмешательств вследствие обнаружения значительного распространения опухолевого процесса. По мнению Т.Ю. Данзановой, Г.Т. Синюковой и П.И. Лепэдату, ИОУЗИ призвано помочь хирургам в определении тактики хирургического лечения.

В настоящее время отмечается рост числа больных эхинококкозом, который относится к одному из наиболее тяжелых паразитарных заболеваний и в своем развитии всегда проходит стадию формирования кист. При комплексном обследовании 386 пациентов с изолированным эхинококкозом детально описаны УЗ-признаки эхинококковой кисты печени: гипэхогенное (анэхогенное) образование, имеющее «хитиновую оболочку» — гиперэхогенную структуру, на внутренней поверхности которой нередко определяются множественные гиперэхогенные включения — «гидатидный песок». Фиброзная капсула представляет собой гиперэхогенный ободок и отделена от хитиновой оболочки гипэхогенным слоем — лимфатической «щелью». При малых размерах кист указанные признаки были слабо выражены и требовали применения магнитно-резонансной томографии и чрескожных пункций, что дало возможность установить диагноз заболевания у 66 больных с кистами размером до 30 мм. В своем докладе авторы подчеркнули, что своевременное выявление паразитарных кист малых размеров позволяет провести консервативное лечение, не прибегая к хирургическому пособию (Мусаев Г.Х., Бекшоков А.С., Абаршалина М.В., Бучулаева Н.А., Харнас П.С., Ширяев А.А., Фатьянова А.С.).

Особенности рентгенологической картины при поддиафрагмальной локализации эхинококкоза печени отражены в работе Ф.И. Махмадова, К.М. Курбонова, А. Дж. Собирова и А.Д. Гулахмадова. При обследовании 48 пациентов с эхинококкозом этой локализации авторы выяснили,

что наиболее часто выявляются ограничение подвижности диафрагмы (95,8%) и высокое стояние ее купола (87,5%), которое при гигантских кистах достигало уровня IV ребра. Более чем в половине случаев обнаружено наличие горизонтального уровня жидкости под соответствующим куполом диафрагмы, что может служить патогномичным признаком поддиафрагмального эхинококкоза печени. Авторы также обращают внимание на косвенные признаки: иногда имеет место понижение воздушности нижних отделов легкого и наблюдаются дисковидные ателектазы на стороне поражения.

В диагностике асцитов неясной этиологии Ю.В. Сафронова предложила применять метод динамической малоинвазивной многочастотной биоимпедансометрии под УЗ-контролем. Автор считает, что данный метод является перспективным и может служить основой для рекомендаций к назначению патогенетически обоснованной терапии. При обследовании 143 пациентов с циррозом печени, проявлениями портальной гипертензии, сердечной недостаточностью и осложненным течением панкреатита одновременно с проведением диагностического и/или лечебного лапароцентеза осуществлялось измерение электропроводности асцитической жидкости: максимальные значения получены при выпотах цирротического генеза, минимальные — в случае хронической сердечной недостаточности. При измерениях *in vitro* изучавшиеся показатели подтверждали данные, полученные в условиях *in vivo*.

Возможности неинвазивной лазерной доплеровской визуализации кожи в области thenar и hypothenar ладоней в качестве метода дифференциальной диагностики диффузных заболеваний печени продемонстрировали Т.Д. Гельт и А.В. Борсуков. У пациентов с декомпенсированным и субкомпенсированным циррозом и наличием «печеночных ладоней» авторы зарегистрировали усиление кровотока по сравнению с контролем более чем в 2,2 раза. В группе обследованных с компенсированным циррозом, активным вирусным гепатитом С и со стеатогепатитом высокой активности внешние проявления «печеночных ладоней» были не столь выражены, однако у этих лиц также отмечено усиление кровотока (в 1,7 раза). У больных гепатитом В и С с низкой репликацией вируса, со стеатогепатитом низкой степени активности показатели микроциркуляторного кровотока оказались соизмеримы с показателями контрольной группы. Авторы считают, что имеются клинические перспективы применения лазерной доплерографии как одного из объективных неинвазивных дополнительных методов дифференциальной диагностики и наблюдения за пациентами с диффузными заболеваниями печени. Авторам данного доклада присуждена вторая премия в конкурсе «Лучший стендовый доклад».

При УЗИ проведены измерения толщины подкожно-жирового слоя, висцерального жира, а также исследование печени у больных *ишемической болезнью сердца* (ИБС). При наличии у этих пациентов метаболического синдрома были выявлены утолщение подкожно-жировой и предбрюшинной клетчатки, увеличение объема талии, выраженные УЗ-признаки жирового гепатоза по сравнению с больными без метаболических нарушений. Обнаружена прямая связь между объемом талии и проявлениями жирового гепатоза (Рязанова Т. А., Логачева И. В., Сурнина О. В., Лазарева Л. В., Винокурова Е. С.).

Основным методом диагностики *билиарного сладжа* (БС) в желчном пузыре в амбулаторной практике признается УЗИ. Рентгеновскую КТ брюшной полости с денситометрией желчи целесообразно проводить при неэффективности стандартной терапии. В структуре БС преобладает взвесь экзогенных частиц — 59,1%. Продолжительность курса лечения и доза препаратов урсодезоксихолевой кислоты зависят от типа БС (Новоженова Е. В., Бурдина Е. Г., Гурова Н. Ю., Мещеряков А. И., Самолина А. В.).

Ряд работ посвящен диагностике заболеваний пищевода, желудка и кишечника. Для определения ультразвуковых признаков ретенционных (приобретенных) кист пищевода А. Ф. Федоровский, И. А. Чуркин, Н. И. Козловский и А. В. Буймов обследовали 20 пациентов, у которых при проведении эндоскопии верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) в виде случайной находки были обнаружены признаки кистозных образований. Последние по результатам дальнейшего эндоУЗИ составили 12,6% в структуре подслизистых образований. Авторы считают, что для ретенционных кист характерны преимущественная локализация в дистальной части пищевода, поверхностное расположение, небольшие размеры, однородная анэхогенная структура, тонкая капсула, отсутствие тенденции к росту.

Для оптимального функционирования кабинета эндосонографии А. В. Борсуков, А. В. Алимов, Т. Г. Морозова и Е. А. Костякова предлагают параллельное проведение эндоскопического и эндосонографического исследований одним специалистом. По данным авторов, в группе, где такие исследования проводились разными специалистами, и в группе, где они осуществлялись одним специалистом, чувствительность, точность и специфичность указанных методов различались и составили соответственно: 78 и 92, 84 и 96, 88 и 98%. Авторы полагают, что перед выполнением эндосонографии следует проводить *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС), при необходимости использовать дополнительный режим седации после консультации анестезиолога.

Поражение желудка в виде язвы антрального отдела (дефекта слизистой 15×16×4 мм,

прикрытой фибрином) и эрозий луковицы *двенадцатиперстной кишки* — ДПК (10 поверхностных дефектов диаметром до 2 мм) диагностировано при лимфоме у пациента 50 лет. Диффузная форма лимфомы заподозрена у него при выявлении лимфоцитоза (51%), а также спленомегалии и лимфаденопатии, обнаруженных при УЗИ и *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) органов брюшной полости. При стеральной пункции костный мозг полиморфен, представлен всеми типами ростков, лимфоцитов — 35%, что соответствует его лейкемизации. Обращают внимание результаты иммуноцитохимического исследования крови на CD-фенотипирование клеток периферической крови, которое выявило моноклональную пролиферацию В-лимфоцитов с фенотипом CD19/Карра+ CD5+ FMC7+ CD20+ CD38+ CD79+ CD23, что соответствует лейкемизации лимфомы клеток мантийной зоны селезенки (Демина Е. И., Арутюнова А. К.).

Трудности диагностики лимфом желудка отражены в докладе В. И. Казакевича, П. Д. Беспалова, С. О. Степанова, Л. А. Митиной, М. А. Вернюк, О. А. Павловой, А. М. Червонцевой, Е. Ю. Карпенко и Н. Г. Тюриной. Авторами приведен клинический пример пациента Н., 55 лет, у которого при УЗИ обнаружены тотальное поражение желудка (толщина стенки до 54 мм), массивная инфильтрация прилежащих структур (печени, забрюшинного пространства, большого и малого сальников, левого надпочечника), заподозрена лимфома. Последующие ФГДС выявляли субтотальное циркулярное опухолевое поражение желудка, проводимые при этом повторные многократные биопсии не позволили верифицировать процесс. Для морфологического подтверждения выполнена чрескожная биопсия стенки желудка под контролем УЗИ, получен материал, позволивший определить природу опухоли. После 6 курсов полихимиотерапии выполнена гастрэктомия. Достигнута полная ремиссия. По мнению авторов, в трудных диагностических ситуациях чрескожная биопсия стенки желудка под контролем УЗИ является одним из адекватных методов получения материала для морфологической верификации опухоли.

В сложных случаях дифференциации между раком и доброкачественными новообразованиями желудка Н. В. Гагарина, О. В. Огнева, Н. Н. Крылов, В. В. Левкин и А. С. Огнев предлагают в дооперационном периоде выполнять перфузионную МСКТ. Для этого на уровне поражения в стенке желудка у 50 пациентов проведено изучение перфузии, скорости накопления и элиминации контрастного препарата. Авторами выявлена статистически достоверная зависимость показателя перфузии от гистологического строения и макроскопической формы опухоли; в то же

время не найдено связи с глубиной инвазии, а также наличием регионарных и отдаленных метастазов.

При проведении чрескожного предоперационного УЗИ 41 пациенту с *болезнью Крона* (БК) Т. В. Самсонова, Л. П. Орлова и Е. В. Маркова изучали возможности ультразвукографии в диагностике осложнений болезни при локализации процесса в тонкой кишке. Воспалительный инфильтрат диагностировали при выявлении спаявшихся между собой воспалительно-измененных кишечных петель или измененного сегмента кишечника с близко расположенными органами, при отсутствии соединительнотканной прослойки между ними и наличии глубоких язвенных продольно направленных дефектов. Об абсцедировании инфильтрата свидетельствовало наличие жидкостного образования без перистальтики, с гомогенным или негомогенным содержимым, соединяющимся с инфильтратом посредством гипоехогенного хода. Межкишечные свищи были видны в виде узких или широких гипоехогенных ходов между спаянными органами: при неполных внутренних свищах гипоехогенный ход заканчивался в брыжейке, при наружном свище открывался на переднюю брюшную стенку. Для стриктуры были характерны локальное сужение просвета кишки до 2 мм (1–5 мм) протяженностью 4 см (1,35–5 см), утолщение стенки до 5,5 мм (4–8 мм) и наличие язвенных дефектов. В случае декомпенсации наблюдали признаки нарушения пассажа кишечного содержимого выше уровня препятствия. Точность диагностики по данным УЗИ и *рентгенологического исследования* (РИ) составила соответственно: инфильтратов 87,8 и 79,5%, свищей 82,9 и 87,2,0%, стриктур 85,3 и 82,0%. Авторы считают, что ультразвукография является первоочередным методом диагностики для осложненного течения БК на предоперационном этапе.

Осуществлена оценка диагностических возможностей различных методик УЗИ в предоперационном обследовании 134 пациентов, страдающих *раком прямой кишки* (РПК). Для установления местной распространенности опухолевого процесса проводилось трансабдоминальное, трансректальное и трансвагинальное УЗИ, каждое из которых вносило свою лепту и позволяло получать необходимую дополнительную информацию (Илясова Е. Б., Чехонацкая М. Л., Приезжева В. Н., Кочанов С. В., Хмара Т. Г., Никольский Ю. Е., Двоенко О. Г., Чехонацкий И. А.). На взгляд авторов, результаты УЗИ помогут онкологу и хирургу в выборе оптимальной тактики лечения пациентов с РПК и будут влиять на прогноз заболевания.

При обследовании 123 пациентов с хроническим геморроем проводилась диагностическая ультразвуковая доплерометрия. В зависимости

от типа кровоснабжения внутренних геморроидальных узлов (четыре, пять, шесть, семь и более ветвей верхней прямокишечной артерии) и с учетом стадии заболевания М. Ф. Черкасовым, С. В. Масленниковым, Е. А. Масленниковой и А. А. Елеевым разработана схема выбора способа малоинвазивного лечения. Использовались трансанальная дезартеризация, шовное лигирование, склерозирование кавернозной ткани, лифтинг и мукопексия, латексное лигирование. Соответствующий дифференцированный подход, проводимый колопроктологом в зависимости от данных скрининговой доплерометрии, и применение малоинвазивных способов терапии, а также их сочетания позволили достичь хороших результатов у 98–100% пациентов.

Большое внимание было уделено острым заболеваниям органов брюшной полости, в том числе *острому панкреатиту* (ОП). Е. Б. Ольхова, Г. Т. Туманян, Н. К. Шумейко и М. Ю. Фомичев показали, что в детском возрасте на долю отечной формы приходится около 67% всех случаев ОП, из них псевдотуморозная форма встречается в 16% случаев, частота деструктивного ОП составляет 23%. Остальные 10% приходятся на обострение хронического панкреатита. Высокоинформативным методом диагностики ОП у детей авторы признают УЗИ, для эхографической оценки степени тяжести заболевания предлагают использовать модифицированную шкалу Balthazar. Для ОП типичны значительное увеличение размеров *поджелудочной железы* (ПЖ), отек параорганных тканей, небольшое количество выпота в брюшной полости. К осложнениям относят формирование псевдокиста (16%). По мнению авторов, возникновение абсцесса ПЖ, ретроперитонеальной флегмоны, псевдоаневризмы в детской практике является казуистической редкостью.

Для повышения эффективности диагностики и лечения *острого деструктивного панкреатита* (ОДП) и его осложнений А. В. Мамошин предлагает использовать возможности *малоинвазивных вмешательств* (МИВ) под контролем *ультразвуковой томографии* (УЗТ). Обследовано и пролечено 293 пациента с ОДП, всем проведена мультифокальная пункционно-аспирационная биопсия иглой типа Chiba и Angiomed G 19–20–21 из 4 точек не менее чем в двух отделах ПЖ и зоне сальниковой сумки, а также мало- и крупнокалиберное дренирование. Чувствительность и диагностическая точность УЗТ составили 84,7, 73,4 и 78,8% соответственно. Автор считает, что своевременно проведенная УЗТ позволяет улучшить результаты диагностики при различных клинических формах ОДП, определить оптимальную тактику лечения больных, а МИВ являются эффективным методом санации экссудативных осложнений панкреонекроза.

Современные методы лучевой диагностики дают возможность оценить локализацию, характер и распространенность изменений при травмах внутренних органов и выбрать необходимую лечебную тактику. Так, при осложненных травмах печени в виде инфицированных гематом и септических некрозов Е. С. Владимирова, Э. Я. Дубров, О. А. Алексеечкина и И. Е. Попова использовали УЗИ и КТ. При УЗИ в процессе образования гематомы авторы наблюдали ретракции сгустка с наличием жидкостной фракции, неоднородные включения, реверберацию. Проводили дренирование гематом под УЗ-наведением, эвакуацию содержимого, промывание полости раствором антисептиков и отмечали их постепенное уменьшение с последующей облитерацией и гладким течением. Если по данным УЗИ и КТ имели место инфицированные некрозы печени, связанные с обширной травмой, тромбозом сегментарных сосудов, повреждением сегментарных желчных протоков и левой долевой печеночной артерии, сопровождавшихся гипертермией до 38,5–39 °С, выраженной интоксикацией, увеличением печени в размерах, осуществляли дополнительное дренирование под УЗ-наведением с использованием множественных катетеров, интенсивную антибактериальную терапию по мере размыкания некротизированной инфицированной паренхимы, что способствовало стабилизации состояния больных и ликвидации гипертермии. У пациентов с обширными некрозами паренхимы выполняли некрэктомию в пределах здоровых тканей с удалением 1–2 сегментов, а в одном случае из-за развившегося некроза левой доли печени на почве тромбоза поврежденной левой долевой печеночной артерии проведена левосторонняя гемигепатэктомия.

При обследовании 723 больных с травмой живота в качестве скрининга для определения лечебной тактики А. С. Ибадильдин и В. И. Кравцов использовали лучевые методы исследования (УЗИ, КТ), дополненные в неясных случаях миниинвазивными вмешательствами. Лапароскопия выполнена 129 пациентам, лапаротомия — 617 (85,3%) при тяжелых состояниях пострадавших. В соответствии с принципом damage control объем вмешательств был минимальный, направленный на спасение жизни больного, восстановительный этап выполнялся через 24–36 ч. Летальность составила 5,2%.

Возможности рентгенологического и ультразвукового исследований, которые дополняли друг друга в диагностике ущемленных грыж различной локализации у 170 больных, продемонстрировали И. Е. Селина, Е. Ю. Трофимова, А. Г. Лебедев, Т. В. Богницкая, О. Х. Калоева и А. В. Скворцова. У 69 человек течение заболевания было осложнено кишечной непроходимостью. В оценке элементов грыжевого образования у пациентов с ущемленными грыжами

высокая информативность установлена при УЗИ в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования. Авторами использовался расширенный протокол УЗИ, что позволило диагностировать грыжи передней брюшной стенки, оценивать содержимое грыжевого мешка, наличие ущемления, уточнять площадь грыжевых ворот, форму, топографию и объем грыжевых карманов. В своем докладе авторы показали, что отсутствие перистальтики кишки, находящейся в грыжевом мешке, и значительное расширение приводящей петли кишки, расположенной в брюшной полости, в сочетании с невозможностью визуализации сосудистых структур в грыжевом содержимом указывало на ишемию ущемленного органа. Определение признаков кишечной непроходимости и степени ее выраженности дополнялось рентгенологическим исследованием. Выполнение контрастного РИ желудочно-кишечного тракта с использованием водорастворимых контрастных веществ позволило оценить характер пассажа, состояние отделов ЖКТ, расположенных в проекции грыжевого выпячивания, динамику кишечной непроходимости до полного ее разрешения или уточнить показания к выполнению оперативного вмешательства.

При проведении дифференциальной лучевой диагностики механической и функциональной кишечной непроходимости Э. А. Береснева, И. Е. Селина, Е. Ю. Трофимова и Н. Е. Кудряшова обследовали 618 больных: 350 — с *острой тонкокишечной непроходимостью* (ОТнКН), 154 — с *острой толстокишечной непроходимостью* (ОТсКН), 114 — с *функциональной непроходимостью кишечника* (ФНК) разного генеза; применены рентгенологический, ультразвуковой и радионуклидный методы. Выявлены различия в степени выраженности изменений тонкой и толстой кишки при обтурационной и странгуляционной ОТнКН и ОТсКН, при ФНК разного происхождения. При комплексном использовании лучевых методов признаки ОТнКН выявлялись в 97,8% случаев, ОТсКН — в 94,5%, ФНК при перитоните — в 83,3%. Обнаружено, что УЗИ более эффективно в ранние сроки при ОТнКН, рентгенологический метод — в более поздние сроки.

Сочетанное применение ультразвукового и эндоскопического методов по типу Rendez-vous (антеградного чрескожного чреспеченочного доступа с последующим ретроградным стентированием внепеченочных желчных путей) на примере пациентки с опухолью механической желтухой при раке головки ПЖ, при условии невозможности эндоскопической канюляции *большого дуоденального сосочка* (БДС), показали С. Г. Шаповальянц, К. Б. Луммер, С. А. Будзинский и И. В. Бабкова. В связи с невозможностью выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

произведена ультразвуковая чрескожная чреспеченочная пункция правого долевого протока: под контролем рентгентелевизионной установки струна-проводник помещена в общий желчный проток и через стриктуру транспапиллярно — в просвет ДПК; после захвата дуоденоскопом дистального конца струны ретроградно выполнена надсекающая папиллотомия и установлен билиодуоденальный стент. Авторы считают, что у больных с опухолевой механической желтухой, при невозможности эндоскопической канюляции БДС, применение данного способа оправдано и позволяет избежать недостатков наружного желчеотведения.

В результате проведения 1649 малоинвазивных вмешательств у больных с очаговыми поражениями паренхиматозных внутренних органов человека с использованием лучевых методов

при диагностике, контроле за проведением лечения и динамическом наблюдении за пациентами в течение 5–25 лет, а также на основании экспериментальных исследований определена неизвестная ранее закономерность формирования остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах после малоинвазивного воздействия, заключающаяся в том, что возникающие после него различные по типу и локализации остаточные очаги имеют сходные последовательные стадии развития, обусловленные общими особенностями (клиническими, патоморфологическими) остаточных очагов поражения (Лемешко З. А., Борсуков А. В., Мамошин А. В., Морозова Т. Г. — диплом № 445 на открытие от 15.02.2013 г.).

Индукцированный патоморфоз и особенности проявления остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия

З. А. Лемешко¹, А. В. Борсуков², А. В. Мамошин³, Т. Г. Морозова²

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

² ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

³ Орловский государственный университет

Induced pathomorphism and manifestations of residual focal lesions in parenchymatous organs of patients after noninvasive procedures

Z. A. Lemeshko¹, A. V. Borsukov², A. V. Mamoshin³, T. G. Morozova²

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 «Smolensk state medical academy» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Orel state university

Цель исследования. Выявить закономерности развития различных по типу и локализации остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после разного рода малоинвазивных лечебных манипуляций.

Материал и методы. Обследованы 365 пациентов с очаговыми поражениями — метастазами и кистами печени, остаточными очагами в ложе желчного пузыря после эндоскопической облитерации полости органа, злокачественными опухолями и псевдокистами поджелудочной железы, хроническим панкреатитом, абсцессами брюшной полости различной локализации, кистами и опухолями селезенки, кистами и опухолями почек, узловым зобом, фиброаденомами молочной железы.

Проведена 1281 малоинвазивная лечебная манипуляция под ультразвуковым контролем

Aim of investigation. To reveal principles of development residual focal lesions various type and location in parenchymatous organs of patients after different noninvasive medical manipulations.

Material and methods. Overall 365 patients with focal lesions: metastases and cysts of the liver, residual foci in gallbladder area after endoscopic obliteration of organ cavity, malignant tumors and pseudo-cysts of the pancreas, chronic pancreatitis, abscesses of abdominal cavity of various localization, cysts and tumors of the spleen, cysts and tumors of kidneys, focal goiter, fibrous adenoma of breast gland were studied.

Total of 1281 noninvasive medical manipulation at ultrasound guidance and X-ray navigation — installation of drainages/catheters and local treatment by antibiotics, intraportal injection of pharmaceuticals, sclerotherapy of 96% ethyl alcohol of liver and kidney cysts,

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

Lemeshko Zinaida A — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, main research associate, Scientific-educational center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

и R-навигацией — установка дренажей/катетеров и местное лечение антибиотиками, внутривенное введение лекарственных средств, склеротерапия 96% этиловым спиртом кист печени и почек, метастазов в печени, интерстициальная лазерная фотокоагуляция узлового зоба, радиочастотная абляция метастазов в печени, электрохимический лизис метастазов в печени и фиброаденом молочной железы и др.

Основным методом диагностики и контроля являлось ультразвуковое исследование; методами верификации и контроля служили: спиральная рентгеновская компьютерная томография, фистулография под R-контролем, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, скинтиграфия, эластография, диагностические пункции (пункционно-аспирационная биопсия, трепан-биопсия, чрескожная чреспеченочная холангиография), лапароскопия, лапаротомия, морфологические исследования. Наблюдение за пациентами от 5 до 15 и более лет.

Заключение. Установлена неизвестная ранее закономерность, заключающаяся в том, что возникающие после малоинвазивного воздействия различные по типу и локализации остаточные очаги поражения в паренхиматозных внутренних органах человека имеют сходные последовательные стадии развития, обусловленные общими (клиническими, патоморфологическими) особенностями остаточных очагов поражения.

Ключевые слова: очаговые поражения, малоинвазивные лечебные воздействия; отдаленный период наблюдения.

На рубеже XX–XXI веков на смену традиционным схемам лечения (как правило, оперативным) различных очаговых поражений паренхиматозных внутренних органов (кисты, абсцессы, гемангиомы, опухоли ранних стадий, солитарные метастазы и т.д.) приходят различные малоинвазивные технологии, дающие возможность значительно сократить объем операции и сроки выздоровления (лапароскопическая хирургия) или вообще отказаться от оперативного вмешательства (так называемые минимально инвазивные вмешательства — лечебно-диагностические процедуры, позволяющие при минимальном травмирующем воздействии производить высокоэффективные манипуляции).

Претерпевают изменения и критерии оценки результатов лечения. Так, в классической хирургии традиционно существует постулат: операция — радикальное средство борьбы с очаговой патологией; после вмешательства следов очага в идеале быть не должно. Поэтому и прогрессирование болезни воспринимается как рецидив той же патологии, с теми же клиническими симптомами и сходной инструментальной семиотикой.

В классической интервенционной лучевой диагностике результат селективной химиотерапии или

metastases to the liver, interstitial laser photocoagulation of focal goiter, radio-frequency ablation of metastases in the liver, electrochemical destruction of liver metastases and fibrous adenomas of breast gland etc. was carried out.

Ultrasound investigation was the basic diagnostic and control method; while helical x-ray computer tomography, X-ray fistulography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, scintigraphy, elastography, diagnostic punctures (aspiration biopsy, core needle biopsy, transcutaneous transhepatic cholangiography), laparoscopy, laparotomy, morphological investigation were used as methods of verification and control. Patients were followed up for 5 to 15 and more years.

Conclusion. It was revealed, that residual focal lesions of various type and location in parenchymatous organs after noninvasive procedures have similar consecutive stages of development, caused by common (clinical, pathomorphological) features.

Key words: focal lesions, noninvasive procedures; remote period of follow-up.

рентгеноэндovasкулярных вмешательств оценивается по «ответу» на лечение, когда по данным компьютерной томографии (КТ) или ангиографии наблюдается «исчезновение» очага или его уменьшение (т. е. «остаточная опухоль» той же природы).

При малоинвазивном вмешательстве происходит индуцированный патоморфоз очагов поражения в принципиально другой субстрат — «остаточный очаг». При любом малоинвазивном воздействии на любой патологический очаг тот или иной «субстрат» остается в 100% случаев. Патологическая составляющая очага поддается воздействию, а его оставшиеся фрагменты (капсула, остаточный объем ткани, асептический некроз при злокачественной природе и др.) остаются в органе.

Возникает особая группа очаговых поражений — «остаточные» очаги, которые выявляются и вид которых со временем изменяется, что можно наблюдать при обследовании пациентов с использованием визуальных методов диагностики и морфологического изучения материала, полученного при прицельной биопсии.

«Остаточный» очаг в отличие от «первичного» (принципиальные положения) имеет: 1) другую морфологическую/патоморфологическую

природу; 2) свои специфические периоды клинико-инструментального наблюдения. С этих позиций необходимо рассматривать возможности инструментальных методов в новых методологических подходах в лучевой диагностике.

Материал и методы исследования

Для доказательства высказанных позиций были проведены экспериментальные исследования.

1. Внутриворотальное введение рекомбинантного интерферона путем пункции воротной вены под УЗ-контролем — 10 кроликам для отработки методики и 5 женщинам, страдавшим раком молочной железы с множественными метастазами в печень, давшим добровольное согласие на данную процедуру. Необходимо отметить, что срок жизни пролеченных пациенток с метастазами был во всех случаях более 1 года (15–21 мес), в контрольной группе (без малоинвазивного вмешательства) — до 4 мес.

2. Введение первомура в ложе желчного пузыря под УЗ-контролем после эндоскопической облитерации полости пузыря — 30 беспородным собакам для отработки методики и 51 пожилому пациенту (средний возраст 78 лет) с осложненным течением калькулезного холецистита и высоким риском оперативного вмешательства.

Помимо этого проведено 1649 малоинвазивных манипуляций у 365 больных при очаговых поражениях внутренних органов у 201 мужчины и 164 женщин (средний возраст $56,0 \pm 5,4$ года). Контрольную группу составили 200 человек с той же патологией, которым малоинвазивные манипуляции не проводились. Наблюдение за больными осуществлялось от 5 до 15 и более лет.

К очаговым поражениям, подвергнутым малоинвазивному вмешательству, отнесены (количество пациентов): метастазы в печени — 77, кисты печени — 49, остаточные очаги в ложе желчного пузыря — 51, злокачественные опухоли *поджелудочной железы* (ПЖ) — 32, псевдокисты поджелудочной железы — 63, хронический панкреатит — 41, абсцессы брюшной полости различной локализации — 36, кисты селезенки — 12, опухоли селезенки — 8, кисты почек — 33, опухоли почек — 14, узловой зоб — 67, фиброаденомы молочной железы — 68.

Всего проведена 1281 лечебная манипуляция* (в скобках указано количество пациентов):

- ♦ установка дренажей/катетеров под УЗ-контролем и R-навигацией и местное лечение антибиотиками — 206 (96);
- ♦ внутриворотальное введение лекарственных средств — 125 (5);
- ♦ склеротерапия 96% этиловым спиртом кист печени и почек — 114 (76);

- ♦ склеротерапия 96% этиловым спиртом метастазов в печени — 235 (54);
- ♦ интерстициальная лазерная фотокоагуляция узлового зоба — 192 (67);
- ♦ радиочастотная абляция метастазов в печени — 38 (29);
- ♦ электрохимический лизис метастазов в печени — 245 (72);
- ♦ электрохимический лизис фиброаденом молочной железы — 126 (68) и др.

Основными методами диагностики и контроля являлось *ультразвуковое исследование* (УЗИ): в В-режиме (по оригинальной методике проведено всем пациентам в динамике), в режимах цветового и энергетического Допплера, а также ультразвуковая эластография.

Методами верификации и контроля служили: *спиральная компьютерная томография* — СКТ (179), *фистулография* под R-контролем (154), *эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография* (30), *сцинтиграфия* (57), *эластография* (200), *диагностические пункции* -пункционно-аспирационная биопсия (220), *трепан-биопсия* (108), *чрескожная чреспеченочная холангиография* (18), *лапароскопия* (227), *лапаротомия* (137), *морфологические исследования* (200) — по данным аутопсии 46.

Этапы и новые критерии диагностики очаговых поражений (дизайн исследования)

1. Выявились различные по своей природе патологические очаги, имевшие свой характерный клинико-инструментальный симптомокомплекс, используя который выбиралась оптимальная программа малоинвазивного лечения.

2. Все манипуляции проходили под контролем какого-либо метода визуализации, наиболее часто — ультразвуковой томографии.

3. Во время вмешательства появлялись новые инструментальные критерии описания изображения очага и процесса малоинвазивной манипуляции, отличавшиеся от всех предыдущих тем, что они были связаны с вектором времени и являлись динамическими критериями.

4. Наряду с классическими (размеры, структура и т.д.) требовали интерпретации новые признаки (быстро, медленно, симметрично или неравномерно менялся тот или иной критерий, распространенность малоинвазивного воздействия и пр.).

5. Эти сведения являлись принципиально новыми и уже не были связаны с инструментальной семиотикой очагового поражения до вмешательства.

6. Получаемая информация вносила коррективы в процесс лечения, предопределяла дальнейшие закономерности развития остаточного очага и прогноз лечения.

7. Все разнообразие малоинвазивных способов терапии должно было привести к ограниченному

* У одного пациента могло быть несколько очагов, количество манипуляций на одном очаге — от 1 до 17.

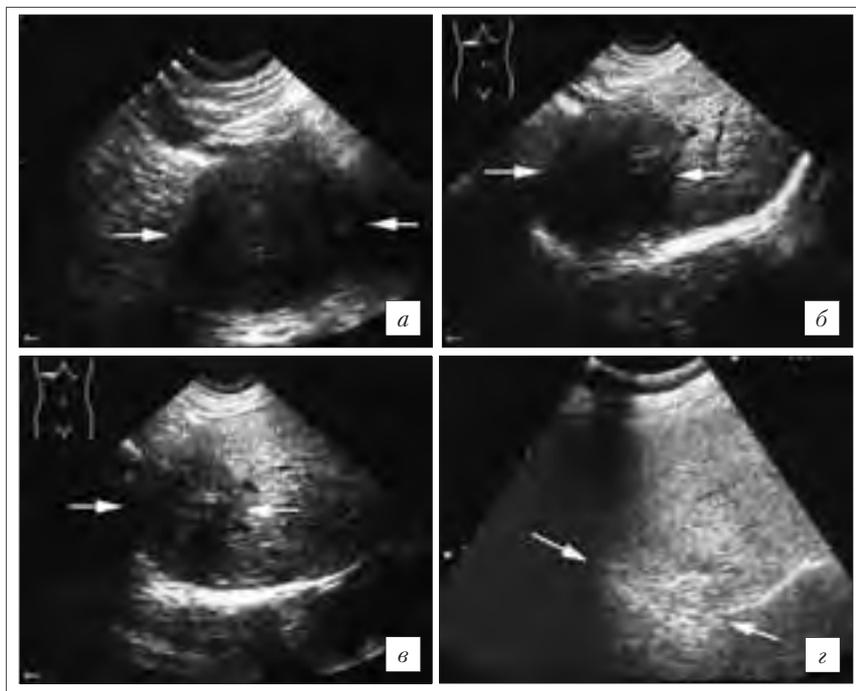


Рис. 1. Серия эхограмм печени больной У., 60 лет (см. клинический пример № 1). Амебный абсцесс печени. Динамическое наблюдение в процессе малоинвазивного дренирования, местного лечения антисептиками под ультразвуковой навигацией и в отдаленный период: *а* — крупный гипозоногенный очаг (стрелки), 150×150 мм, неоднородной структуры, с расплывчатыми контурами, распространяющийся в над- и подпеченочное пространства; *б* — через 7 дней после начала лечения: очаг (стрелки) уменьшился до 100×82 мм; четко определяется его локализация в VII сегменте печени; заметна деформация диафрагмы (видна в виде выпуклой эхогенной полосы) в области «прилегания» к ней абсцесса; *в* — спустя месяц после начала лечения: дальнейшее уменьшение очага (стрелки) до 80×60 мм, эхогенность его повысилась, структура стала более неоднородной; *г* — через 24 года после лечения: остаточный очаг (стрелки) размерами 48×23 мм в VII сегменте печени, эхогенный, неправильной формы, с неровными контурами; выражена деформация диафрагмы (фиброзные изменения)

количеству результатов, которые считаются оптимальными.

Мы соблюдаем следующие общие принципы малоинвазивного воздействия на очаговые поражения.

- ♦ При наличии жидкости внутри очага и отсутствии злокачественной ткани — жидкость удаляется; причина накопления жидкостной фракции подвергается уничтожению или такому изменению, чтобы прекратить ее патологическое функционирование. При этом следует добиться активного или пассивного уменьшения размеров очага, полного или частичного контакта стенок для возникновения условий начала физиологической облитерации полости. Для усиления процессов облитерации через стадию асептического воспаления полость перед уменьшением размеров при некоторых методиках обрабатывается различными химическими препаратами, вызывающими местное воспаление. В результате образовывается локальный участок формирующейся соединительной ткани с зонами асептического воспаления.

- ♦ В случае плотного субстрата ткани без атипичных клеток его подвергают удалению (при возможности) и/или воздействуют на него с целью прекращения функционирования путем склерозирования, гипо- или гипертермии и т. д. Все это ведет к образованию соединительной ткани через стадию асептического некроза (4-я степень патоморфоза ткани) и воспаления, что и является конечным итогом лечения.

- ♦ При злокачественной природе очага главной задачей (для соблюдения принципов абластики манипуляции) необходимо добиться патоморфоза тканей 4-й степени во всем объеме очага + зоне здоровой ткани толщиной 8–15 мм вокруг после малоинвазивного воздействия.

На практике это выглядит следующим образом.

Клинический пример № 1 (рис. 1). Больная У., 60 лет, направлена на УЗИ с жалобами на общую слабость, недомогание, подъемы температуры тела до 38,5 °С. Больна около 2 мес. Из анамнеза известно, что работает на совместном российско-китайском предприятии и имеет частые командировки в разные районы Китая. При УЗИ брюшной полости в печени выявлен крупный очаг (150×150 мм), гипозоногенный, неоднородной структуры, распространяющийся в над- и подпеченочное пространства, который квалифицирован как абсцесс (рис. 1*а*). При пункции очага под контролем УЗИ получен гной и подтверждено амебное происхождение.

Начата терапия посредством малоинвазивного дренирования под УЗ-навигацией и местное лечение антисептиками. Через 7 дней очаг уменьшился до 100×82 мм, четко определялась его локализация в VII сегменте печени, стала хорошо заметной деформация диафрагмы (рис. 1*б*). Спустя месяц размеры очага уменьшились до 80×60 мм, эхогенность его повысилась, структура стала более неоднородной, имеющиеся гипозоногенные зоны при промывании полости были лабильны (рис. 1*в*). К этому времени подъемов температуры тела пациентка не отмечала, значительно уменьшились слабость и недомогание и больная исчезла из-под наблюдения. Удалось обследовать ее только спустя 24 года: чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла. При УЗИ (рис. 1*г*) выяв-

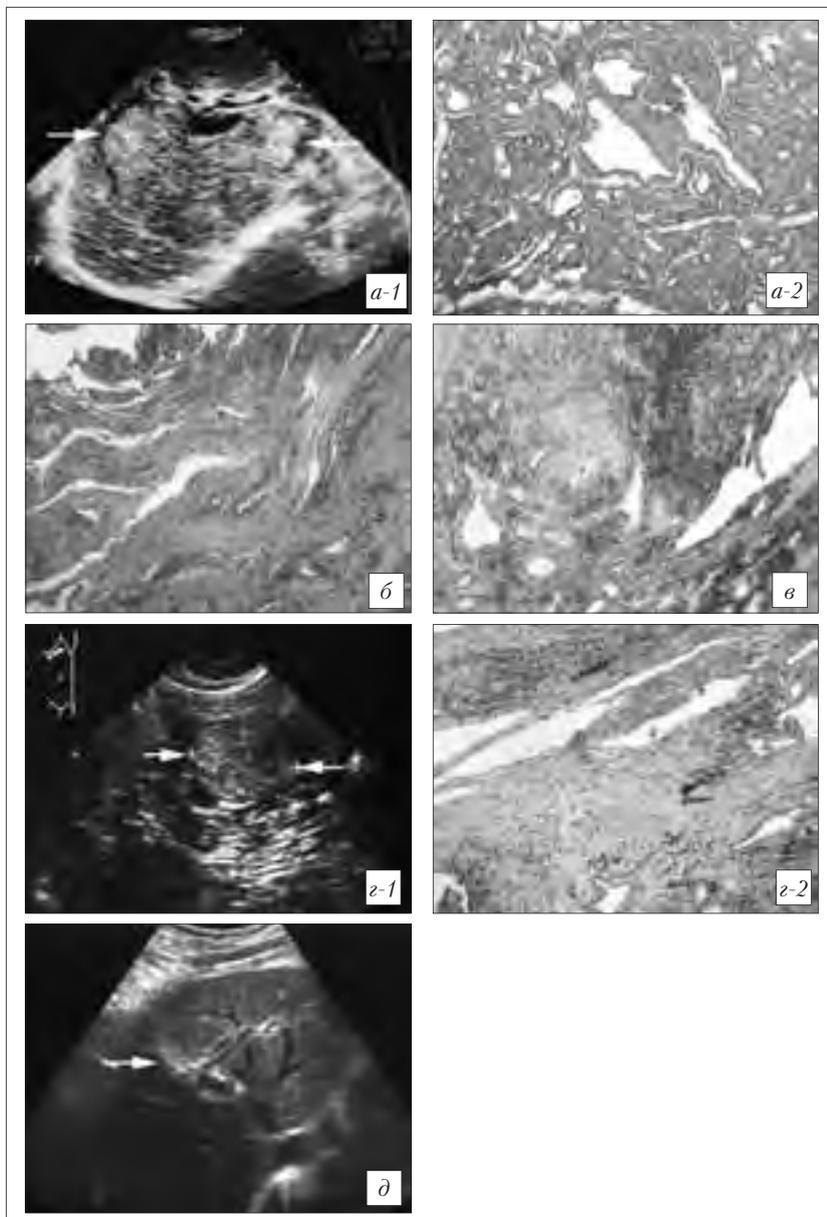


Рис. 2. Серия эхограмм и микроскопических исследований биоптатов печени (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$), полученных под контролем УЗИ в процессе лечения гемангиомы печени больной 3., 41 года, посредством склеротерапии 96% этиловым спиртом под УЗ-навигацией (см. клинический пример № 2):

a-1 — эхограмма печени. Крупная гемангиома (стрелки), 118 мм в диаметре, неправильной формы, неоднородной смешанной структуры с экзогенными и анэхогенными зонами; *a-2* — микроскопическое исследование биоптата печени: капиллярная гемангиома с участками кавернозного строения; *б* — то же (биопсия зоны воздействия непосредственно после первой процедуры): фибриноидное набухание стенок сосудов, вертикально направленные клетки эндотелия; *в* — то же через 2 нед от начала лечения: обильная, преимущественно мононуклеарная, инфильтрация в зоне воздействия; *г-1* — то же спустя 6 мес: уменьшение размеров очага до 55 мм, эхоструктура стала более однородной; *г-2* — то же по истечении 6 мес от начала терапии: разрастание соединительной ткани в зоне воздействия; *д* — эхограмма печени через 18 лет после лечения: остаточный очаг 33×15 мм, эхопозитивный с зонами кальциноза на фоне соединительнотканного рубца

лялся остаточный очаг 48×23 мм в VII сегменте печени, экзогенный, неправильной формы, с неровными контурами; отмечалась выраженная деформация диафрагмы (фиброзные изменения).

Клинический пример № 2.

Больная 3., 41 года, в течение многих лет наблюдалась по поводу крупной (118 мм) гемангиомы правой доли печени смешанного строения с деформацией трубчатых структур ворот печени, умеренным темпом роста (рис. 2*a-1*, 2*a-2*). На 10-м году наблюдения возникло осложнение в виде механической желтухи (высокий блок). Начато лечение — склеротерапия 96% этиловым спиртом под УЗ-навигацией, всего приведено 9 сеансов в течение 4 мес.

При морфологическом исследовании биоптата, взятого непосредственно после первой процедуры, видны фибриноидное набухание стенок сосудов, вертикально направленные клетки эндотелия (рис. 2*б*). Через 2 нед в зоне воздействия на микропрепарате (рис. 2*в*) заметна обильная, преимущественно мононуклеарная, инфильтрация. Спустя 6 мес при УЗИ (рис. 2*г-1*) отмечено уменьшение размеров очага (55 мм), эхоструктура стала более однородной. На микропрепарате (рис. 2*г-2*) в зоне воздействия видны разрастания соединительной ткани. Через 18 лет при УЗИ выявляется остаточный очаг (33×15 мм), эхопозитивный, с зонами кальциноза на фоне соединительнотканного рубца (рис. 2*д*).

Клинический пример № 3.

Больной И., 32 лет, наблюдавшийся по поводу: хронического панкреатита и алкогольного стеатогепатита умеренной степени активности, после очередного алкогольного эксцесса почувствовал сильнейшие боли в эпигастальной области. При УЗИ органов брюшной полости выявлена большая киста, локализованная в теле и распространяющаяся на головку и хвост ПЖ (рис. 3*a-1*). Наличие кисты подтверждено при СКТ (рис. 3*a-2*) и морфологическом исследовании биоптата (рис. 3*a-3*). Начато лече-

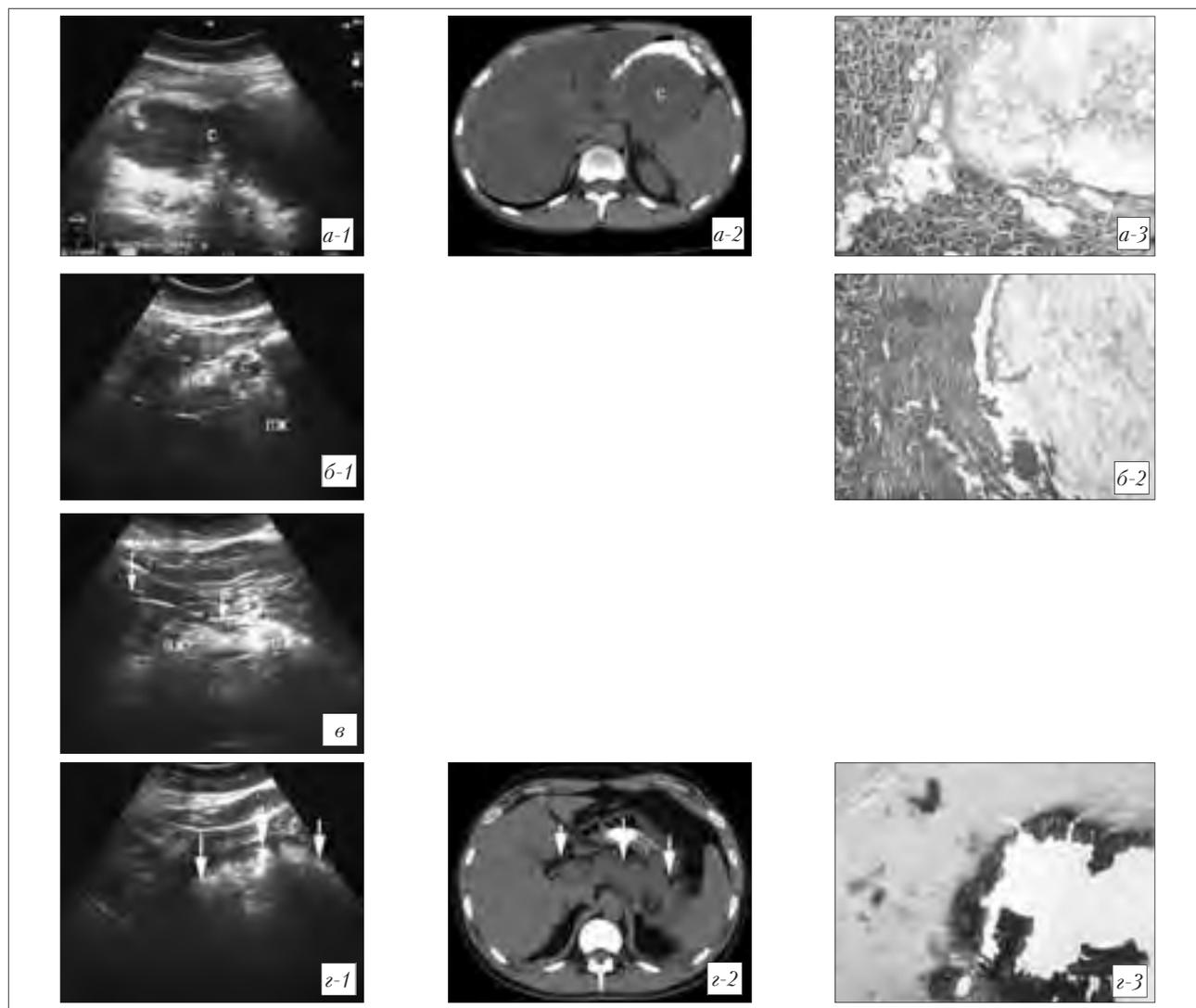


Рис. 3. Серия эхограмм, спиральных компьютерных томограмм и микроскопических исследований биоптатов ПЖ (полученных при биопсии под контролем УЗИ) больного И., 32 лет (см. клинический пример № 3). Псевдокиста ПЖ (с):

a-1 — эхограмма: большая псевдокиста, локализованная в теле и распространяющаяся на головку и хвост железы (с); *a-2* — компьютерная томограмма: большая псевдокиста ПЖ (с); *a-3* — микроскопическое исследование биоптата ПЖ (область псевдокисты). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б-1* — эхограмма через 2 нед от начала лечения: значительное уменьшение размеров псевдокисты, более четкая локализация (только в теле железы); *б-2* — микроскопическое исследование биоптата ПЖ спустя 2 нед от начала лечения: выраженная воспалительная инфильтрация по периферии псевдокисты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *в* — эхограмма через 4 нед от начала лечения: псевдокиста не визуализируется («спалась»); видна дренажная трубка (стрелка); *з-1* — эхограмма через год после лечения: неровный контур ПЖ, выраженный кальциноз; *з-2* — компьютерная томограмма спустя год после проведенной терапии: неровность контура железы с неоднородной денситометрической плотностью; *з-3* — микроскопическое исследование биоптата через год после лечения: петрификация зоны псевдокисты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

ние под УЗ-навигацией: малоинвазивное дренирование кисты, введение диоксидина, а также инстилляции антибиотиков с учетом чувствительности микрофлоры. Спустя 2 нед при УЗИ отмечены значительное уменьшение размеров кисты, более четкая локализация в области тела железы (рис. 3б-1). В этот период при морфологическом исследовании биоптата имела место выраженная воспалительная инфильтрация по периферии псевдокисты (рис. 3б-2). По истечении 4 нед при

УЗИ киста спалась; определяется дренажная трубка (рис. 3в). Через год состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Во время УЗИ замечен неровный контур в теле железы, кальциноз паренхимы (рис. 3з-1). При СКТ также отмечена неровность и неоднородная денситометрическая плотность контура в области тела железы (рис. 3з-2). При морфологическом исследовании биоптата — петрификация зоны псевдокисты (рис. 3з-3).

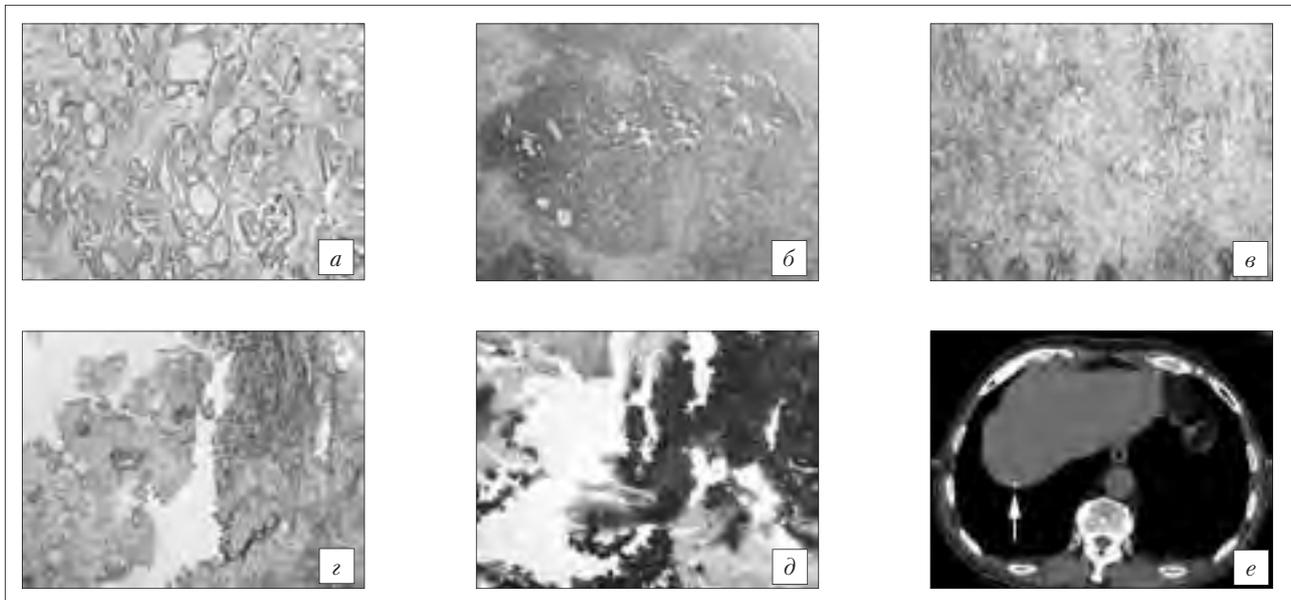


Рис. 4. Серия микроскопических исследований материала (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$), полученного сразу после процедуры ЭХЛ; СКТ печени больной М., 62 лет (см. клинический пример № 4). Метастаз аденокарциномы сигмовидной ободочной кишки в печени, малоинвазивное лечение: электрохимический лизис, динамическое наблюдение:

a — микроскопическое исследование биоптата метастаза; *б* — микроскопическое исследование биоптата, полученного сразу после процедуры ЭХЛ: патоморфоз IV степени в зоне воздействия; *в* — микроскопическое исследование биоптата, полученного через 2 нед после ЭХЛ: обильная мононуклеарная инфильтрация в зоне некроза; *г* — то же спустя 3 мес после ЭХЛ: разрастания соединительной ткани, островки грануляционной ткани с обильной лимфогистиоцитарной инфильтрацией; выявлены отдельные опухолевые железы среди полей фиброза. С учетом неполной деструкции опухолевой ткани в очаге проведена ПХТ; *д* — то же через год после ЭХЛ и проведенной ПХТ: петрификация зоны ЭХЛ метастаза аденокарциномы в печени; *е* — компьютерная томограмма спустя 3 года после ЭХЛ: подкапсульный кальцинат — зона остаточного очага (стрелка)

Приведенные клинические примеры показывают, что процесс последовательного изменения очаговых поражений после малоинвазивного вмешательства заключается в унификации патоморфологического строения разнообразных по природе очаговых поражений в локальную неоднородную структуру с различными по протяженности участками асептического некроза и воспаления. По периметру остаточного очага имеются зоны патоморфоза 3–2–1-й степеней, очаги хронического воспаления, фиброза, дистрофии и неизменных тканей. Последовательность изменений на этом этапе обусловлена закономерностью развития патоморфологического процесса: некроз — воспаление — организация и отграничение некроза — формирование соединительной ткани — полное или частичное отсутствие фрагментов структуры первичного очагового поражения. С учетом сходной внутренней структуры остаточных очагов наблюдается и сходность в их инструментальной семиотике и последовательности стадий развития.

Более детально морфологическую картину трансформации очага под воздействием малоинвазивного лечения можно представить на следующем клиническом примере.

Клинический пример № 4. Больная М., 62 лет, страдала аденокарциномой сигмовидной

ободочной кишки с метастатическим поражением печени (рис. 4*a*). В качестве предоперационной подготовки перед гемигепатикоектомией и левосторонней гемиколэктомией было решено провести *электрохимический лизис* (ЭХЛ) метастаза. В связи с успешностью вмешательства (рис. 4*б*) принято решение не проводить гемигепатикоектомию. Через 2 нед при морфологическом исследовании биоптата в зоне некроза после проведения ЭХЛ выявлена обильная мононуклеарная инфильтрация (рис. 4*в*). Спустя 3 мес после ЭХЛ в области бывшего метастаза отмечено разрастание соединительной ткани, найдены островки грануляционной ткани с обильной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Однако среди полей фиброза были обнаружены отдельные раковые железы (рис. 4*г*). С учетом неполной деструкции опухолевой ткани в очаге начата *полихимиотерапия* (ПХТ). Через год при морфологическом исследовании видна петрификация зоны лизиса метастаза аденокарциномы (рис. 4*д*). Спустя 3 года после ЭХЛ состояние пациентки удовлетворительное, жалоб не предъявляет, при СКТ виден подкапсульный кальцинат — зона остаточного очага (рис. 4*е*).

После проведения процедуры малоинвазивного лечения главным является ранняя диагностика

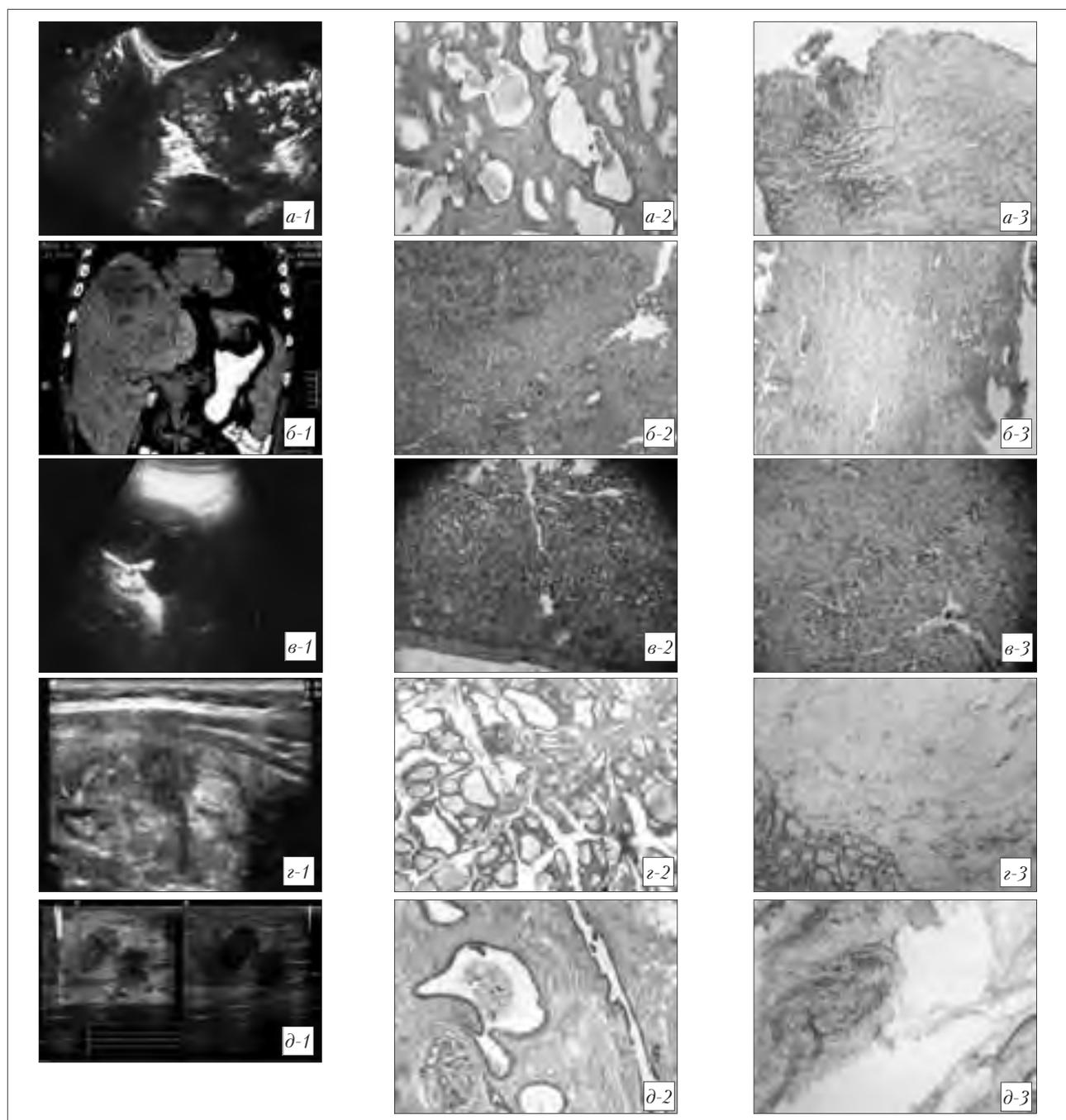


Рис. 5. Сходные изменения очагов различной природы в разных органах под воздействием разного рода малоинвазивного лечения (микроскопические исследования, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)
Нодозная гиперплазия предстательной железы: а-1 – эхограмма предстательной железы; а-2 – микроскопическое исследование биоптата предстательной железы; а-3 – то же через 3 мес после трансуретрального ЭХЛ: разрастание соединительной ткани
Метастаз в печени рака правого легкого: б-1 – компьютерная томограмма печени; б-2 – микроскопическое исследование биоптата метастаза в печени; б-3 – микроскопическое исследование биоптата зоны радиочастотной абляции (лечение комбинированное: пульмонэктомия + полихимиотерапия): фиброз в зоне метастаза через 6 мес после лечения
Нагноившаяся киста селезенки: в-1 – эхограмма селезенки; в-2 – микроскопическое исследование биоптата нагноившейся кисты селезенки; в-3 – микроскопическое исследование биоптата селезенки через год после серии пункций с введением в кисту 96% этилового спирта: склероз пульпы, делимфоидизация
Рецидивирующий правосторонний узловый зоб: г-1 – эхограмма щитовидной железы; г-2 – микроскопическое исследование биоптата узла железы; г-3 – микроскопическое исследование биоптата железы через год после проведения интерстициальной лазерной фотокоагуляции: фиброз в зоне коллоидного узла
Фиброзно-кистозная мастопатия: д-1 – эхограммы (в В-режиме и эластограмма); д-2 – микроскопическое исследование биоптата молочной железы; д-3 – то же через год после проведения интерстициальной лазерной фотокоагуляции: зона фиброза в области локального лечения

опухолевого роста очагов злокачественной природы (остаточных или рецидивирующих).

В клиническом примере № 4 при выявлении опухолевых клеток на фоне фиброзной ткани в зоне бывшего метастаза была проведена ПХТ, которая привела к желаемому результату. В 38 случаях (при фокусах более 50 мм) пришлось прибегнуть к повторным локальным малоинвазивным вмешательствам от 2 до 17 раз.

Заключение

После малоинвазивного лечения очагов различной природы в разных органах возникают сходные изменения. Все разнообразие малоинвазивных способов терапии в итоге приводит к ограниченному количеству результатов, которые считаются оптимальными (рис. 5). Структура тканей и патофизиологических процессов остаточных очагов в разных органах одинакова, чем и обусловлено сходство инструментальных данных (превращение зоны лечения в зону фиброза и/или конгломерат кальцинатов). В отдаленном периоде клинико-инструментального наблюдения степень выраженности кальциноза в проекции остаточного очага зависит от васкуляризации окружающих тканей, особенностей микроциркуляции в самом остаточном очаге.

Можно утверждать, что при использовании малоинвазивных методов диагностики и лечения во внутренних органах могут развиваться стереотипные изменения, суть которых включает реакцию тканей на повреждение — некроз, аптоз, воспаление, дисциркуляторные расстройства и процессы репарации. Описанные стереотипные изменения в остаточных очагах могут сочетаться с проявлениями основного заболевания в результате наличия оставшихся тканей и/или развития рецидива (опухолей, кист и т. д.). Пациенты с остаточными очагами нуждаются в дальнейшем наблюдении с учетом особенностей развития патологии.

Данные положения явились основой открытия (Диплом № 445 на открытие от 15.02.2013 г.).

Формула открытия: установлена неизвестная ранее закономерность развития остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия, заключающаяся в том, что возникающие после малоинвазивного воздействия различные по типу и локализации остаточные очаги поражения имеют сходные последовательные стадии развития, обусловленные общими особенностями (клиническими, патоморфологическими) остаточных очагов поражения.

Список литературы

1. *Борсуков А.В.* Диагностика очаговых поражений органов брюшной полости, забрюшинного пространства и методологические основы их терапии под ультразвуковым контролем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Смоленск, 2001. — 32 с.
1. *Borsukov A.V.* Diagnostics of focal lesions of abdominal organs, retroperitoneum and methodological bases of their treatment under ultrasound guidance. Author's abstract. PhD degree thesis. — Smolensk, 2001. — 32 p.
2. *Борсуков А.В.* Малоинвазивный электрохимический лизис в гепатологии, маммологии, урологии, эндокринологии. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2008. — 220 с.
2. *Borsukov A.V.* Noninvasive electrochemical lysis in hepatology, mammology, urology, endocrinology. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2008. — 220 p.
3. *Борсуков А.В., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю.* и др. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике / Под ред. *А. В. Барсукова, В.Н. Шолохова.* — Смоленск: Изд-во «Смоленская городская типография», 2009. — 245 с.
3. *Borsukov A.V., Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu.* et al. Noninvasive technologies under ultrasound navigation in modern clinical practice/ed. *A.V.Borsukov, V.N. Sholokhov.* — Smolensk: Publishing house «Smolensk city printing house», 2009. — 245 p.
4. *Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н.* и др. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы): Монография / Под ред. *А.В. Борсукова.* — Смоленск: Изд-во «Смоленская городская типография», 2011. — 276 с.
4. *Borsukov A.V., Kryukovsky S.B., Pokusayeva V.N.* et al. Elastography in clinical hepatology (selected issues): Monograph /ed.: *A.V.Borsukov.* — Smolensk: Publishing house «Smolensk city printing house», 2011. — 276 p.
5. *Борсуков А.В., Лемешко З.А., Мамошин А.В., Морозова Т.Г.* Закономерность развития остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия: Монография. — Орел: Изд-во «Типография «Труд», 2013. — 71 с. + приложения.
5. *Borsukov A.V., Lemeshko Z.A., Mamoshin A.V., Morozova T.G.* Principles of development of residual foci in parenchymatous organs of patients after noninvasive procedures: Monograph. — Orel: Publishing house «Printing house "Trud"», 2013. — 71 p. + supplements.
6. *Борсуков А.В., Лемешко З.А., Сергеев И.Е.* Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем в клинике внутренних болезней. — Смоленск, 2005. — 193 с.
6. *Borsukov A.V., Lemeshko Z.A., Sergeev I.E.* Noninvasive interventions under ultrasound guidance in internal diseases clinic. — Smolensk, 2005. — 193 p.
7. *Борсуков А.В., Мамошин А.В.* Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем при заболеваниях желчного пузыря и поджелудочной железы. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007. — 118 с.
7. *Borsukov A.V., Mamoshin A.V.* Noninvasive interventions under ultrasound guidance at gallbladder and pancreatic diseases. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007. — 118 p.

Ультразвуковая диагностика травматического панкреатита при сочетанной травме

О. А. Алексеечкина, Э. Я. Дубров, Д. А. Косолапов, В. М. Абучина
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Ultrasound diagnostics of traumatic pancreatitis at combined trauma

O. A. Alekseyechkina, E. Ya. Dubrov, D. A. Kosolapov, V. M. Abuchina

Federal state-funded healthcare institution «Sklifosovsky First Aid Research Institute»
Moscow public health department

Цель исследования. Оценить состояние поджелудочной железы у больных с сочетанной травмой, выявить признаки травматического панкреатита.

Материал и методы. Проведен анализ данных ультразвуковых исследований у 680 пациентов с сочетанной травмой. У 57 больных (42 мужчины и 15 женщин, возраст от 20 до 56 лет) при УЗИ выявлены признаки травматического панкреатита различной степени выраженности. Обследованные разделены на две группы: первая группа — 32 пациента, у которых имелаась сочетанная травма, в том числе закрытая травма живота, вторая группа — 25 человек, у которых в поздние сроки с момента получения травмы отмечены признаки острого панкреатита на фоне развивающейся полиорганной недостаточности. Исследования проведены на ультразвуковых диагностических приборах среднего класса конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц.

Результаты. У больных с сочетанной травмой и закрытой травмой живота признаки острого панкреатита выявлялись, как правило, на 1–7-е сутки с момента травмы. При УЗ-исследовании в динамике у этих больных прослежены все формы острого панкреатита, включая гнойные осложнения, потребовавшие миниинвазивного вмешательства под контролем УЗИ — пункции и дренирования. У пациентов второй группы признаки острого панкреатита выявлены на 2–3-й неделе на фоне развивающейся полиорганной недостаточности.

Выводы. Травматический панкреатит у больных с сочетанной травмой возникает как вслед-

Aim of investigation. To estimate state of the pancreas in patients with combined trauma, to detect signs of traumatic pancreatitis.

Material and methods. Analysis of ultrasound data in 680 patients with combined trauma was carried out. In 57 patients (42 men and 15 women, age 20 to 56 years) signs of traumatic pancreatitis of various severity were revealed at US examination. Patients were divided into two groups: the first group — 32 patients had combined trauma, including closed injury of the abdomen, the second group — 25 patients who in late terms after trauma revealed signs of acute pancreatitis on a background of developing multiorgan failure. Investigations was carried out at middle class ultrasound devices with 3,5 mHz convex probe.

Results. In patients with combined trauma and closed injury of the abdomen signs of acute pancreatitis emerged, as a rule, on the 1–7 day after the moment of trauma. All forms of acute pancreatitis, including suppurative complications requiring miniinvasive intervention with US guidance: punctures and drainages in these patients were followed up at dynamic US-study. In patients of the second group signs of acute pancreatitis were revealed at 2–3 week on a background of progressing multiorgan failure.

Conclusions. Traumatic pancreatitis in patients with combined trauma develops both due to direct damage of the pancreas, and as a result of developing multiorgan failure. Dynamic US-study allows to reveal in due time signs of acute pancreatitis as well as complications. Pancreatic changes may be considered

Алексеечкина Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. Контактная информация: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

Alekseyechkina Olga A — MD, head of ultrasound diagnostics department, Sklifosovsky First Aid Research Institute. Contact information: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Moscow, B. Sukharevskaya square, 3

стве непосредственного повреждения поджелудочной железы, так и в результате развивающейся полиорганной недостаточности. Проведение УЗИ в динамике позволяет своевременно выявить признаки острого панкреатита и возникшие осложнения. Изменения поджелудочной железы можно рассматривать как развивающуюся дисфункцию органа вследствие полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, сочетанная травма, травматический панкреатит, полиорганная недостаточность.

Травматический панкреатит в результате закрытой травмы живота встречается в 5–8% случаев, являясь следствием как прямой травмы *поджелудочной железы* (ПЖ) [1, 2], так и полиорганной недостаточности.

При сочетанной травме трудно обнаружить или исключить незначительное повреждение ПЖ, несопоставимое по тяжести с травмой других органов и систем. Поэтому некоторые авторы трактуют острые панкреатиты, развивающиеся в посттравматическом периоде у этих больных, как осложнение политравмы [1].

Развитию острого панкреатита у больных с сочетанной травмой в определенной степени способствуют и гемодинамические расстройства. По данным ряда исследований [5, 6, 7], расстройств гемодинамики при шоке носят системный характер и обусловлены острой кровопотерей и централизацией кровообращения, что вызывает значительное (в 2–7 раз) уменьшение перфузии и ишемии органов брюшной полости. Нарушение микроциркуляции в органах и тканях вследствие кровопотери, травматического шока, полиорганной недостаточности приводит в отдаленном периоде к дисфункции органа и развитию панкреатита [3, 4].

Цель исследования — оценить состояние поджелудочной железы у больных с сочетанной травмой, выявить признаки травматического панкреатита.

Материал и методы исследования

Проведен анализ данных ультразвуковых исследований у 680 больных с сочетанной травмой. Тяжесть повреждений оценивали по сокращенной шкале AIS (Abbreviated Injury Scale) с учетом рекомендаций Американской ассоциации хирургов по травме (The American Association for the Surgery of Trauma, 2002). Исходя из AIS рассчитывали индекс тяжести повреждений — ISS (Injury Severity Score; S. Baker и соавт. 1974). Тяжесть состояния пациентов определялась числом поврежденных областей тела, объемом анатомических разрушений и степенью вызванных ими функциональных расстройств. Клинически полиорганная недостаточность при сочетанной травме

as developing dysfunction of the organ at multiorgan failure.

Key words: ultrasound diagnostics, combined trauma, traumatic pancreatitis, multiple organ failure.

зарегистрирована у большинства пострадавших с развившимся острым панкреатитом (78%).

Из 57 больных (42 мужчины и 15 женщин, возраст от 20 до 56 лет) с выявленными при УЗИ признаками травматического панкреатита различной степени выраженности у 26 ISS составил 20–30 баллов, у 23 — 30–40 баллов, у 8 — 40–50 баллов.

Исследования органов брюшной полости выполняли на ультразвуковых приборах среднего класса мультисекторным конвексным датчиком по стандартной методике: определяли наличие свободной жидкости, оценивали состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек, петель кишечника, исследовали забрюшинное пространство. Осуществляли верификацию ультразвуковых данных с интраоперационными и секционными данными, результатами *компьютерной томографии* (КТ) и *магнитно-резонансной томографии* (МРТ).

У 11 больных проведена операция по поводу *закрытой черепно-мозговой травмы* (ЗЧМТ) и травмы конечностей и таза, у 5 выполнена КТ органов брюшной полости, у 5 пациентов при диагностической видеолапароскопии подтвержден панкреонекроз.

Больные были разделены на две группы. В *первую группу* вошли 32 пациента с сочетанной травмой, имевшие повреждения органов брюшной полости: у 25 зарегистрировано сочетание закрытой травмы грудной клетки и брюшной полости, у 7 имелась ЗЧМТ и травма конечностей и таза. У всех больных на 2–3-и сутки с момента травмы выявлены признаки острого панкреатита различной степени выраженности.

Вторая группа включала 25 больных с тяжелой сочетанной травмой, не имевших повреждений органов брюшной полости: у 19 имелось сочетание ЗЧМТ с закрытой травмой груди, конечностей, у 6 — травма груди, костей таза, конечностей. У всех пациентов обнаружены признаки острого панкреатита на фоне гемодинамических нарушений и развившейся полиорганной недостаточности в поздние сроки после травмы. При УЗИ в динамике на 2–3-й неделе выявлены отек железы и мелкие очаги некроза по ее периферии без распространения зон деструкции за пределы органа.

Результаты исследования

У 15 больных первой группы с тяжелой сочетанной травмой на 1–3-и сутки с момента травмы развился панкреонекроз, у 8 из них на 5-й день при УЗИ были зафиксированы мелкие очаги некроза на поверхности железы с распространением деструктивного процесса на забрюшинную клетчатку. У 7 человек на 1–3-и сутки после травмы поджелудочная железа незначительно увеличена, контуры нечеткие, структура диффузно неоднородная средней или пониженной эхогенности, дольчатый рисунок смазан. На поверхности железы у 2 пациентов обнаружен очаг некроза 0,5–0,7 см на переходе головки в тело повышенной эхогенности, в 4 случаях выявлены мелкие очаги некроза 2–7 мм повышенной эхогенности. Подкапсульно имелась узкая анэхогенная зона шириной 2–3 мм (рис. 1).

На 3–5-й день у 2 больных в салниковой сумке сформировалось объемное жидкост-

ное образование без дополнительных структур — оментобурсит (рис. 2), который был дренирован под контролем УЗИ.

У 13 больных на 6–7-е сутки при УЗИ выявлен панкреатогенный инфильтрат (у 8 в области салниковой сумки, из них у 3 с жидкостной фракцией и секвестрами) — рис. 3. В 3 случаях инфильтрат локализовался в области хвоста железы. В структуре инфильтрата на 10-й день появилась жидкостная фракция неоднородного характера (рис. 4). Проведена пункция под контролем УЗИ, получен жидкий гнойевидный детрит. У 2 пациентов к 7–10-м суткам забрюшинно сформировался инфильтрат (рис. 5). На 14-е сутки в структуре инфильтрата появились жидкостная зона и взвесь мелких плотных частиц, перемещающихся при компрессии, что соответствует абсцедированию (рис. 6). Проведены пункция и дренирование с удалением гноя.

У 11 больных с сочетанной травмой, имевших травму селезенки, выполнена спленэктомия.



Рис. 1. Эхограмма поджелудочной железы с мелким очагом некроза в головке железы, подкапсульным отеком в области тела, инфильтрацией тканей малого сальника
1 — зона подкапсульного отека, 2 — мелкие очаги жирового некроза на поверхности железы, 3 — инфильтрация тканей малого сальника



Рис. 2. Оментобурсит (А)



Рис. 3. Панкреатогенный инфильтрат в салниковой сумке в стадии секвестрации
1 — жидкостное скопление, 2 — секвестр



Рис. 4. Панкреатогенный инфильтрат в области хвоста поджелудочной железы
1 — жидкостная фракция, 2 — пузырьки газа, 3 — хвост поджелудочной железы



Рис. 5. Забрюшинный инфильтрат (А) в стадии секвестрации



Рис. 6. Панкреатогенный абсцесс в забрюшинном пространстве: взвесь мелких гиперэхогенных включений в жидкостном содержимом



Рис. 7. Воспалительный панкреатогенный инфильтрат с вовлечением хвоста поджелудочной железы
1 — жидкостная фракция, 2 — секвестр, 3 — хвост поджелудочной железы



Рис. 8. Эхограмма воспалительного инфильтрата в левом поддиафрагмальном пространстве с вовлечением хвоста поджелудочной железы, наличие секвестров и жидкостного скопления с признаками инфицирования
1 — жидкостное скопление с признаками инфицирования, 2 — секвестр, 3 — хвост поджелудочной железы

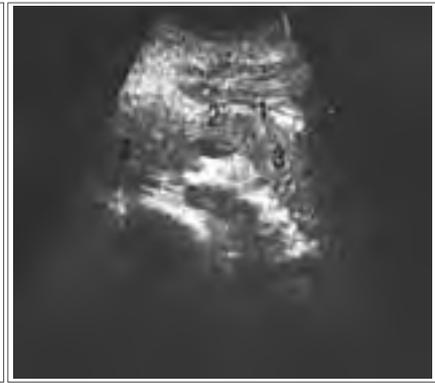


Рис. 9. Отечный панкреатит
1 — неравномерное утолщение капсулы железы, 2 — подкапсульный отек, 3 — поджелудочная железа

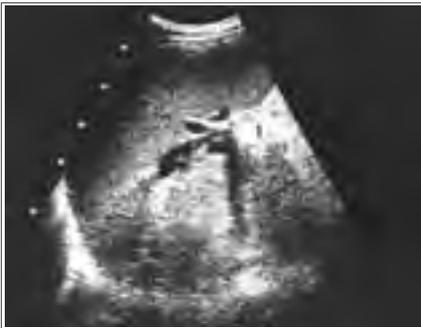


Рис. 10. Эхограмма хвостового панкреатита с очагами некроза
1 — очаг некроза повышенной эхогенности, 2 — хвост поджелудочной железы

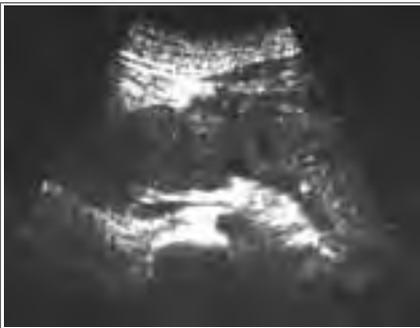


Рис. 11. Эхограмма поджелудочной железы с подкапсульным отеком и жидкостью в сальниковой сумке
1 — свободная жидкость в сальниковой сумке, 2 — подкапсульный отек, 3 — тело поджелудочной железы

В послеоперационном периоде выявлены признаки воспалительного инфильтрата в левом поддиафрагмальном пространстве: у 7 человек на 2-е сутки при УЗИ в воспалительном инфильтрате удалось дифференцировать хвост поджелудочной железы (рис. 7), у 4 в инфильтрате определялись жидкостная фракция и плотные секвестры (рис. 8). При исследовании на 14-е сутки у этих пациентов в содержимом имелись мелкие гиперэхогенные включения с эффектом реверберации — пузырьки газа (см. рис. 8). В 4 случаях в левом поддиафрагмальном пространстве обнаружено отграниченное жидкостное скопление с нитями фибрина, проведено дренирование содержимого под контролем УЗИ. У этих больных кроме изменений в хвосте железы выявлены изменения в паранефрии слева — клетчатка была повышенной эхогенности с узкими гипозоногенными зонами, что соответ-

ствует как панкреатогенному, так и геморрагическому пропитыванию клетчатки.

В первой группе погибли 4 пациента, диагноз травматического панкреатита подтвержден на секции.

Во второй группе у всех 25 больных признаки острого панкреатита при УЗИ обнаружены на 2–3-й неделе с момента травмы. В процессе динамического наблюдения удалось проследить начальные морфологические изменения ПЖ, соответствующие острому панкреатиту. Изменения в железе были умеренными, с небольшим увеличением ее размеров, снижением эхогенности

структуры, признаками подкапсульного и интерстициального отека, неравномерным утолщением капсулы (рис. 9).

У 14 больных отмечено неравномерное утолщение капсулы, в 3 случаях с участками повышенной эхогенности 5–7 мм, в 2 их них изменения были только в головке железы, что соответствовало мелкоочаговому панкреонекрозу. У 4 пациентов имелись признаки хвостового панкреатита с очагами некроза размерами 4–8 мм (рис. 10).

На 2–3-й неделе с момента травмы у 7 больных выявлены признаки отека головки и тела ПЖ при незначительном ее увеличении, со структурой пониженной эхогенности, смазанным дольчатым рисунком. В сальниковой сумке было минимальное количество свободной жидкости. Контуры железы нечеткие вследствие подкапсульного и интерстициального отека (рис. 11).

Лабораторные показатели были характерны для полиорганной недостаточности. У 8 больных наблюдалось увеличение в крови содержания амилазы до 1150 ед/л (норма до 90 ед/л), у 13 — глюкозы до 8–12 ммоль/л (норма 3,8–6,1). Повышение уровня билирубина до 35–68 мкмоль/л (норма 5,0–21,0), активности трасамиаз (аланинаминотрансферазы до 740, аспаратаминотрансферазы до 250 ед/л, креатинина до 150–225 мкмоль/л) отмечено у 8 пациентов.

У больных второй группы на 14-й день при УЗИ выявлено увеличение размеров печени, селезенки, почек. Клинически полиорганная недостаточность подтверждена у 19 человек и у 6 — на секции.

Обсуждение результатов исследования

Травматический панкреатит может развиваться как у больных с сочетанной травмой и повреждением органов брюшной полости, так и в случаях сочетанной травмы с развитием полиорганной недостаточности без повреждения внутренних органов брюшной полости. У пациентов с сочетанной травмой он был выявлен на 3–5-е сутки, в динамике удалось проследить все стадии развития острого панкреатита.

Среди лиц с сочетанной травмой и явлениями полиорганной недостаточности при УЗИ при-

знаки острого панкреатита обнаружены в более поздние сроки — на 2–3-й неделе после травмы. Выявленные у этих больных изменения внутренних органов сопоставимы с их дисфункцией при полиорганной недостаточности [6]. Изменения в поджелудочной железе соответствовали в основном отечному и мелкоочаговому панкреонекрозу. Развитие острого панкреатита значительно утяжеляло общее состояние пациентов данной группы.

Развитие острого панкреатита у больных с сочетанной травмой характеризует степень полиорганной недостаточности и требует проведения соответствующей направленной терапии.

Выводы

Травматический панкреатит у больных с сочетанной травмой возникает как результат непосредственной травмы поджелудочной железы, так и развивающейся полиорганной недостаточности.

Проведение УЗИ в динамике у больных с сочетанной травмой позволяет своевременно выявить признаки острого панкреатита и его осложнений.

Выявленные изменения поджелудочной железы можно рассматривать как развивающуюся дисфункцию органа вследствие полиорганной недостаточности.

Ультразвуковое исследование должно быть обязательным у пациентов с сочетанной травмой, осложнившейся полиорганной недостаточностью.

Список литературы

1. *Vashetko P.V., Tolstoy A.V., Kurygin A.A.* и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. — СПб: Питер, 2004. — 320 с.
1. *Vashetko R.V., Tolstoy A.V., Kurygin A.A., et al.* Acute pancreatitis and traumas of the pancreas. — SPb: Peter, 2004. — 320 p.
2. *Гайдук С.В.* Клинико-патофизиологическое обоснование ранней диагностики синдрома полиорганной недостаточности и висцеральных осложнений у пострадавших с политравмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2009. — 48 с.
2. *Gayduk S.V.* Clinical and pathophysiological proof of early diagnostics of multiorgan failure syndrome and visceral complications at polytrauma patients Author's abstract. PhD degree thesis. Sciences, 2009. — 48 p.
3. *Григоренко А.П., Анацкий А.Н., Будник И.В.* Интенсивная терапия полиорганной недостаточности у больных хирургического профиля // Мой врачебный журн. — 2002. — № 18.
3. *Grigorenko A.P., Anatsky A.N., Budnik I.V.* Intensive therapy of multiorgan failure in surgical patients // Мой vrbchebny zhurn. — 2002. — № 18.
4. *Лейдерман И.Н.* Синдром полиорганной недостаточности (ПОН): метаболические основы // Вестн. интенсивной терапии. — 1999. — № 2.
4. *Leyderman I.N.* Syndrome of multiorgan failure (MOF): metabolic bases // Vestn. intensivnoy terapii. — 1999. — № 2.
5. Особенности клинического течения, диагностики и лечения травматического панкреатита: Метод. рекомендации № 18 / Сост. *Ермолов А.С., Иванов П.А., Щербюк А.Н.* и др. — М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 1999. — 18 с.
5. Features of clinical course, diagnostics and treatment of traumatic pancreatitis: guidelines for physicians. № 18 / Comp. *Yermolov A.S., Ivanov P.A., Scherbyuk A.N.* et al. — M.: Sklifosovsky First Aid Research Institute, 1999. — 18 p.
6. *Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В.* Сепсис и полиорганная недостаточность. — Кривой Рог: Минерал, 2005. — 466 с.
6. *Sayenko V.F., Desyaterik V.I., Pertseva T.A., Shapovalyuk V.V.* Sepsis and multiple organ failure. — Kriyoy Rog: Mineral, 2005. — 466 p.
7. *Филин В.И., Костюченко А.А.* Неотложная панкреатология. — СПб: Деан, 2000. — 480 с.
7. *Filin V.I., Kostyuchenko A.A.* Urgent pancreatology. — SPb: Dehan, 2000. — 480 p.

Количественная ультразвуковая оценка фиброза печени у детей с муковисцидозом

Г. М. Дворяковская, О. И. Симонова, С. А. Ивлева, И. В. Дворяковский,
А. Н. Сурков, М. О. Горбунова, И. Е. Смирнов

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей»
Российской академии медицинских наук*

Quantitative ultrasound rating of liver fibrosis in children with cystic fibrosis

G.M. Dvoryakovskaya, O.I. Simonov, S.A. Ivleva, I.V. Dvoryakovskiy,
A.N. Surkov, M.O. Gorbunova, I.E. Smirnov

Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science

Цель исследования. Определить возможности неинвазивных ультразвуковых методик *фиброэластометрии* (ФЭМ) и *Acoustic Structure Quantification* (ASQ) при оценке паренхимы печени и стадии фиброза у детей с муковисцидозом (МВ).

Материал и методы. Обследовано 89 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с легочно-кишечной формой муковисцидоза. Течение МВ у 64 больных расценивалось как среднетяжелое, у 25 — как тяжелое. Диагноз был установлен на основании клинико-лабораторного обследования с анализом данных анамнеза, ДНК-диагностики с определением генотипа и положительного потового теста.

Результаты. Оценка паренхимы печени с помощью традиционного ультразвукового исследования с определением кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола позволяет определить степень выраженности фиброза в печеночной ткани и выявить начальные признаки портальной

Aim of investigation. To determine potential of non-invasive ultrasound techniques of *fibroelastometry* (FEM) and *Acoustic Structure Quantification* (ASQ) at liver parenchyma assessment and fibrosis stage grading in children with *cystic fibrosis* (CF).

Material and methods. Overall 89 children in the age of 2 months to 18 years with pulmonary and intestinal form of cystic fibrosis were investigated. The course of CF in 64 patients was considered as moderate, in 25 — as severe. The diagnosis was established according to clinical and laboratoric investigation with analysis of past history data, DNA-diagnostics with assessment of genotype and positive sweat test.

Results. Evaluation of liver parenchyma with the help of traditional ultrasound investigation with assessment of blood flow in portal vessels and celiac trunk allows to determine degree of hepatic fibrosis severity and to reveal initial signs of portal hypertension. Application of ultrasound techniques of ASQ and FEM

Дворяковская Галина Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Контактная информация: dvoryakovskaya@nczd.ru; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Dvoryakovskaya Galina M — MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics of scientific research institute of pediatrics Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science. Contact information: dvoryakovskaya@nczd.ru; 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld 1

Симонова Ольга Игоревна — доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Контактная информация: oisimonova@mail.ru; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Simonova Olga I — MD, PhD, head of department of pulmonology and allergology, scientific research institute of pediatrics Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science. Contact information: oisimonova@mail.ru; 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld 1

Ивлева Светлана Анатольевна — младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Контактная информация: IvlevaSv@gmail.com; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Ivleva Svetlana A — junior research associate, department of ultrasound diagnostics, scientific research institute of pediatrics Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science. Contact information: IvlevaSv@gmail.com; 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld 1

гипертензии. Использование ультразвуковых методик ASQ и ФЭМ объективизирует результат исследования, поскольку наряду с качественным анализом эхограмм стала возможной и количественная оценка паренхимы печени и стадии фиброза.

Выводы. ASQ у больных с МВ может быть применена для раннего выявления фиброза, динамического наблюдения за развитием процесса и оценки эффективности проводимой гепатопротективной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз у детей, фиброз, ультразвуковое исследование печени, диагностическая значимость.

objectifies study results as alongside with the qualitative analysis of ultrasound echograms quantitative grading of liver parenchyma and fibrosis stage became possible.

Conclusions. ASQ in CF patients can be applied for early detection of fibrosis, follow-up of process development and rating of hepatoprotective treatment efficacy.

Key words: cystic fibrosis in children, fibrosis, ultrasound investigation of the liver, diagnostic significance.

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора МВ и характеризующееся поражением всех желез внешней секреции, тяжелыми нарушениями функций, прежде всего органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

Диагноз МВ базируется на положительных результатах неонатального скрининга, данных генетического исследования, положительного потового теста, наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома и случаев МВ у сибсов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и рано приводит к стойкой инвалидизации, снижению продолжительности жизни больных.

МВ — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганный манифестацией. Его распространенность в нашей стране составляет более 1 на 10 000 новорожденных. Вопрос о своевременной диагностике МВ, раннем начале терапии и активной реабилитации больных является актуальным не только с медицинской, но и социальной точки зрения [4, 5, 15]. Несмотря на манифестный характер этого заболевания, оно отличается многообразием клинической картины, что представляет значительные трудности в диагностике, требует дифференциации со многими патологическими состояниями и создает условия для диагностических ошибок. Немаловажная роль в патогенезе МВ отводится поражением системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени. В наших предыдущих исследованиях проводилась качественная оценка структуры печени и стадий фиброза в режиме серой шкалы [4, 5]. Полученные при этом ультразвуковые признаки во многом носили субъективный характер.

Известно, что в оценке паренхимы печени «золотым стандартом» диагностики является морфологическое исследование. Однако биопсия печени — это инвазивный метод, требующий анестезиологического пособия, не исключая осложнения и, следовательно, не может быть

включен в широкий алгоритм обследования больных с МВ. В связи с этим идет постоянный поиск альтернативных неинвазивных методик, одной из которых является *фиброэластометрия* (ФЭМ). В настоящее время в ультразвуковые аппараты экспертного класса «Toshiba Aplio XG» введена новая инновационная функция — *Acoustic Structure Quantification* (ASQ), которая позволяет количественно оценить структуру и выраженность фиброза в любом интересующем участке паренхимы.

Цель исследования: определить возможности неинвазивных ультразвуковых методик ФЭМ и ASQ при оценке паренхимы печени и стадии фиброза у детей с муковисцидозом.

Материал и методы исследования

Обследовано 89 детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с легочно-кишечной формой МВ, госпитализированных в отделение пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. Течение заболевания у 64 детей расценивалось как среднетяжелое, у 25 — как тяжелое. Диагноз устанавливался на основании полного клинико-лабораторного обследования с анализом анамнестических данных, по результатам ДНК-диагностики с определением генотипа и подтверждался положительным потовым тестом, который проводился неоднократно классическим методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону—Куку титрованием хлором, а также на аппаратах Нанодакт и Макродакт (все результаты были положительными). У всех обследованных концентрация хлоридов в потовой жидкости составляла в среднем $81,5 \pm 1,4$ ммоль/л (верхняя граница нормы 60 ммоль/л) и в достаточной навеске пота более 150 мг.

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости в режиме серой шкалы и доплерографическое исследование кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола с помощью ультразвукового аппарата «Toshiba Aplio XG V4» (конвексный датчик с частотами 6,0–8,0 МГц и линейный датчик

с частотами 10,0–14,0 МГц) по общепринятым методикам.

Использование ультразвукового аппарата «Toshiba Aplio XG V4» позволило ввести в протокол обследования методику ASQ, которая включала три варианта оценки структуры печени и степени выраженности фиброза: построение гистограммы, цветовое кодирование и сравнительный анализ с определением *индекса плотности* (ИП) [2, 3, 14].

ФЭМ выполняли на аппарате «FibroScan» (Echosens, Франция) по стандартной методике в проекции правой доли печени по передней или срединной подмышечной линии в восьмом–одиннадцатом межреберьях. Эластичность выражалась в кПа, что количественно указывало на степень выраженности фиброза в данной области паренхимы печени.

Поскольку биопсия обследуемым специально не проводилась (кроме 2 больных), то для оценки стадии фиброза были использованы УЗ-критерии, полученные при анализе морфологических и ультразвуковых данных с использованием методик ASQ и ФЭМ в группе сравнения, в которую вошли 127 детей с хроническим гепатитом различной этиологии (хронический гепатит В, хронический гепатит С, аутоиммунный гепатит) [14]. Морфологическая оценка стадии фиброза была проведена по шкале METAVIR: отсутствие фиброза (F0), фиброз без образования септ (F1), фиброз с единичными септами (F2), фиброз с множественными септами без цирроза (F3), фиброз с множественными септами с циррозом (F4) [9]. Контрольную группу составили 50 условно здоровых детей. На проведение исследований было получено разрешение локального этического комитета НЦЗД РАМН.

Полученные данные обработаны с использованием пакета Statistica 6,0 и представлены в виде

медианы, 25–75-го перцентилей, минимального – максимального значений. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. В таблице мы объединили ультразвуковые показатели минимальной и умеренной стадий фиброза, поскольку достоверной разницы между ними не выявлено.

Перед проведением указанных исследований и терапевтических мероприятий у родителей всех наблюдавшихся детей было получено добровольное информированное согласие и гарантировано лечение с доказанной эффективностью.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным традиционного ультразвукового исследования у всех обследованных детей с МВ определялась гепатомегалия различной степени выраженности. Отмечалось разнообразие неоднородности паренхимы печени: от мелко- до крупноочаговой и «тяжистости» печеночного рисунка. Отличительной чертой во всех случаях являлось вовлечение в процесс гепатобилиарной системы. О наличии признаков внутривисцерального холестаза свидетельствовали как ультразвуковые, так и лабораторные данные. На эхограммах обнаруживались утолщенные стенки внутривисцеральных желчных протоков вплоть до их деформации при заполнении «сгущенной» желчью, в сыворотке крови отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы в пределах от 350–700 ЕД/л и γ -глутамилтранспептидазы от 47 до 250 ЕД/л.

Стадию фиброза определяли по наличию гиперэхогенных тяжей по ходу ветвей воротной вены: равномерно утолщенных – при минимально и умеренно выраженном фиброзе и неравномерно утолщенных – при выраженном фиброзе. Билиарный цирроз характеризовался цирротическими узлами на фоне «тяжистости» печеноч-

Оценка стадий фиброза у детей с муковисцидозом по данным методик ASQ и ФЭМ

Показатель	Здоровые дети		Отсутствие фиброза (F0)		Минимальный и умеренный фиброз (F1–F2)		Выраженный фиброз (F3)		Цирроз печени (F4)	
	ASQ (n=50)	ФЭМ (n=50)	ASQ (n=10)	ФЭМ (n=24)	ASQ (n=38)	ФЭМ (n=24)	ASQ (n=30)	ФЭМ (n=30)	ASQ (n=11)	ФЭМ (n=11)
Индекс плотности (по данным ASQ)	0,98 0,92–1,08 0,70–1,19	–	1,23 1,21–1,25 1,21–1,28	–	1,56 1,43–1,67 1,29–1,79	–	2,04 1,95–2,20 1,84–2,70	–	3,69 3,50–4,00 3,30–4,04	–
Фиброэластометрия: эластичность, кПа	–	2,40 1,70–2,80 1,50–3,00	–	4,30 3,40–5,20 3,00–5,60	–	5,50 3,95–6,10 3,00–6,50	–	10,70 7,80–11,10 6,60–12,50	–	25,50 15,45–36,00 12,60–40,0

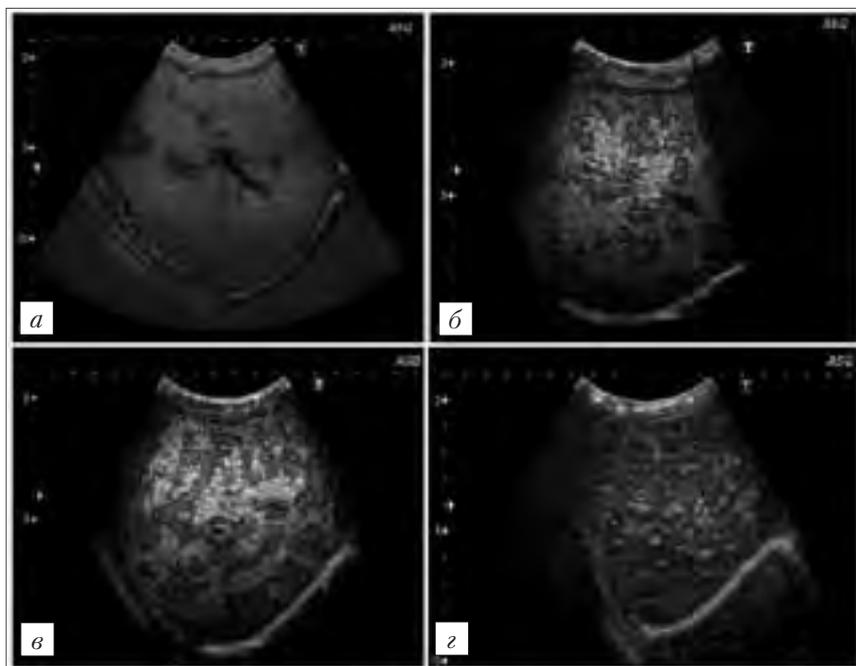


Рис. 1. Эхограммы печени в режиме Acoustic Structure Quantification (цветовое кодирование) у детей с муковисцидозом.

a — отсутствие фиброза; *б* — минимальный и умеренно выраженный фиброз; *в* — выраженный фиброз; *г* — цирроз печени

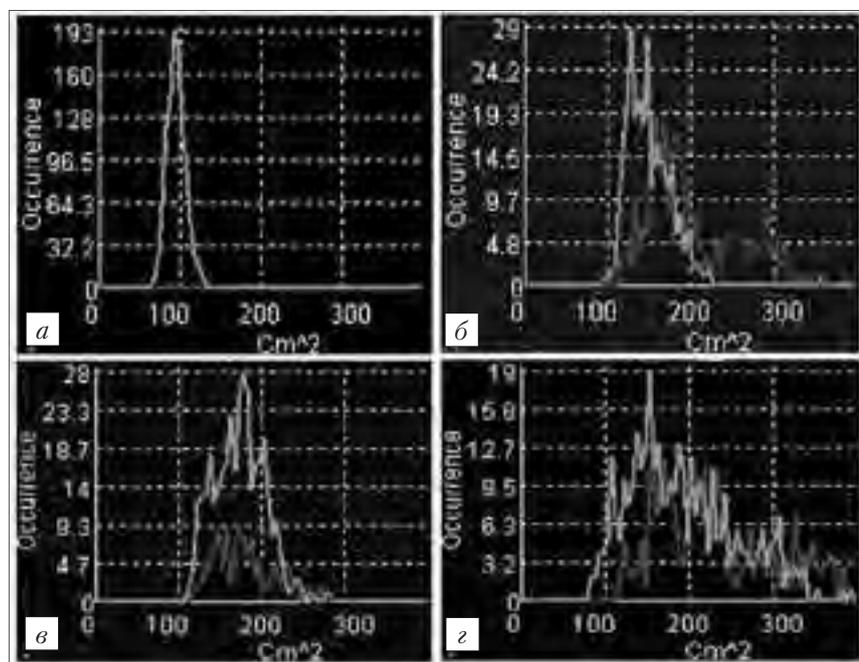


Рис. 2. Эхограмма печени в режиме Acoustic Structure Quantification (гистограмма) у детей с муковисцидозом.

a — отсутствие фиброза; *б* — минимальный и умеренно выраженный фиброз; *в* — выраженный фиброз; *г* — цирроз печени

ного рисунка, а также множественными лимфатическими узлами в области ворот печени. Допплерографические показатели кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола зависели от степени выраженности фиброза.

На основании результатов, полученных в группе сравнения при сопоставлении морфологических и ультразвуковых данных (традиционное УЗИ, методики ASQ и ФЭМ), пациенты с МБ были разделены на 4 группы в зависимости от выраженности фиброза в паренхиме печени (см. таблицу).

Первую группу составили 10 детей с МБ, у которых определялась мелкоочаговая диффузная неоднородность паренхимы с признаками холестаза и отсутствием признаков фиброза в сопоставлении с данными группы сравнения (F0). Параметры внутрипеченочной гемодинамики были в пределах возрастных норм [6]. При цветовом кодировании (ASQ) преобладал зеленый тон (нормальная паренхима), красным цветом окрашивались капсула и область ворот печени (соединительнотканые структуры) — рис. 1*a*. На гистограмме и кривой вероятности плотности (кривая Рэля) отсутствовали вариации (рис. 2*a*). График вероятности совпадал с фиксированными параметрами нормальной ткани печени. ИП в среднем был равен 1,23 (1,21–1,25) (1,21–1,28), что достоверно не различалось с показателями у здоровых детей (см. таблицу). По данным ФЭМ, эту группу составили 24 пациента, что не совпадало с данными ASQ. Как видно из таблицы, эластичность соответствовала 4,30 (3,40–5,20) (3,00–5,60) кПа.

У 38 детей второй группы с ультразвуковыми признаками минимального и умеренно выраженного фиброза на фоне диффузной неоднородности паренхимы определялись гиперэхогенные равномерно утолщенные тяжи по ходу ветвей воротной вены. При доплерографических исследованиях достоверных изменений показателей кровотока не наблюдалось. Кровоток по средней печеночной вене у 29 детей был трехфазным, у 9 — двухфазным. По данным ASQ, при цветовом кодировании соединительнотканые структуры красного цвета фиксировались по ходу портальных трактов (рис. 1*б*). На гистограмме

отмечалось небольшое количество вариаций, на кривой вероятности плотности (кривая Рэля) вариации выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (рис. 2б). ИП составил 1,56 (1,43–1,67) (1,29–1,79). По результатам ФЭМ лишь у 24 больных (с учетом данных группы сравнения) параметры соответствовали признакам минимального и умеренно выраженного фиброза (F1–F2): эластичность — 5,50 (3,95–6,10) (3,00–6,50) кПа. В 2 случаях оценить данные не представлялось возможным в связи с беспокойством детей и у 12 пациентов из-за неоднородности показателей, поскольку разброс составил от F0 до F4.

Третью группу составили 30 детей с ультразвуковыми признаками выраженного фиброза («тягистость» печеночного рисунка), достоверным увеличением объемного кровотока по воротной вене и повышением *индекса резистентности* (ИР) в общей печеночной артерии. Кровоток по средней печеночной вене был трехфазным у 10 детей, двухфазным — у 18 и в 2 случаях имел линейную форму. Достоверного увеличения размеров селезенки, селезеночной вены и изменений показателей кровотока в системе селезеночной вены не отмечалось. Цветовое кодирование с использованием методики ASQ показало, что красный тон определялся не только по ходу портальных трактов, но и отдельными участками в паренхиме печени (рис. 1в). Количество вариаций на гистограмме и кривой Рэля было значительным (рис. 2в). ИП в среднем равнялся 2,04 (1,95–2,20) (1,84–2,70). По данным ФЭМ, у всех детей этой группы показатели соответствовали признакам выраженного фиброза (F3): эластичность составила 10,70 (7,80–11,10) (6,60–12,50) кПа (см. таблицу).

У 11 детей четвертой группы определялись характерные диффузно-очаговые признаки билиарного цирроза печени и портальной гипертензии: увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы за счет расширения стволов воротной и селезеночной вен, повышение ИР в сосудах чревного ствола (общая печеночная и селезеночная артерии). У 3 пациентов определялись анастомозы в виде реканализации пупочной вены с кровотоком и варикозное расширение вен стенок желудка и желчного пузыря. Кровоток по средней печеночной вене имел двухфазную (6 детей) и линейную формы (5). При наложении цвета на паренхиму печени преобладал красный тон (рис. 1з), отмечались множественные вариации на гистограмме и кривой Рэля, которые выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани (рис. 2з). ИП был равен 3,69 (3,50–4,00) (3,30–4,04). Эластичность по данным ФЭМ составила 25,50 (15,45–36,00) (12,60–40,00) кПа, что указывало на признаки цирроза печени (F4). Расхождений с данными ASQ в этой группе больных не отмечалось.

У 2 детей результаты ультразвукового исследования удалось сопоставить с данными биопсии печени, поскольку было выявлено кровотечение из расширенных вен пищевода и проведено хирургическое вмешательство.

Вовлечение в процесс гепатобилиарной системы у детей с МВ — прямое следствие основного генетического дефекта. Изменение состава желчи или снижение скорости ее перемещения вызывает обструкцию в малых желчных протоках, пораженные эпителиальные клетки которых освобождают цитокины и индуцируют синтез коллагена звездчатыми клетками. Эти изменения объясняют механизм формирования фиброза в паренхиме печени с последующим развитием мультилобулярного билиарного цирроза [4, 8, 10, 15].

Как показали наши исследования, у всех детей с МВ были выявлены признаки внутрипеченочного холестаза и у 89% — признаки фиброза печени различной степени выраженности. Формирующийся холестатический гепатит и билиарный цирроз характеризуются прогрессирующим течением [7]. Дисфункция гепатобилиарной системы у больных с МВ обуславливает нарушение функции желудочно-кишечного тракта, вызывая дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами. Снижение концентрации антиоксидантов в сыворотке крови и клетках тканей, в свою очередь, коррелирует с тяжестью течения МВ [1].

Частота распространения изменений печени при МВ, угроза портальной гипертензии и кровотечений из вен пищевода часто недооцениваются, поскольку клинические проявления полиморфны и неспецифичны [16]. Морфологическое исследование есть и остается «золотым стандартом» диагностики состояния паренхимы (стадии фиброза), но у детей с МВ биопсия печени не может быть включена в алгоритм исследования по причине тяжести их состояния и этическим причинам. Идет постоянный поиск неинвазивных методов ранней диагностики признаков фиброза, позволяющих предотвратить появление осложнений. В связи с этим представленные альтернативные неинвазивные ультразвуковые методики оценки паренхимы печени в режиме Acoustic Structure Quantification и фиброэластометрия имеют практическое значение при обследовании детей с МВ.

Результаты исследования пациентов группы сравнения продемонстрировали взаимосвязь между индексом плотности (данные ASQ), эластичностью паренхимы (данные ФЭМ) и гистологической степенью выраженности фиброза (данные биопсии) [14]. На основании полученных данных проведен сравнительный анализ структурных изменений паренхимы печени у каждого конкретного больного с МВ с использованием ASQ и ФЭМ. Установлено, что на ранних стадиях

фиброзирования таких соответствий, как в группе сравнения, не имеется.

Как видно из данных, приведенных в таблице, при отсутствии фиброза и минимальном и умеренно выраженном фиброзе несовпадения результатов составили по 15,7%. При выраженном фиброзе и циррозе печени несовпадений не наблюдалось. Результаты проведенных исследований не противоречат данным других авторов, которые указывают, что ФЭМ не чувствительна на стадиях между отсутствием фиброза и слабо выраженным фиброзом [11]. Однако она может использоваться как скрининговый метод для выявления фиброза у детей с хроническими заболеваниями печени, в частности у детей с МВ, но необходимо сравнение с биохимическими и морфологическими данными [12, 13, 17].

Разница в интерпретации данных ASQ и ФЭМ, возможно, связана как с особенностью механизма формирования фиброза у больных с МВ, так и спецификой использования методик. Отличительной чертой ASQ по сравнению с ФЭМ является возможность выбора для исследования любой области в паренхиме печени. При использовании ASQ на основании цветового кодирования выбирали интересующие участки фиброзной ткани. Индекс плотности измеряли в участках фиброза каждого сегмента печени 3 раза, вычисляли среднюю величину, которая являлась окончательным результатом. При ФЭМ область исследования ограничена 6 см³ в проекции правой доли печени по передней или срединной подмышечной линии в восьмом—одиннадцатом межреберьях и отсутствует возможность выбора. Исследуемый участок фиксирует нормальную ткань печени, фиброз и выраженный холестаза, который лежит в основе механизма формирования фиброза у больных с МВ. Даже на основании традиционного ультразвукового исследования с использованием серой шкалы сложно визуально отдифференцировать такие ультразвуковые при-

знаки, как холестаза (уплотненные/утолщенные стенки внутрипеченочных желчных протоков) и фиброз (уплотнение по ходу ветвей воротной вены), поскольку по гистологическим данным эти структуры расположены рядом и образуют междольковую печеночную триаду.

Качественный метод оценки паренхимы печени в группе детей с отсутствием фиброза при наложении цвета фиксировал красный тон по ходу ветвей воротной вены. Однако количественная оценка не подтверждала наличие фиброза. ИП находился в пределах нормальных значений. Лабораторные данные у этих больных указывали на признаки выраженного холестаза. Использование сравнительного анализа ASQ с определением индекса плотности и учетом клинко-лабораторных данных позволяет провести дифференциальную диагностику между ультразвуковыми признаками холестаза и фиброза печени.

Таким образом, оценка паренхимы печени с помощью традиционного ультразвукового исследования с определением кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола позволяет предположить степень выраженности фиброза в печеночной ткани и выявить признаки портальной гипертензии. Использование ультразвуковых методик ASQ и ФЭМ объективизирует результат исследования, так как наряду с качественным анализом эхограмм стала возможной и количественная оценка паренхимы печени и стадии фиброза.

Выводы

Неинвазивность, небольшая длительность исследования и отсутствие противопоказаний дают возможность использовать ASQ у детей с МВ для раннего выявления начальных признаков фиброза в печени, а также для динамического наблюдения за развитием процесса и оценки эффективности проводимой гепатопротективной терапии.

Список литературы

1. Волков И.К. Антиоксидантная терапия у больных с муковисцидозом // VIII национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых»: Тез. докл. — Ярославль, 2007. — С. 49–50.
1. Volkov I.K. Anti-oxidative's therapy in patients with cystic fibrosis // VIII national congress «Cystic fibrosis in children and adults»: Abstracts. — Yaroslavl, 2007. — P. 49–50.
2. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В. и др. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами // Рос. педиатр. журн. — 2013. — № 2. — С. 31–38.
2. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V. et al., Options of ultrasound diagnostics at rating of severity of fibrosis in children with chronic hepatites // Ros. pediatr. zhurn. — 2013. — N 2. — P. 31–38.
3. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В. и др. Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей // Рос. педиатр. журн. — 2013. — № 1. — С. 31–37.
3. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V. et al. Ultrasound technique of quantitative rating of liver parenchyma structure in healthy children // Ros. pediatr. zhurn. — 2013. — N 1 — P. 31–37.
4. Дворяковская Г.М., Симонова О.И., Иванов А.П. и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния детей при муковисцидозе // SonoAce-International. — 2006. — № 15. — С. 48–58.
4. Dvoryakovskaya G.M., Simonova O.I., Ivanov A.P. et al. Ultrasound diagnostics in rating of children status at cystic fibrosis // SonoAce-International. — 2006. — N 15. — P. 48–58.
5. Дворяковский И.В., Симонова О.И., Дворяковская Г.М., Горбунова М.О. Новые возможности ультразвуковых исследований органов брюшной полости

- при муковисцидозе у детей // Рос. педиатр. журн. – 2008. – № 4. – С. 33–37.
5. *Dvoryakovskiy I.V., Simonova O.I., Dvoryakovskaya G.M., Gorbunova M.O.* New options of ultrasound investigations of abdominal organs at cystic fibrosis at children // Ros. pediatri. zhurn. – 2008. – N 4. – P. 33–37.
 6. *Делягин В.М., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю.* и др. Лучевая диагностика поражений печени, желчного пузыря и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей // SonoAce-International. – 2003. – № 11. – С. 48–53.
 6. *Delyagin V.M., Kapranov N.I., Kashirskaya N.J.* et al. The Radiology of diseases of the liver, gallbladder and the pancreas at cystic fibrosis in children // SonoAce-International. – 2003. – N 11. – P. 48–53.
 7. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А.* и др. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 106–115.
 7. *Kashirskaya N.J., Kapranov N.I., Kusova Z.A.* et al. Involvement of hepatobiliary system at cystic fibrosis // Pediatrics. – 2012. – Vol. 91, N 4. – P. 106–115.
 8. *Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г.* и др. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброзирования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей // Рос. педиатр. журн. – 2010. – № 2. – С. 28–31.
 8. *Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G.* et al. Interrelations of serum fibrosis markers with structural-functional status changes of the liver in children // Ros. pediatri. zhurn. – 2010. – N 2. – P. 28–31.
 9. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / Под ред. *И.В. Дворяковского.* – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009. – 384 с.
 9. Ultrasound anatomy of the healthy child / Ed. *I.V. Dvoryakovskiy.* – M.: LLC «Firma STROM», 2009. – 384 с.
 10. *Шакина Л.Д., Смирнов И.Е.* Молекулярные маркеры гипоксической трансформации ангиофиброгенеза в печени // Молекулярная медицина. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
 10. *Shakina L.D., Smirnov I.E.* Molecular markers of hypoxic transformation angiofibrogenesis in the liver // Molecular medicine. – 2012. – N 3. – P. 22–28.
 11. *Bonino F., Arena U., Brunetto M.R.* et al. Liver stiffness, a non-invasive marker of liver disease: a core study group report // Antiviral Ther. – 2010. – Vol. 15 (suppl. 3). – P. 69–78.
 12. *De Ledingham V., Le Bail B., Rebouissoux L.* et al. Liver stiffness measurement in children using Fibroscan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 443–450.
 13. *De Lédingham V., Vergniol J.* Élastographie impulsionnelle (FibroScan) // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2008. – Vol. 32, N 6S1. – P. 58–61.
 14. *Garcia G., Keeffe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 3053–3055.
 15. *Hidekatsu H. Kuroda, Keisuke K. Kakisaka, Naohisa N. Kamiyama* et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude // World J. Gastroenterol. – 2012. – N 18. – P. 3889–3895.
 16. *Nash K.L., Collier J.D., French J.* et al. Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? // Am. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 162–169.
 17. *Witters P., de Boeck K., Dupont L.* et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. – 2009. – Vol. 8, N 6. – P. 392–399.

Тройная противовирусная терапия пациента с циррозом печени: ее осложнения и возможности медикаментозной коррекции

М. В. Маевская, И. Н. Тихонов, В. Т. Ивашкин

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

Triple antiviral therapy in patient with liver cirrhosis: complications and options of pharmacological treatment

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, 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 обзора. Рассмотреть возможности применения теллапревира и оценить риск нежелательных явлений при тройной противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С и компенсированным циррозом печени (ЦП), а также возможности медикаментозной коррекции гематологических осложнений на примере собственного клинического наблюдения.

Основные положения. Введение в схему лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, ингибитора NS3/4A протеазы — теллапревира — позволило значительно повысить эффективность терапии. В особом подходе нуждаются больные ЦП, которые представляют собой достаточно неоднородную группу. В настоящее время возможно проведение ПВТ с хорошей эффективностью и достаточным профилем безопасности у лиц с компенсированным циррозом, в том числе находящихся в Листе ожидания трансплантации печени.

Наиболее частым осложнением тройной ПВТ являются гематологические изменения — развитие анемии, нейтропении и тромбоцитопении (или усугубление тяжести последней у пациентов с выра-

The aim of review. To discuss options of telaprevir application and risk of adverse events at triple antiviral therapy (AVT) in patients with the 1-st genotype of chronic hepatitis C and compensated liver cirrhosis (LC), and options of pharmacological treatment of hematological complications by original clinical case example.

Key points. Introduction of NS3/4A protease inhibitor — telaprevir — to treatment mode for patients infected by the 1-st genotype of chronic hepatitis C, has allowed to increase treatment response rate considerably. Patients with LC who represent heterogenic group require the special approach. AVT with good efficacy and sufficient safety profile in patients with compensated cirrhosis, is as well as for patients in the Waiting list for liver transplantation currently possible.

The most common complication of triple AVT are hematological adverse events — development of anemia, neutropenia and thrombocytopenia (or aggravation of severity of the latter in patients with severe fibrosis and LC). Nowadays thrombopoietin receptors agonist (eltrombopag) which allows to provide interferon-based AVT to patients with thrombocytopenia and to optimize it, is developed and approved for clinical application.

Тихонов Игорь Николаевич — врач-терапевт отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, Университетская клиническая больница № 2, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко
Tikhonov Igor N. — physician of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital № 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: antihbs@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

женным фиброзом и ЦП). На сегодняшний день разработан и одобрен к применению препарат — агонист тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопаг), который позволяет обеспечить возможность проведения ПВТ, включающей интерферон, пациентам с тромбоцитопенией и оптимизировать ее. Важными моментами являются определение показаний к стимуляции тромбопоэза, коррекция доз препарата и регулярный мониторинг параметров периферической крови.

Заключение. Внедрение в практику прямых противовирусных агентов—ингибиторов вирусных протеаз (телапревира) позволило повысить эффективность ПВТ у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, на стадии цирроза печени и при этом обеспечить приемлемый профиль безопасности ПВТ. Медикаментозная стимуляция тромбопоэза при помощи агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопага) до или во время ПВТ позволила не только рассматривать пациентов с исходно выраженной тромбоцитопенией в качестве кандидатов на ПВТ, но и проводить лечение в достаточном объеме без снижения или с меньшей частотой снижения дозы интерферона, добиваясь более высокого процента устойчивого вирусологического ответа.

Ключевые слова: ингибиторы протеазы, телапревир, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, эльтромбопаг, тромбоцитопения, хронический гепатит С, 1-й генотип, цирроз печени.

Assessment of indications to thrombocytopoiesis stimulation, correction of doses of drug and regular monitoring of peripheral blood parameters are important points.

Conclusion. Introduction of direct antiviral agents — viral proteases inhibitors (telaprevir) to practice has allowed to increase AVT efficacy in patients with CHC G1 and liver cirrhosis providing comprehensible safety profile of AVT. Pharmacological stimulation of thrombocytopoiesis by thrombopoietin receptors agonists (eltrombopag) prior or during AVT has allowed not only to take into account patients with initially severe thrombocytopenia as candidates for AVT, but also to carry out sufficient treatment without decrease or with lower frequency of interferon dose reduction, achieving higher rate of sustained virologic response.

Key words: protease inhibitors, telaprevir, thrombopoietin receptors agonists, eltrombopag, thrombocytopenia, chronic hepatitis C, 1-st genotype, liver cirrhosis.

Около 170 млн. человек на Земле инфицировано *вирусом гепатита С* (ВГС). Хроническая HCV-инфекция является одной из главных причин развития *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), 5-летний кумулятивный риск развития которой у больных с циррозом достигает 17% [1–3]. *Хронический гепатит С* (ХГС) — одна из самых распространенных причин смерти от заболеваний печени, а цирроз в исходе ХГС является наиболее частым показанием к трансплантации печени в странах Западной Европы и США [4–6].

Прогрессирование фиброза печени при ХГС происходит медленно, но неуклонно и составляет от 0,10 до 0,13 ед./год. При естественном течении заболевания цирроз в случае отсутствия факторов риска (коинфекция HBV, ВИЧ, употребление алкогольных напитков, ожирение и сахарный диабет 2-го типа, синдром перегрузки железом и др.) формируется через 15–20 лет от момента инфицирования [7], хотя за последние годы продемонстрирован очевидный вклад генетической предрасположенности к более быстрым темпам прогрессирования фиброза у отдельных пациентов [8, 9].

Эрадикация ВГС и достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) являются первичными критериями эффективности *противовирусной терапии* (ПВТ), которые ассоциированы

с лучшим прогнозом и отсутствием осложнений ХГС, в первую очередь декомпенсации функции печени у пациентов с ЦП и развития ГЦК [10–13].

В течение последнего десятилетия стандартная схема терапии больных, инфицированных ВГС 1-го генотипа, предполагала назначение пегилированного интерферона альфа-2а (Пег-ИФН) или альфа-2b в сочетании с рибавирином на протяжении 48 нед и более, однако частота достижения УВО среди пациентов, ранее не получавших лечение, не превышала 40–50% [25]. Показатели эффективности терапии при ЦП были еще ниже, а учитывая исходно неблагоприятные факторы (наличие выраженного фиброза, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и пр.) и более высокий риск нежелательных явлений ПВТ, лишь небольшая часть из этих больных получала лечение в полном объеме.

Определение структуры белков ВГС, понимание репликационных процессов вируса и его жизненного цикла создало предпосылки для разработки препаратов с прямым противовирусным действием (DAAs, direct acting antivirals), позволяющих значительно повысить частоту достижения УВО (до 80% при 1-м генотипе) и сократить продолжительность лечения ХГС. Кроме того, появилась возможность обеспечить приемлемый профиль эффективности и безопасности ПВТ

пациентов с ЦП и лиц, имевших неудачный опыт лечения в прошлом [14–17].

Одной из точек приложения действия препаратов из данной группы являются вирусные протеазы NS2 и NS3/4A, участвующие в посттрансляционном этапе репликации ВГС — цис- и транс-расщеплении полипротеинов вируса. Телапревир (VX-950) представляет мощный ингибитор сериновой NS3/4A протеазы с хорошей биодоступностью при пероральном приеме. Альфа-кетоамидный участок молекулы теллапревира ковалентно связывается с активным центром вирусной протеазы и таким образом блокирует дальнейшую репликацию вирусных частиц [18, 24]. Препарат прошел три фазы клинических исследований и в мае 2011 г. был зарегистрирован и одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) в качестве одного из средств (наряду с рибавирином и пегилированным интерфероном) трехкомпонентной схемы лечения пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа, ранее не получавших лечение или имевших неудачный опыт при лечении по стандартной схеме, в том числе на стадии компенсированного цирроза. С декабря 2012 г. теллапревир разрешен к применению и поступил в продажу в Российской Федерации [23].

По-прежнему отдельного дифференцированного подхода при проведении трехкомпонентной ПВТ с включением теллапревира требуют пациенты с циррозом печени, что, в первую очередь, связано с высокой частотой развития нежелательных явлений (и тем самым с необходимостью активного мониторинга клинико-лабораторных показателей, проведением корригирующей терапии), а в ряде случаев — и вынужденным прекращением ПВТ [20–22, 24]. Интересной иллюстрацией к имеющимся на сегодняшний день статистическим данным является собственное наблюдение авторов.

Клинический пример

Пациент Х., 41 года, поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в январе 2013 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, чувство тяжести в правом подреберье, мелкоочечные высыпания на коже голеней и стоп, неприятные ощущения (покалывание) в пальцах стоп. Наследственный, аллергологический анамнез не отягощен, пациент не курит, не употребляет алкогольные напитки с 2011 г., указаний на оперативные вмешательства, гемотрансфузии, донорство крови и наличие сопутствующих заболеваний в прошлом нет.

Из анамнеза известно, что общая слабость, чувство тяжести в правом подреберье стали беспокоить в 2010 г. Тогда же при амбулаторном обследовании выявлено повышение активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) ами-

нотрансфераз в 3–5 раз относительно верхней границы нормы, гамма-глутамилтранспептидазы — в 3 раза, однако дальнейшего диагностического поиска не проводилось, а состояние и самочувствие пациента оставались удовлетворительными.

Летом 2011 г. пациент обратил внимание на появление мелкопятнистой сыпи на коже стоп, голеней, которое расценил как проявление аллергической реакции и проводил местное лечение без явного эффекта. Кожная сыпь имела рецидивирующий характер и сохранялась (в различных стадиях) на момент обращения в клинику им. В.Х. Василенко. При очередном обследовании в 2012 г. в лабораторных анализах крови отмечалась гиперферментемия, а также были выявлены умеренная тромбоцитопения и маркеры вируса гепатита С (antiHCV, РНК HCV, генотип 1b).

При объективном обследовании на момент госпитализации состояние пациента удовлетворительное, стабильное. Температура тела 36,7 °С, рост 1,80 м, масса тела 97 кг (ИМТ 30,0 кг/м²). Склеры и видимые слизистые физиологической окраски, кожные покровы сухие, на коже голеней и стоп — мелкопятнистая сыпь (свежие петехиальные элементы и очаги резидуальных явлений). Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отеков нет. Костно-суставная система без видимых изменений. Над легкими дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, частота дыхания 16 в минуту. Границы сердца не смещены, тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений 80 ударов в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот несколько увеличен в объеме за счет избытка подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 11–8–7 см, при пальпации чувствительная, консистенция уплотнена. Селезенка не пальпируется, размеры 14×6 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурические явления отсутствовали. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики нет. С предварительным диагнозом «цирроз печени в исходе хронического гепатита С (РНК HCV+, генотип 1b), класс А по Child–Pugh, портальная гипертензия (спленомегалия), системные проявления: иммунная тромбоцитопения, криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура), периферической нервной системы (ПНС) — полиневропатия» пациент госпитализирован в отделение гепатологии.

При клиническом анализе крови отмечено снижение количества тромбоцитов до 82,0 тыс./мкл, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов (и нейтрофилов) в пределах нормальных значений — 145,2 г/л, 6,4 тыс./мкл (и 3,2 тыс./мкл)

соответственно. По результатам биохимического анализа крови, активность АлАТ, АсАТ была повышена (214 и 137 ЕД/л соответственно), уровень альбумина составил 33,0 г/л, общего билирубина 11,4 мкмоль/л, признаков холестаза не выявлено; гликемия, концентрация сывороточного железа, липидный спектр в пределах нормы.

Признаков органического поражения и нарушения азотовыделительной и фильтрационной функций почек при лабораторно-инструментальном исследовании не найдено (мочевой осадок не изменен, протеинурии нет, скорость клубочковой фильтрации 98 мл/мин по Ребергу, креатинин сыворотки 1,0 мг/дл). Функция щитовидной железы не нарушена, при УЗ-исследовании паренхима органа не изменена, толщина коркового слоя достаточная. По данным иммунологического анализа сыворотки крови, отмечено умеренное повышение уровня иммуноглобулинов класса G (до 21,6 г/л), фракции γ -глобулинов (до 22,0%), выявлены криоглобулины (96,1 мкг/мл). Показатели коагулограммы и уровень альфа-фетопротеина в пределах нормы. Подтверждено наличие РНК HCV, генотип 1b, вирусная нагрузка $5,4 \cdot 10^4$ МЕ/мл. Генотип пациента по гену интерлейкина-28b — СТ/ТG.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружены увеличение ($137 \times 67 \times 36$ мм) и выраженные диффузные изменения печени, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, уплотнение стенок желчного пузыря, увеличение селезенки (157×52 мм) и расширение селезеночной вены до 11 мм. При эзофагогастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода, признаков эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено. При рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии патологических изменений не найдено.

Учитывая возможность поражения ПНС в рамках криоглобулинемического васкулита, пациент консультирован неврологом, проведена электронейромиография нижних конечностей (проводимость в дистальных отделах моторных аксонов, проводимость по сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов в пределах нормы), т. е. объективных данных за поражение ПНС не получено.

Таким образом, по данным проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С (РНК HCV+, генотип 1b), класс А по Child–Pugh, портальная гипертензия (спленомегалия, расширение селезеночной вены), системные проявления — иммунная тромбоцитопения, криоглобулинемический васкулит с поражением кожи (пурпура).

Принимая во внимание наличие хронического вирусного гепатита С на стадии компенсированного цирроза печени, отсутствие клинико-инстру-

ментальных признаков поражения сердца, легких, щитовидной железы, почек, активного криоглобулинемического васкулита без вовлечения систем органов, достаточный уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, нейтрофилов, молодой возраст пациента, 1-й генотип ВГС, согласно имеющимся рекомендациям, было показано безотлагательное проведение ПВТ по тройной схеме с включением прямых противовирусных препаратов (ингибиторов протеазы) без предшествующей коррекции гематологических показателей или проведения первичной терапии васкулита с применением биологических препаратов [23]. Назначены пегилированный ИФН альфа-2а 180 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/сут + теллапревир 750 мг каждые 8 ч ежедневно с пищей, содержащей достаточное количество жира (≈ 20 г) [14, 35]. Переносимость терапии была удовлетворительной. Ранних нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, местные кожные реакции), а также кожной сыпи в течение 12 нед лечения теллапревиром не отмечено. Невыраженный зуд в перианальной области, наблюдавшийся на 2-й неделе ПВТ, не потребовал назначения дополнительной терапии и разрешился самостоятельно за 7 дней. В первый месяц лечения наблюдался регресс кожной пурпуры на голенях и стопах, что могло указывать на уменьшение активности васкулита и поражения кожи.

На 8-й неделе пациента стал беспокоить выраженный в течение всего дня кожный зуд, который не удавалось купировать антигистаминными препаратами (разрешенными к применению в сочетании с теллапревиром, в данном случае — дезлоратадином). Добавление к терапии системных глюкокортикостероидов (ГКС) — 12 мг дексаметазона в виде внутримышечных инъекций однократно привело к быстрому регрессу кожного зуда, который в последующем не рецидивировал. Назначение системных ГКС одновременно с теллапревиром не рекомендуется ввиду межлекарственных взаимодействий, но, учитывая выраженность клинических проявлений, значительно снижающих качество жизни и сна больного, было принято решение об однократном применении ГКС в небольшой дозе. В целом, общее состояние пациента оставалось удовлетворительным.

Обращает внимание динамика гематологических показателей. На протяжении всего периода лечения теллапревиром уровень гемоглобина не снижался менее 100 г/л (был в пределах 105–120 г/л, однако разница по сравнению с исходными показателями составила в среднем 35 г/л). Известно, что возможность развития анемии обусловлена воздействием как рибавирина (иммуноопосредованный механизм по типу гемолитической анемии), так и теллапревира, который в отличие от рибавирина не вызывает лекарственно-индуцированного гемолиза, а оказывает миелосупрессивное действие на красный росток костного мозга.

Механизм побочного действия рибавирина связан с проникновением препарата в эритроциты, где его концентрация может превышать сывороточную в 60 раз. В эритроцитах рибавирин фосфорилируется до трифосфата, что приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата. Недостаток последнего сопровождается уменьшением защиты клеток от свободных радикалов, повреждением клеток и усилением лизиса эритроцитов ретикулоэндотелиальной системой. В связи с этим рибавирин вызывает обратимую дозозависимую гемолитическую анемию у значительной части больных, что часто вынуждает отменять его или снижать дозу. Вероятно, отсутствие быстрого развития анемии во время лечения рибавирином обусловлено индивидуальными генетическими особенностями пациента (а именно благоприятным полиморфизмом генов инозинтрифосфатазы) [19]. Между тем на 32-й неделе уровень гемоглобина снизился до 98 г/л, что сопровождалось появлением у пациента нарастающей общей слабости. Согласно имеющимся рекомендациям, доза рибавирина была снижена до 1000 мг/сут и не изменялась до завершения терапии [23].

За время трехкомпонентной фазы ПВТ произошли значимые изменения количества лейкоцитов и нейтрофилов: к концу 4-й недели наблюдалось снижение уровня нейтрофилов до 560–800 кл./мкл, что, с одной стороны, потребовало уменьшения дозы Пег-ИФН альфа-2а до 135 мкг/нед, а с другой стороны, назначения гранулоцитарного стимулирующего фактора — филграстима (5 инъекций по 300 мкг, еженедельно, за 4 дня до очередной инъекции Пег-ИФН), после чего удалось достичь стабильного уровня нейтрофилов (900–1200 кл./мкл). Интересно, что первые инъекции филграстима сопровождалась системными реакциями (повышение температуры тела до фебрильных значений с ознобом, нарастанием общей слабости), а также признаками обострения васкулита в виде появления новых элементов кожной сыпи, которые самостоятельно регрессировали через 1–3 дня после инъекций и не требовали назначения корригирующей терапии. На 24-й неделе (фаза двухкомпонентной ПВТ) вновь было отмечено заметное снижение количества нейтрофилов до 500 кл./мкл, однако было решено воздержаться от проведения очередной медикаментозной стимуляции лейкопоэза, учитывая увеличение риска развития онкогематологических заболеваний (миелолейкоза) в случае наличия «пилообразной» кривой динамики лейкоцитов, т. е. повторяющегося выраженного повышения количества лейкоцитов после медикаментозной стимуляции белого ростка костного мозга и резком его снижении в течение короткого промежутка времени [31, 32].

Кроме того, тяжелая нейтропения у пациента с ЦП существенно увеличивала риск инфекци-

онных осложнений, независимыми предикторами которых у таких больных, как известно, являются исходно низкий уровень альбумина (≤ 35 г/л), количество тромбоцитов ≤ 100 тыс./мкл (повышение риска до 44% при сочетании 2 последних неблагоприятных факторов) и помимо этого, возраст пациента более 65 лет [34]. Группой австрийских исследователей было показано: величина внутрипеченочного градиента давления ≥ 10 мм рт. ст. также служит неблагоприятным фактором, достоверно повышая опасность инфекционных осложнений на 9% [33]. Несмотря на отсутствие корригирующей терапии и высокий риск развития инфекции, у нашего пациента в течение 4 нед произошло спонтанное увеличение количества нейтрофилов до уровня 1000 кл./мкл, который сохранялся до момента завершения лечения (рис. 1), а инфекционных осложнений за период ПВТ не отмечалось.

Наибольшее внимание вызывала исходная тромбоцитопения у пациента — 88 тыс./мкл. Действительно, в первые 4 нед применения ПВТ наблюдалось снижение количества тромбоцитов до 56–60 тыс./мкл. Затем тромбоцитопения продолжала неуклонно прогрессировать (33–36 тыс./мкл), в связи с чем на 2 нед был назначен *агонист тромбоцетиновых рецепторов* (АТР) — эльтромбопаг в дозе 25 мг/сут, в результате чего отмечены положительные изменения в виде повышения количества тромбоцитов до 76–90 тыс./мкл и стимуляция тромбоцитопоэза была приостановлена.

Несмотря на благоприятную и быструю динамику гематологических показателей на фоне лечения эльтромбопагом, на 12-й неделе терапии (через 7 нед после отмены препарата) вновь зарегистрировано снижение количества тромбоцитов до 29 тыс./мкл и появился геморрагический

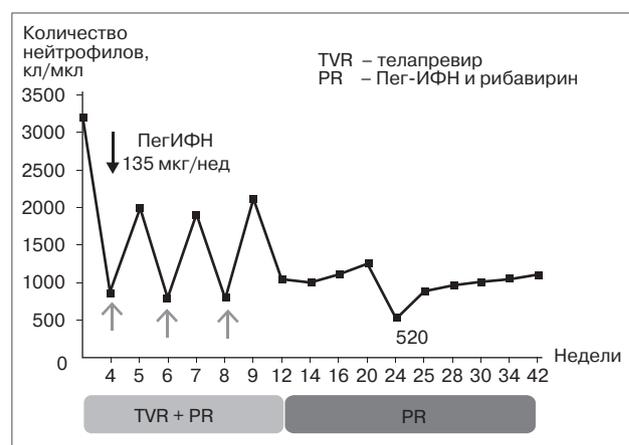


Рис. 1. Динамика количества нейтрофилов у пациента X. во время противовирусной терапии. Черной стрелкой обозначено снижение дозы интерферона, серыми стрелками — применение гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (филграстима)

синдром в виде эпизодов спонтанных носовых кровотечений и контактной кровоточивости десен. Был возобновлен прием АТР в дозе 50 мг/сут еще на 2 нед. Очередное носовое кровотечение не удавалось купировать консервативными методами, и пациент был госпитализирован в оториноларингологическое отделение для проведения передней тампонады носа. Проявления геморрагического синдрома были купированы в течение 3 дней, а к терапии добавлены препараты этамзилата и синтетических аналогов витамина К. Через 2 нед после окончания повторного курса терапии эльтромбопагом количество тромбоцитов возросло до >80 тыс./мкл, что позволило сохранить дозу ИФН прежней и снизить риск кровотечения. Увеличение дозы эльтромбопага до 50 мг (а не 25 мг, как требуется в инструкции к препарату) было продиктовано тяжестью тромбоцитопении и, кроме того, наличием тяжелых геморрагических осложнений.

Снижение содержания тромбоцитов <50 тыс./мкл (без геморрагических проявлений) отмечалось также на 24, 32 и 42-й неделях терапии, и в ходе медикаментозной коррекции удавалось поддерживать их количество практически на исходном уровне (70–90 тыс./мкл) — рис. 2. Определенный вклад в стабилизацию количества тромбоцитов, возможно, могла внести ранняя и стойкая авиремия, нивелировавшая миелосупрессивное действие ВГС.

За оставшийся период ПВТ неоднократно отмечались эпизоды носовых кровотечений, однако частота развития и выраженность геморрагических проявлений четко не коррелировали с уровнем тромбоцитов. Вероятнее всего, данный феномен можно объяснить функциональной незрелостью тромбоцитов, интенсивно образующихся в процессе медикаментозной стимуляции, а также индивидуальными особенностями строения сосудистой стенки и капилляров пациента. Аргументом в пользу последнего фактора может служить положительная динамика в результате назначения препаратов этамзилата, аскорбиновой кислоты и рутина.

Динамика биохимических показателей была положительной и достаточно быстрой: уже в течение 4 нед тройной ПВТ отмечена нормализация активности сывороточных трансаминаз; существенных изменений в показателях синтетической функции печени, общего билирубина не произошло — они сохранялись в пределах субнормальных значений и стабилизировались на 12-й неделе ПВТ.

Тромбоцитопения у пациентов с хроническими заболеваниями печени: возможности ее коррекции

Тромбоцитопения является одним из наиболее частых гематологических проявлений *хронических заболеваний печени* — ХЗП (на различных

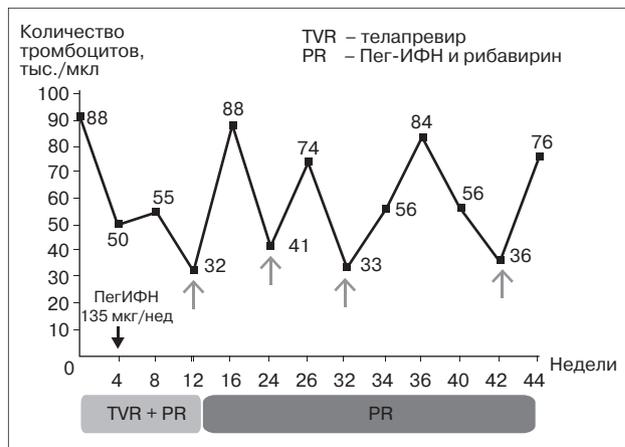


Рис. 2. Динамика количества тромбоцитов у пациента X. во время противовирусной терапии. Черной стрелкой обозначено снижение дозы интерферона, серыми стрелками — применение агониста тромбопозитивных рецепторов (эльтромбопага)

стадиях) и осложнений противовирусной терапии с включением препаратов интерферона. Так, в группах пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (5,1%), у 20,3% больных хроническим гепатитом (в том числе невирусной этиологии) и у около 32% с выраженным фиброзом печени количество тромбоцитов может снижаться ниже 150 тыс./мкл, достигая уровня 40–20 тыс./мкл. В целом, тромбоцитопения наблюдается более чем у 75% пациентов с ЦП вирусной этиологии.

В основе развития тромбоцитопении лежат два патологических процесса: повышенное разрушение тромбоцитов и снижение их образования в костном мозге. Первый обусловлен развитием портальной гипертензии, спленомегалии с гиперспленизмом при прогрессировании фиброза печени, а также наличием иммуноопосредованных реакций (например, выработкой антитромбоцитарных антител и формированием циркулирующих иммунных комплексов). Нарушение образования тромбоцитов в костном мозге объясняется снижением синтеза тромбопозитина в печени при хронической печеночной недостаточности и помимо этого прямым миелосупрессивным действием гепатотропных вирусов (в основном вируса гепатита С). Выраженность тромбоцитопении пропорциональна тяжести поражения печени и коррелирует со стадией фиброза. Последний факт создал предпосылки к разработке целого ряда расчетных параметров и прогностических индексов для оценки стадии фиброза с использованием количества тромбоцитов и различных биохимических и антропометрических показателей.

Известно, что количество тромбоцитов менее 100 тыс./мкл перед началом тройной ПВТ ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений во время ее проведения — декомпенсации цирроза, инфекционных и геморрагических осложнений и пр. Это послужило основанием

считать уровень тромбоцитов менее 90 тыс./мкл относительным противопоказанием к проведению ПВТ, как и в приводимом нами наблюдении (исходно — 88 тыс./мкл, что практически не выходит за нижний допустимый предел).

Еще несколько лет назад тяжелая или средней степени тромбоцитопения у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени была веской причиной для отказа от ПВТ, а снижение количества тромбоцитов в период ее проведения менее 25 тыс./мкл требовало отмены интерферона. Очевидно, это значительно ограничивало возможности ПВТ и снижало ее эффективность у целой группы пациентов [26, 27]. Кроме того, недавно было показано, что более высокий исходный уровень тромбоцитов (≥ 100 тыс./мкл) коррелирует с большей частотой достижения УВО.

Сегодня появился ряд лекарственных препаратов, влияющих на тромбопоэз, которые позволяют корректировать количество тромбоцитов не только во время интерферонотерапии, но и до нее, таким образом нивелируя одно из противопоказаний к ее проведению — тромбоцитопению. К препаратам данной группы относятся агонисты рецепторов к тромбопоэтину — эльтромбопаг, ромипластим, АКР-501, NIP-004, Peg-TPO α и агенты, стимулирующие тромбопоэз — опрелвекин (интерлейкин-11), ИЛ-1, 3, 6, рекомбинантный тромбопоэтин, промегапоэтин, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, rhTPO. Два из них одобрены FDA для применения в гематологии и онкологии (ромипластим — для лечения иммунной тромбоцитопении, опрелвекин — для профилактики тяжелой тромбоцитопении вследствие миелосупрессивной химиотерапии солидных опухолей). Лишь один препарат — эльтромбопаг — получил одобрение FDA, а в 2013 г. Еврокомиссии и Минздрава РФ в качестве средства для лечения тромбоцитопении у пациентов с ХГС для обеспечения возможности проведения или оптимизации ПВТ, включающей интерферон. Являясь неконкурентным агонистом рецепторов к тромбопоэтину, эльтромбопаг селективно связывается с трансмембранным доменом рецептора, отличным от такового для эндогенного тромбопоэтина, и таким образом потенцирует эффекты последнего. Через ряд сигнальных путей с участием молекул JAK, STAT, MAPKK, ERK-1,2 препарат активирует пролиферативную активность мегакариоцитов и их предшественников и увеличивает темпы образования тромбоцитов.

В исследованиях эльтромбопага II фазы было показано дозозависимое увеличение количества тромбоцитов в ходе ПВТ у пациентов с ХГС (в том числе с ЦП). В исследованиях III фазы ENABLE-1 и ENABLE-2 (более чем 1500 больных ХГС с количеством тромбоцитов до ПВТ менее 75 тыс./мкл) изучено влияние эльтромбопага (в различных режимах дозирования — от 25 до

100 мг/сут) на достижение УВО. Установлено, что применение эльтромбопага позволило начать ПВТ, включающую интерферон, у 95% пациентов с ХГС с исходно умеренно выраженной или тяжелой тромбоцитопенией. Назначение препарата привело к относительно устойчивому уровню тромбоцитов после начала ПВТ (независимо от наличия выраженного фиброза и цирроза) в сравнении с плацебо. Кроме того, это способствовало сохранению дозы ИФН у большего, чем в группе плацебо, количества больных и уменьшению частоты вынужденного прекращения терапии вследствие прогрессирования тромбоцитопении. Важным выводом явилось то, что в 21% случаев отмечено статистически и клинически значимое увеличение частоты достижения УВО по сравнению с плацебо — 13% ($p=0,0004$).

Показаниями к применению АТР у пациентов с ХЗП являются количество тромбоцитов ≤ 50 тыс./мкл перед началом ПВТ или ≤ 30 тыс./мкл во время ее проведения. Стартовая доза эльтромбопага составляет 25 мг для всех пациентов, при этом рассмотрение вопроса о ее повышении должно происходить не ранее чем через 2 нед от срока назначения терапии или последней коррекции дозы. Требуется минимальная доза для достижения целевого содержания тромбоцитов для начала ПВТ и поддержание их уровня, позволяющего избежать редуцирования доз ИФН. Важно помнить, что нельзя превышать дозу 100 мг ни до, ни во время ПВТ, а количество тромбоцитов следует контролировать каждую неделю до начала и в период терапии до тех пор, пока не достигнуты стабильные значения (достижение нормального уровня нецелесообразно).

Учитывая опосредованный механизм действия эльтромбопага, эффект является несколько отсроченным, и количество тромбоцитов продолжает увеличиваться в течение нескольких дней после прекращения приема препарата. Этот факт необходимо всегда учитывать при проведении инвазивных вмешательств у пациентов, находящихся на ПВТ, когда целевым уровнем тромбоцитов является количество 75 тыс./мкл. Кроме того, при индуцированном повышении концентрации тромбоцитов более 100 тыс./мкл достоверно возрастает риск тромботических осложнений, в первую очередь тромбоза воротной вены.

Повышение содержания тромбоцитов ≥ 400 тыс./мкл является абсолютным показанием к немедленной отмене препарата [28–30]. У наблюдавшегося пациента во время терапии эльтромбопагом однократно отмечалось резкое повышение уровня тромбоцитов до 170 тыс./мкл, однако нельзя исключать возможность ошибки лаборатории, так как уже через неделю их количество составило около 70 тыс./мкл.

Эффективность и безопасность тройной противовирусной терапии

Введение препарата с прямым противовирусным действием — теллапревира в схему терапии больных ХГС 1-го генотипа позволило значительно повысить результативность лечения. Вместе с тем продолжает вызывать дискуссии профиль безопасности и эффективности указанной терапии у пациентов с ЦП. При анализе данных, полученных в ходе III фазы исследований теллапревира, частота УВО12 у пациентов с ЦП, ранее не получавших лечение, достигала 62% по сравнению с 30–35% в группе, получавшей стандартную терапию. У больных с неудачей предшествующей ПВТ эффективность тройной терапии (УВО12) варьирует от 84 до 14% в зависимости от варианта ответа на предшествующий курс лечения. С другой стороны, результаты реальной клинической практики в пострегистрационном французском исследовании CUPIC, в которое были включены пациенты с ЦП в исходе ХГС 1-го генотипа и неудачным опытом ПВТ в прошлом, продемонстрировали менее высокие показатели — частота УВО12 составила 52%. Профиль безопасности тройной ПВТ (в первую очередь, частота нежелательных явлений, таких как гематологические и инфекционные осложнения, декомпенсация функции печени, смертельные исходы и пр.) у рассматриваемых пациентов вызывал ряд разногласий.

Следует, однако, критически относиться к полученным данным, так как лица, включенные в исследование, представляли собой достаточно неоднородную группу, в состав которой вошли в том числе пациенты с циррозом печени класса В по Child–Pugh, а разброс исходных гематологических и биохимических показателей был достаточно большим. Так, в исследование были включены и получали терапию больные с исходным количеством тромбоцитов от 18 (!) тыс./мкл, нейтрофилов от 800 (!) тыс./мкл, уровнем гемоглобина от 90 (!) г/л до нормальных значений, что само по себе является противопоказанием к ПВТ.

Промежуточный анализ результатов локальной Программы раннего доступа к теллапревиру в России продемонстрировал более благоприятный профиль эффективности (УВО12 в среднем 90%) и безопасности применения препарата в рамках тройной ПВТ. С одной стороны, это обусловлено тщательным отбором более однородной группы пациентов, соответствующих реальным показаниям к ПВТ, и анализом противопоказаний к ее проведению, с другой стороны — спецификой российской популяции пациентов, в которой преобладают лица с 1b генотипом ВГС, СТ-генотипом по гену IL28b, нормальной массой тела, а также тем, что у них по историческим причинам присутствует и примесь азиатской крови (известно, что в азиатской популяции в связи с генетическими

особенностями эффективность ПВТ *a priori* выше в отличие, например, от афроамериканской расы) [20, 34].

Какова же вероятность достижения УВО у нашего пациента? Принимая в расчет наличие цирроза печени (УВО12 при тройной ПВТ составляет около 60%), 1b генотип вируса гепатита С (85%), СТ-генотип по гену IL28b (71%), исходно невысокую (<80 000 МЕ/мл) вирусную нагрузку (85%) и тромбоцитопению (<100 тыс./мкл), можно предполагать 80% успеха в достижении конечной точки ПВТ (УВО). Как видно из приведенного примера, удовлетворительная переносимость терапии, возможность медикаментозной коррекции ряда осложнений ПВТ (прежде всего гематологических — тромбоцитопении и нейтропении) позволили при помощи современных препаратов провести полноценный курс лечения (48 нед) и добиться стабилизации показателей периферической крови и функции печени.

На момент публикации статьи пациент завершил 48-недельный курс ПВТ и продолжает наблюдаться в клинике. Важно отметить, что РНК HCV не определялась как на 4-й (*быстрый вирусологический ответ*, БВО), так и на 12-й неделе ПВТ (*продленный быстрый вирусологический ответ*, пБВО); авиремия сохранялась на 36-й неделе лечения и к моменту его окончания (на 48-й неделе). Несмотря на полученную положительную и быструю динамику вирусологических показателей (по факту — наличие пБВО), пациент с циррозом печени должен получить полноценный 48-недельный курс ПВТ, ориентируясь на имеющиеся клинические рекомендации. При 24-недельном курсе частота достижения УВО может не превышать 70% [21, 22, 24, 34, 36].

Еще одним важным аспектом в лечении пациентов с ЦП вирусной этиологии является возможность обратного развития цирроза, что ассоциировано с уменьшением риска декомпенсации и развития ГЦК. Так, показано, что у 14% пациентов с ХГС, достигших УВО, отмечается достоверное уменьшение выраженности фиброза печени (по данным морфологического исследования) до F3 (по шкале METAVIR), еще 7% демонстрируют снижение показателя до F2 ($p < 0,0001$) [37].

Заключение

Внедрение в практику прямых противовирусных агентов—ингибиторов вирусных протеаз (теллапревира) дало возможность значительно повысить эффективность противовирусной терапии пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, на стадии цирроза печени и при этом обеспечить приемлемый профиль безопасности ПВТ. Медикаментозная стимуляция тромбопоэза при помощи агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопага) до или во время ПВТ позволи-

ла не только рассматривать пациентов с исходно выраженной тромбоцитопенией в качестве кандидатов на ПВТ, но и проводить лечение в достаточном объеме без снижения или с меньшей частотой снижения дозы интерферона, добиваясь

более высокого процента УВО. Уменьшение дозы рибавирина на фоне тройной ПВТ с теллапревиром позволяет эффективно контролировать уровень гемоглобина без снижения эффективности лечения.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т., Кижло С.Н., Бурневич Э.З.* и др. Терапия хронического гепатита, вызванного вирусом генотипа 1, у пациентов с тяжелым фиброзом или компенсированным циррозом: Российская программа раннего доступа теллапревира // *Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.* — 2013 — С. 5.
1. *Abdurakhmanov D.T., Kizhlo S.N., Burnevich E.Z., et al.,* Treatment of chronic hepatitis C caused by 1-st genotype virus, in patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The Russian program of early access of telaprevir // *Data of the V Annual All-Russia Congress on infectious diseases.* — 2013 — P. 5.
2. *Богомолов П.О., Бугеверов А.О., Дубинина Н.В.* Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2011. — № 6. — С. 17–22.
2. *Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Dubinin N.V.* Efficacy of treatment of patients chronic hepatitis C virus of the 1-st genotype by standard interferon alpha // *Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol.* — 2011. — № 6. — P. 17–22.
3. *Игнатова Т.М.* Новые перспективы в лечении компенсированного цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С // *Инфекц. болезни.* — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 49–59.
3. *Ignatova T.M.* New prospects in treatment of the compensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus // *Infekts. Bolezni.* — 2012. — Vol. 10, N 4. — P. 49–59.
4. *Моисеев С.В.* Тройная противовирусная терапия у больных выраженным фиброзом или циррозом печени, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С // *Инфекц. болезни.* — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 56–63.
4. *Moiseyev S.V.* Triple antiviral therapy in patients with severe fibrosis or liver cirrhosis, infected by the 1-st genotype of hepatitis C virus // *Infekts. Bolezni* — 2012. — Vol. 10, N 1. — P. 56–63.
5. *Никитин И.Г., Логова Л.М., Байкова И.Е.* и др. Теллапревир: новые возможности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С // *Тер. арх.* — 2012. — № 11. — С. 75–80.
5. *Nikitin I.G., Logova L.M., Baykova I.E., et al.,* Telaprevir: new options of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C // *Ter. arkh.* — 2012. — N 11. — P. 75–80.
6. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2013. — Т. 23, № 2. — С. 41–70.
6. Guidelines on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis C // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2013. — Vol. 23, N 2. — P. 41–70.
7. *Afdhal N., McHutchison J., Brown R.* et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48 (6). — P. 1000–7.
8. *Afdhal N.H., Dusheiko G.M., Giannini E.G.* et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy // *Gastroenterology.* — 2013 — Vol. 12. — S0016–5085 (13) 01436–4.
9. *Ahmad W., Ijaz B., Javed F.T.* et al. A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis–cirrhosis index (FCI) // *BMC Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 11–36.
10. *Asselah T., Marcellin P.* Ne direct acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C // *Liver Int.* — 2011. — Vol. 31 (1). — P. 68–77.
11. *Barks R.E., Ganne-Carrie E., Fontaine H.* et al. Effect of sustained virological response on longterm clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 5648–53.
12. *Burton J.R., Everson G.T.* Initial experience with telaprevir for treating hepatitis C virus in liver recipients: virologic response, safety and tolerability // *Am. J. Transplant.* — 2012. — Vol. 12. — P. 188–90.
13. *Buti M., Agarwal K., Horsmans Y.* et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* — 2013. — S0016–5085 (13).
14. *Collantes R.S., Younossi Z.M.* The use of growth factors to manage the hematologic side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39 (suppl. 1). — P. 9–13.
15. *D'Ambrosio R, Aghemo A.* Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks // *Hepat. Mon.* — 2012. — Vol. 12 (6). — P. 361–8.
16. *Dar Santos A.E., Partovi N., Ford J.A., Yoshida E.M.* Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (2). — P. 268–75.
17. *Di Bisceglie A.M., Lyra A.C., Schwartz M.* et al. Liver Cancer Network: Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2060–3.
18. *Dusheiko G., Nelson D., Reddy K.* Optimization of antiviral therapy — a role of ribavirin // *Antiviral Ther.* — 2008. — N 13 (1). — P. 23–30.
19. *El-Serag H.B.* Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1264–73.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C infection // *J. Hepatol.* — 2013. — Dec 4. — pii: S0168–8278 (13) 00794–0.
21. *Gentile I., Borgia G.* Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis. // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — P. 778–80.
22. *Giannini E.G., Afdhal N.H.* Eltrombopag in patients with chronic liver disease // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2013. — Vol. 14 (5). — P. 669–78.
23. *Hézode C.* Effectiveness and safety of telaprevir in therapy of patients with chronic hepatitis G1 and cirrhosis. International Congress «Therapy in liver diseases», Barcelona, 2013, unpub.
24. *Hézode C., Fontaine H., Dorival C.* et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) — NCT01514890 // *J. Hepatol.* — 2013. — Vol. 59 (3). — P. 434–41.
25. *Hongjin Huang, Mitchell L. Shiffman, Scott Friedman.* A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 46. — P. 297–306.
26. *Jacobson I.M.* Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 921–30.

27. *Kanda T., Yokosuka O., Omata M.* Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // *Biology.* – 2013. – Vol. 2. – P. 304–16.
28. *McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.* Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 29; 357 (22). – P. 2227–36.
29. *Pawlotsky J.M.* The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1979–98.
30. *Reesink H.W.* Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 997–1002.
31. *Reiberger T., Rutter K., Ferlitsch A.* et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9 (7). – P. 602–8.
32. *Ryder S.D., Irving W.L., Jones D.A.* et al. Treat Hepatitis C Study Group: Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – Vol. 451. – P. 455–60.
33. *Sarin S.K., Kumar M.* Natural history of HCV infection // *Hepatol. Int.* – 2012. – Vol. 6. – P. 684–94.
34. *Seeff L.B.* Sustained virologic response: is this equivalent to cure of chronic hepatitis C? // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57. – P. 438–40.
35. *Teresa M. Curto, Robert J. Lagier, Anna S. Lok.* et al. Predicting cirrhosis and clinical outcomes in patients with advanced chronic hepatitis C with a panel of genetic markers (CRS7) // *Pharmacogen. Genom.* – 2011. – Vol. 21 (12). – P. 851–60.
36. *Thomas D.L., Seeff L.B.* Natural history of hepatitis C // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 383–98.
37. *Tsuda N., Yuki N., Mochizuki K.* et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 406–13.

Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином

(Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования)

М. В. Маевская¹, О. О. Знойко², Е. А. Климова², С. Л. Максимов², С. Н. Кижло³, Н. А. Петроченкова⁴, Ф. И. Нагимова⁵, Ю. Н. Линькова⁶

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

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ

³Государственное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

⁴Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

⁵Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Министерства здравоохранения Республики Татарстан

⁶ЗАО «БИОКАД», Россия

Treatment of chronic hepatitis C by peginterferon alpha-2b in combination to ribavirin

(Final results of randomized comparative clinical study)

M.V. Mayevskaya¹, O.O. Znoyko², Ye.A. Klimova², S.L. Maximov², S.N. Kizhlo³, N.A. Petrochenkova⁴, F.I. Nagimova⁵, Yu.N. Linkova⁶

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

³ Saint Petersburg Federal budget healthcare institution « National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Saint Petersburg, Russia

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education «Smolensk state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁵ State autonomic healthcare institution « National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Ministry of healthcare of Tatarstan republic

⁶ CJSC «BIOKAD», Russia

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: liver.org@mail.ru; 119991, Москва, Трубевская ул., д. 8, стр. 2

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: liver.org@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. 2

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», врач-инфекционист ГУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1». Контактная информация: OlgaZnoyko@yandex.ru; 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Znojko Olga O. — MD, PhD, professor of chair of infectious diseases and epidemiology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, infectious disease physician of health department of Moscow «Infectious disease clinical hospital N 1», Contact information: OlgaZnoyko@yandex.ru; 125367, Moscow, Volokolamskoye highway, 63

Цель исследования. Сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препарата Альгерон в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг и препарата ПегИнtron в сочетании с рибавирином в рамках комбинированной терапии больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с последующим определением терапевтической дозы Альгерона.

Материал и методы. В открытое рандомизированное типа «non-inferiority» клиническое исследование II–III фазы включено 150 ранее не лечившихся препаратами интерферона взрослых больных ХГС (генотипы 1, 2, 3), рандомизированных в три лечебные группы: Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг и группа активного контроля — ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг. Все пациенты получали также рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 24–48 нед в зависимости от генотипа. В качестве первичной конечной точки эффективности использовалась частота достижения *раннего вирусологического ответа* (РВО). Для оценки полученных результатов применялся intent-to-treat анализ.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что РВО к 12-й неделе в группе Альгерона 1,5 мкг/кг наблюдался у 100% пациентов с генотипами 2/3 и у 88,5% больных с генотипом 1. В группе Альгерон 2,0 мкг/кг он зарегистрирован соответственно у 95,7 и 92,6% пациентов, в группе контроля — у 95,5 и 82,1% ($p > 0,05$ при сравнении всех показателей между группами).

На основании отсутствия различий в эффективности Альгерона при более благоприятном профиле безопасности низкой дозы исследуемого препарата была выбрана терапевтическая доза 1,5 мкг/кг/нед. По прошествии первых 12 нед терапии все пациенты 1-й и 2-й групп получали Альгерон в выбранной дозе 1,5 мкг/кг до окончания курса лечения. Поэтому ответ на момент завершения терапии (*непосредственный вирусологический ответ*, НВО) и *устойчивый вирусологический ответ* (УВО) оценивались у больных 1-й и 2-й групп совместно ($n=100$).

Среди пациентов, инфицированных 2/3 генотипами HCV, получавших Альгерон, НВО наблюдался у 93,6%, в группе контроля — у 81,8%, среди больных с 1-м генотипом вируса — соответственно в 83 и 71,4% случаев ($p > 0,05$ при сравнении всех показателей между группами).

У инфицированных 2/3 генотипами HCV, использовавших Альгерон, УВО констатирован в 83% случаев, в группе ПегИнtrона — в 81,8%. Среди пациентов с 1-м генотипом вируса он наблюдался в 67,9 и 57,1% соответственно ($p > 0,05$).

Нежелательные явления во время лечения Альгероном имели дозозависимый характер, однако их частота не превышала таковую у пациентов, получавших стандартные дозы ПегИнtrона.

Aim of investigation. Comparative study of efficacy and safety of Algeron in doses of 1,5 and 2,0 mkg/kg and PegIntron in combination to ribavirin within combined mode of treatment of patients with *chronic hepatitis C* (CHC) with subsequent assessment of therapeutic doze of Algeron.

Material and methods. In open randomized «non-inferiority» clinical study of II–III phase 150 previously untreated by interferon adult CHC patients (genotypes 1, 2, 3) were randomized in three medical groups: Algeron 1,5 mkg/kg, Algeron 2,0 mkg/kg and active control group — PegIntron 1,5 mkg/kg. All patients received ribavirin 800-1400 mg/day for 24-48 wks in relation to genotype. Early virologic response (EVR) rate was used as a primary endpoint of efficacy. Intent-to-treat the analysis was applied at rating of obtained results.

Results. The comparative analysis has demonstrated, that EVR at the 12-th week in group of Algeron 1,5 mkg/kg was observed in 100 % of patients with genotypes 2/3 and in 88,5% of patients with genotype 1. In Algeron 2,0 mkg/kg group it was registered at 95,7 and 92,6 % of patients respectively, in control group — in 95,5 and 82,1% ($p > 0,05$ in comparison of all scores between groups).

As no distinctions in Algeron efficacy were revealed, at more favorable safety profile of low doze, the therapeutic doze of 1,5 mkg /kg/wk has been chosen. After the first 12 wks of treatment all patients of the 1-st and 2-nd groups received Algeron in the chosen doze of 1,5 mkg/kg up to termination of the treatment course. Therefore the response at the end of treatment (direct virologic response, DVR) and sustained virologic response (SVR) were estimated for patients of the 1-st and 2-nd groups in common ($n=100$).

Among patients with HCV 2/3 genotypes, receiving Algeron, DVR was observed in 93,6%, in control group — in 81,8%, in patients with the 1-st virus genotype — in 83 and 71,4 % of cases respectively ($p > 0,05$ at comparison of all scores between groups).

In patients with 2/3 genotypes HCV, at Algeron therapy, SVR was reached in 83 % of cases, in PegIntron group — in 81,8 %. In patients with the 1-st virus genotype it was observed in 67,9 and 57,1 % respectively ($p > 0,05$).

The adverse events were registered during treatment by Algeron, in dose-dependent manner, however their frequency had did not exceed that in patients receiving standard PegIntron dozes.

Conclusions. Study results prove high efficacy and safety of Algeron in suppression of hepatitis C virus replication and allow to recommend its application at previously untreated patients with CHC in a doze of 1,5 mkg/kg/wk for 24-48 wks in relation to genotype HCV.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, cepeginterferon alpha-2b, Algeron.

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», врач-инфекционист ГУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1».

Контактная информация: elena_klimova@mail.ru; 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Klimova Elena A. — MD, PhD, professor, chair of infectious diseases and epidemiology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, infectious disease physician of health department of Moscow « Infectious disease clinical hospital #1», Contact information: elena_klimova@mail.ru; 125367, Moscow, Volokolamskoye highway, 63

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Альгерона в подавлении репродукции вируса гепатита С и позволяют рекомендовать его использование у ранее не леченных пациентов с ХГС в дозе 1,5 мкг/кг/нед в течение 24–48 нед в зависимости от генотипа HCV.

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

С момента открытия *вируса гепатита С* (HCV) прошло уже более двадцати лет, и накопленные знания о молекулярной биологии вируса, клинических особенностях протекания инфекции и ее исходах делают очевидными серьезность отдаленных последствий HCV-инфицирования и актуальность данной проблемы для общественного здравоохранения. Представляют эпидемиологическую опасность больные *хроническим гепатитом С* (ХГС), являющиеся резервуаром инфекции, доля которых, по экспертным оценкам, составляет 3% от общей популяции людей в мире [12, 14]. Остроту проблемы гепатита С усугубляют специфика протекания инфекционного процесса — преобладание субклинических форм, маскирующих как переход патологического процесса из острого в хронический, так и длительное существование некрвоспалительного процесса в печени. Такое прогредиентное течение HCV-инфекции нередко приводит к клинической манифестации лишь на поздних стадиях заболевания, трансформирующихся в тяжелый фиброз и *цирроз печени* (ЦП), которые, в свою очередь, имеют четкую ассоциацию с гепатоцеллюлярным раком [2]. Пациенты, у которых диагностирован цирроз HCV-этиологии, имеют вероятность смертельного исхода в течение первого года примерно в 33% случаев [6, 16]. Риск возникновения *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) у больных ХГС в 17 раз превышает таковой в общей популяции [8, 9, 18].

Учитывая значительный риск развития декомпенсированных форм заболевания печени, современные российские и международные рекомендации по лечению ХГС определяют всех пациентов с хронической HCV-инфекцией как потенциальных кандидатов для проведения этиологического лечения независимо от исходной биохимической активности [2, 5, 10]. Согласно общепризнанным стандартам, терапией первой линии является использование пегилированного интерферона альфа в сочетании с рибавирином. У пациентов с 1-м генотипом HCV, особенно при сочетании с неблагоприятными предикторными факторами, одобренным является применение ингибиторов протеазы, но и они назначаются в настоящее время только на фоне приема пегинтерферона и рибавирина [11, 13].

Достижение конечной цели *противовирусной терапии* (ПВТ) в виде *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), который констатируется как отрицательный результат исследования на РНК HCV через 24 нед после проведенного курса ПВТ, позволяет остановить прогрессирование заболевания до стадии ЦП и ГЦК, увеличивая таким образом продолжительность и качество жизни пациентов [1, 10, 17].

До недавнего времени клинической практике были доступны только два препарата пегилированного интерферона — пегинтерферон альфа-2b (ПегИнтрон) и пегинтерферон альфа-2a (Пегасис). Значительным лимитирующим фактором их использования является довольно высокая стоимость, что ведет к ограниченной доступности этих препаратов для российских пациентов. Высокая востребованность в пегилированных интерферонах альфа для лечения ХГС послужила предпосылкой для создания следующего в этом классе препарата. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработана оригинальная молекула пегинтерферона альфа, физико-химические свойства которой, как предполагалось, должны обеспечивать, как минимум, эквивалентную терапевтическую эффективность, а также по возможности нести некоторые преимущества.

Отличительной особенностью разработанного препарата является содержание всего 1 позиционного изомера в отличие от пегинтерферона альфа-2b, представляющего смесь из 13 изомеров, и пегинтерферона альфа-2a, содержащего 6 изомеров. Стоит сказать, что каждый из изомеров имеет различную противовирусную активность. Наличие же в составе препарата одного изомера позволяет говорить о стабильной прогнозируемой противовирусной активности за счет отсутствия гетерогенности биологических свойств множества изомеров, как это имеется у других препаратов пегинтерферона альфа. Кроме того, новый препарат пегинтерферона имеет устойчивую пептидную связь между *полиэтиленгликолем* (ПЭГ) и интерфероном альфа, что определяет стабильность препарата в водных растворах (в отличие от пегинтерферона альфа-2b) и отсутствие необходимости разведения лекарственного вещества перед инъекцией. Данные особенности, наряду с использованием ПЭГ с молекулярной массой

20 кДа, определяющего особенности фармакокинетики и обеспечивающего длительную циркуляцию интерферона альфа в крови, позволили экспертам ВОЗ присвоить новое *международное непатентованное наименование* (МНН) препарату — *цепэгинтерферон альфа-2b* (серегинтерферон альфа-2b) [15]. Торговое название лекарственного средства — Альгерон.

Следует отметить, что поскольку в процессе синтеза молекулы цепэгинтерферона, входящего в состав препарата Альгерон, пегилирование интерферона альфа происходит по аминокислоте N-концевого метионина, в препарате отсутствуют молекулы белка, содержащие T-концевой метионин, что соответствует международным требованиям.

Альгерон прошел полный спектр исследований, необходимых для разработки оригинального биотехнологического препарата. Комплекс доклинических испытаний позволил продемонстрировать выраженное иммуностропное и противовирусное действие Альгерона в отсутствие значимой токсичности. В процессе проведения I фазы клинического исследования на здоровых добровольцах определен диапазон предполагаемых терапевтических доз препарата, а также изучены *фармакокинетические* (ФК) и *фармакодинамические* (ФД) свойства, профиль безопасности Альгерона [3, 4, 7]. С учетом полученных результатов представилось возможным приступить к изучению эффективности и безопасности Альгерона в условиях клинического исследования II–III фазы с применением стандартной схемы терапии ХГС.

Материал и методы исследования

В рамках многоцентрового открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования в параллельные группы включено 150 взрослых (в возрасте 18–70 лет) больных ХГС, ранее не леченных препаратами интерферонов, в том числе пациентов с компенсированным ЦП (класс А по Чайлду–Пью). Участники исследования рандомизированы в три группы терапии в соотношении 1:1:1, без ослепления. В двух основных группах больные получали Альгерон в дозе 1,5 мг/кг/нед или 2,0 мг/кг/нед в сочетании с рибавирином 800–1400 мг/сут, в группе активного контроля — ПегИнtron в дозе 1,5 мг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут. Пациенты были равномерно распределены по основным предикторным факторам между группами, поскольку выполнялась стратификация участников по четырем признакам — возрасту, полу, генотипу HCV и вирусной нагрузке.

После 12 нед лечения проводилась оценка эффективности терапии: частота достижения *быстрого* (после 4 нед) и *раннего* (после 12 нед)

вирусологических ответов (БВО и РВО) по данным *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) сыворотки крови на РНК HCV (чувствительность 15 МЕ/мл). У больных с отсутствием вирусологического ответа после 12 нед ПВТ отменялась, и они выбывали из исследования; пациенты, достигшие вирусологического ответа, продолжали получать терапию в течение еще 12 или 36 нед в зависимости от генотипа HCV. Общая продолжительность ПВТ стандартная: для пациентов с 1-м генотипом HCV — 48 нед, со 2-м или 3-м генотипом — 24 нед.

По прошествии всеми участниками исследования 12-недельного периода терапии был выполнен анализ эффективности и безопасности препарата, а также его сравнительных ФК- и ФД-параметров. Как было предусмотрено дизайном исследования, на основании полученных данных в течение первых 12 нед лечения производился выбор терапевтической дозы Альгерона, отвечающей оптимальному балансу соотношения «риск — польза». После проведенного анализа все пациенты 1-й и 2-й основных групп получали Альгерон в выбранной дозе независимо от того, сколько инъекций препарата необходимо было сделать для завершения полного курса терапии. Дозирование ПегИнтрона на протяжении всего исследования не изменялось. На этих сроках также выполнялось ПЦР-исследование на РНК HCV с целью оценки ответа на момент окончания терапии — *непосредственного вирусологического ответа* (НВО). По прошествии 24 нед после последнего приема препаратов оценивался *устойчивый вирусологический ответ* (УВО).

Для определения эффективности лечения использовали *модифицированный ИТТ (intent-to-treat) анализ* (mITT), который включал показатели всех пациентов, которые были отнесены к какой-либо группе лечения (рандомизированы), получили хотя бы 1 дозу изучавшихся препаратов и не были исключены в начале исследования из-за серьезных нарушений правил и критериев включения/невключения протокола.

Статистическая обработка полученных результатов включала определение типа имеющихся данных и вида их распределения с применением критериев Шапиро–Уилка и Лиллефорса. В случае нормального распределения значений и равенства дисперсий (тест Левена) для оценки достоверности различий использовали классический критерий Стьюдента. В случае если распределение признаков являлось отличным от нормального, использовались непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона для количественных или порядковых анализируемых признаков. *Точный критерий Фишера* (ТКФ) применялся для любых двумерных таблиц в том случае, если хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот значение было меньше или

равно 5. Критерий хи-квадрат (χ^2) использовался, если частоты во всех ячейках таблицы ожидаемых частот были больше или равны 5 (с поправкой Йетса). Для оценки бинарных признаков применялся показатель соотношения шансов (*Odds Ratio*, OR) и рассчитывались 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

В mITT-анализ вошли данные 150 пациентов, рандомизированных в три группы терапии по 50 человек в каждой. Средний возраст больных на момент включения в исследование составил 35 [30–41] лет. Использование возрастной градации (≤ 40 лет и > 40 лет) в качестве одного из параметров стратифицирования на этапе нормализации позволило равномерно распределить участников между группами по возрастному признаку, являющемуся, как известно, одним из предикторов успешности ПВТ. Отмечено преобладание пациентов мужского пола, которые составляли около $\frac{2}{3}$ из всей выборки пациентов. Соотношение лиц мужского и женского пола в исследуемых группах

(в том числе в подгруппах в зависимости от генотипа вируса) не имело статистически значимых различий (табл. 1).

У 52–56% больных в каждой группе диагностирован 1-й генотип вируса гепатита С. Стратифицирование по уровню вирусемии позволило равномерно распределить в исследуемые группы пациентов с высокой ($> 8 \times 10^5$ МЕ/мл) вирусной нагрузкой – около $\frac{1}{3}$ больных и низким уровнем вирусемии ($\leq 8 \times 10^5$ МЕ/мл) – примерно $\frac{2}{3}$ обследованных. Средняя масса тела пациентов на скрининге составила в группе 1 (Альгерон 1,5 мг/кг) 79,5 (68–85) кг, в группе 2 (Альгерон 2,0 мг/кг) – 85 (67–90) кг, в группе 3 (ПегИнtron) – 74,5 (63–80) кг ($p > 0,05$). Анализ средних значений массы тела внутри групп в зависимости от генотипа вируса также не выявил статистически значимых различий в сформированных выборках больных.

Фармакогенетический анализ совокупностей аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 в гене *интерлейкина 28В* (IL-28В) показал, что среди участников 1-й группы генотип rs12979860 Т/Т обнаружен у 7 человек (14% от количества пациентов в группе), С/Т

Таблица 1.

Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование, абс. число (%)

Параметр	Альгерон 1,5 мг/кг (n=50)	Альгерон 2,0 мг/кг (n=50)	ПегИнtron 1,5 мг/кг (n=50)
НСV генотип 1	26 (52)	27 (54)	28 (56)
НСV генотипы 2/3	24 (48)	23 (46)	22 (44)
Мужчины	37 (74)	34 (68)	35 (70)
Женщины	13 (26)	16 (32)	15 (30)
Возраст ≤ 40 лет	40 (80)	35 (70)	36 (72)
Масса тела ≤ 70 кг	16 (32)	15 (30)	21 (42)
Вирусная нагрузка, МЕ/мл:			
высокая ($> 8 \times 10^5$)	17 (34)	16 (32)	14 (28)
низкая ($\leq 8 \times 10^5$)	33 (66)	34 (68)	36 (72)

Таблица 2.

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от типа полиморфизма rs12979860 (С>Т) и rs8099917 (Т>G) гена IL-28В, абс. число (%)

Тип нуклеотидных замен в регионе IL-28В	Тип полиморфизма IL-28В	Альгерон 1,5 мг/кг (n=50)	Альгерон 2,0 мг/кг (n=50)	ПегИнtron 1,5 мг/кг (n=50)
rs12979860 (С>Т)	С/С	19 (38)	17 (34)	13 (26)
	С/Т	24 (48)	26 (52)	26 (52)
	Т/Т	7 (14)	7 (14)	11 (22)
rs8099917 (Т>G)	Т/Т	25 (50)	28 (56)	20 (40)
	G/Т	22 (44)	20 (40)	24 (48)
	G/G	3 (6)	2 (4)	6 (12)

генотип — у 24 (48%), С/С — у 19 (38%). Во 2-й группе в число носителей гена Т/Т вошло 7 (14%) человек, Т/С — 26 (52%) и С/С — 17 (34%). В группе сравнения соответственно 11 (22%), 26 (52%) и 13 (26%) — табл. 2.

Распределение пациентов в группах в зависимости от полиморфизма rs809917 (Т>G) было следующим. В группе 1 Т/Т генотип обнаружен у 25 (50%) пациентов, G/T — у 22 (44%), G/G — у 3 (6%). Среди лиц, получавших Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг/нед, Т/Т генотип наблюдался у 28 (56%) человек, G/T — у 20 (40%), G/G — у 2 (4%). В группе ПегИнтрона распределение генотипов составило 20 (40%), 24 (48%) и 6 (12%) соответственно.

Оценка частоты достижения быстрого вирусологического ответа

Сравнительный анализ частоты достижения БВО после 4 нед терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (15 МЕ/мл), не выявил статистически достоверных различий между исследуемыми группами. Среди пациентов с 1-м генотипом вируса БВО достигнут в 1-й группе в 42,3% случаев, во 2-й — в 22,2%, в 3-й — в 42,9% ($\chi^2 = 0,8$ при сравнении частоты в 1-й и 3-й группах; $\chi^2 = 0,18$ при сопоставлении 2-й и 3-й групп). У пациентов с генотипом, отличным от 1-го, БВО зарегистрирован в 1-й группе в 87,5%, во 2-й — в 95,7%, в группе сравнения — в 95,5%. Двусторонний ТКФ составил 0,6 и 1 при сопоставлении групп 1 и 3 и групп 2 и 3 соответственно.

Оценка частоты достижения раннего вирусологического ответа

РВО констатировался при наличии отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (ниже предела детекции 15 МЕ/мл) либо при снижении вирусемии в ≥ 100 раз ($2\log_{10}$) после 12 нед лечения. У обследованных 1-й группы, которым был назначен Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, ранний ответ наблюдался у 100% лиц с 2/3 генотипами HCV, а в подгруппе с 1-м генотипом не отмечался лишь у 3 больных, в остальных 88,5% случаев был достигнут (рис. 1). В группе 2 (Альгерон 2,0 мкг/кг) РВО зарегистрирован у 92,6% инфицированных 1-м генотипом HCV и в 95,7% случаев среди пациентов с 2/3 генотипами вируса (см. рис. 1). В группе ПегИнтрона частота РВО в популяции больных, имевших 1-й генотип вируса, составила 82,1%. Среди пациентов со 2/3 генотипами РВО достигнут в 95,5% (см. рис. 1).

Анализ полученных результатов показал отсутствие статистически значимых различий между группами, получавшими Альгерон в разных дозах, и группой больных, применявших препарат сравнения, в том числе в зависимости от генотипа.

Выбор терапевтической дозы Альгерона

После того как все пациенты прошли 12-недельный курс терапии, был проведен анализ эффективности и безопасности исследуемых режимов лечения, на основании которого выбрана оптимальная терапевтическая доза Альгерона. Основными критериями для выбора, позволяющими прогнозировать высокую вероятность получения положительного эффекта и достаточно низкую вероятность появления нежелательных побочных и токсических эффектов, являлись:

- ♦ сравнительные результаты эффективности Альгерона в двух различных дозах в течение первых 12 нед,
- ♦ сравнительный анализ ФК- и ФД-параметров препарата в двух различных дозах (увеличение концентрации интерферона- α по сравнению с исходными показателями и степень максимального прироста интерферон-индуцированного биомаркера — неоптерина),
- ♦ профиль безопасности и переносимости двух различных дозировок Альгерона в первые 12 нед лечения.

Оценка частоты достижения БВО и РВО показала отсутствие статистически значимой разницы между группами пациентов, применявших Альгерон в различных дозах. С учетом результатов исследования ФК Альгерона отмечалось статистически значимое увеличение концентрации интерферона- α по сравнению с исходными показателями во всех группах. В то же время продемонстрировано отсутствие различий между двумя дозировками Альгерона в динамике концентраций интерферона- α . Изучение ФД-эффектов препарата в группах пациентов, применявших его в дозе 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг, показало достоверное в равной степени увеличение концентрации неопте-

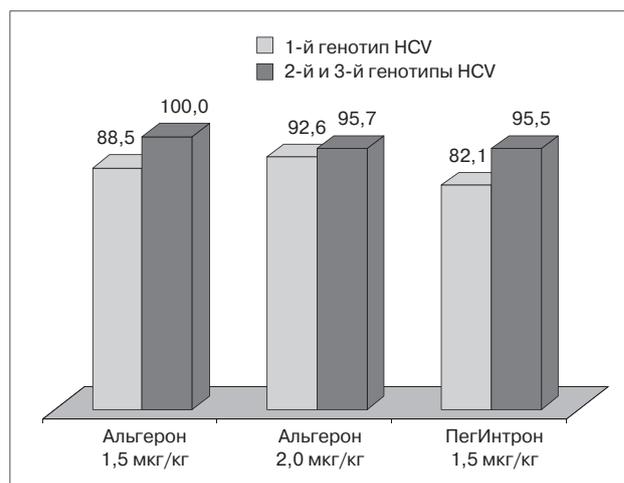


Рис. 1. Частота достижения РВО в исследуемых группах в мИТТ-анализе в зависимости от генотипа HCV, %

рина, являющегося маркером биологической активности интерферона, в обеих исследуемых группах.

Профиль безопасности в течение первых 12 нед использования Альгерона в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг являлся, в целом, аналогичным таковому у ПегИнтрона. Однако при использовании 2,0 мкг/кг чаще требовалось контролировать вводимые дозы из-за нежелательных явлений, а также использовать филграстим для коррекции нейтропении.

На основании полученных результатов, свидетельствующих об отсутствии разницы в эффективности (достижении БВО и РВО), ФК- и ФД-параметрах, а также с учетом более благоприятного профиля безопасности меньшей дозы исследуемого препарата выбрана терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг.

Оценка частоты достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии

Частота достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ) оценивалась у пациентов с 2/3 генотипами HCV через 24 нед, у инфицированных 1-м генотипом — спустя 48 нед в соответствии со стандартным режимом лечения ХГС в зависимости от генотипа вируса. Достижение НВО констатировалось в случае отрицательного результата при проведении ПЦР на РНК HCV (менее 15 МЕ/мл) в указанные сроки.

Согласно дизайну исследования, все пациенты, получавшие Альгерон, должны были в дальнейшем получать выбранную в качестве терапевтической дозу препарата независимо от того, сколько инъекций необходимо было сделать до окончания полного курса терапии. Поэтому после анализа первых 12 нед лечения пациенты 1-й и 2-й групп получали Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг. Соответственно сравнительный анализ вирусологических ответов (непосредственного и устойчивого) проводился между пациентами, получавшими Альгерон, независимо от того, какая доза препарата изначально была назначена, и между аналогичными показателями в группе сравнения (ПегИнтрон).

Среди инфицированных 1-м генотипом HCV пациентов, получавших Альгерон, НВО наблюдался у 83% (у 44 человек из 53), среди аналогичных пациентов, применявших ПегИнтрон, — у 71,4% (у 20 из 28); OR=1,96, 95% ДИ 0,66–5,8 (табл. 3). У больных с 2/3 генотипами ответ на момент окончания терапии зафиксирован в 93,6% случаев среди пациентов группы Альгерона (у 44 из 47 пациентов) и в 81,8% случаев в группе сравнения — у 18 из 22 человек (OR=3,3, 95% ДИ 0,66–16,10).

Таким образом, можно констатировать, что НВО отмечался с одинаковой частотой как в группах получавших Альгерон, так и в группе активного контроля, участники которой применяли ПегИнтрон. Статистически значимых различий

в частоте достижения НВО не отмечено и при анализе полученных данных в подгруппах больных, стратифицированных по генотипу HCV.

Оценка частоты достижения УВО

Частота достижения УВО оценивалась как доля рандомизированных пациентов в каждой группе с достижением отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (<15 МЕ/мл) через 24 нед после окончания лечения.

У лиц, имевших 1-й генотип, УВО отмечен у 36 (67,9%) из 53 участников, получавших Альгерон, и у 16 (57,1%) из 28 применявших ПегИнтрон (mITT-анализ) — см. табл. 3. Статистически значимой разницы представленных данных не получено (OR=1,59, 95% ДИ 0,60–4,10).

Пациенты, инфицированные 2/3 генотипами HCV, достигли УВО в 83% случаев (39 из 47) в группе Альгерона и в 81,8% случаев (18 из 22) в группе ПегИнтрона (OR=1,1, 95% ДИ 0,29–4,07) — см. табл. 3.

Полученные результаты позволяют заключить, что частота достижения конечной цели терапии хронического гепатита С — устойчивого вирусологического ответа при использовании препарата Альгерон не имеет статистически значимых различий по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, применявших в качестве препарата сравнения ПегИнтрон, включенный в стандарт комбинированной ПВТ хронической HCV-инфекции.

Дополнительно для оценки частоты УВО использовался per-protocol analysis, который включал данные всех пациентов, прошедших запланированный курс терапии (см. табл. 3).

Среди пациентов с 1-м генотипом, применявших Альгерон, полный 48-недельный курс лечения прошли 44 из 53 пациентов. У данных участников УВО регистрировался в 81,8% случаев (см. табл. 3). Причинами досрочного окончания терапии являлись: отсутствие РВО ($n=4$), нежелательные явления ($n=3$), определяемая вирусная нагрузка на 24-й неделе терапии ($n=1$), отзыв согласия ($n=1$).

Среди пациентов с 2/3 генотипами запланированный 24-недельный курс терапии Альгероном прошли 44 из 47 больных. Из этих 44 пациентов УВО достигли 88,6%. Причинами досрочного выбытия из исследования в 2 случаях послужило отсутствие приверженности лечению и несоблюдение процедур протокола участниками, в 1 случае — добровольный отзыв согласия на участие в исследовании.

В группе активного контроля полный 48-недельный курс выполнен у 20 из 28 пациентов с 1-м генотипом HCV. УВО у данных пациентов достигнуто в 80% случаев. Причинами досрочного выбытия из исследования и отмены проводимого лечения являлись: отсутствие РВО ($n=4$), нежелательные явления ($n=4$).

Таблица 3

Частота достижения НВО и УВО в исследуемых группах, абс. число (%)

Результат	Альгерон + рибавирин (n=100)			ПегИнтрон + рибавирин (n=50)		
	Все генотипы (n=100)	1-й генотип HCV (n=53)	2/3-й генотипы HCV (n=47)	Все генотипы (n=50)	1-й генотип HCV (n=28)	2/3-й генотипы HCV (n=22)
Непосредственный вирусологический ответ (mITT-анализ)	88 из 100 (88,0)	44 из 53 (83,0)	44 из 47 (93,6)	38 из 50 (76,0)	20 из 28 (71,4)	18 из 22 (81,8)
Устойчивый вирусологический ответ (mITT-анализ)	75 из 100 (75,0)	36 из 53 (67,9)	39 из 47 (83,0)	34 из 50 (68,0)	16 из 28 (57,1)	18 из 22 (81,8)
Per protocol-анализ	Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин (n=88)			ПегИнтрон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин (n=38)		
	Все генотипы (n=88)	1-й генотип HCV (n=44)	2/3-й генотипы HCV (n=44)	Все генотипы (n=38)	1-й генотип HCV (n=20)	2/3-й генотипы HCV (n=18)
Устойчивый вирусологический ответ	75 из 88 (85,2)	36 из 44 (81,8)	39 из 44 (88,6)	34 из 38 (89,5)	16 из 20 (80,0)	18 из 18 (100,0)

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении всех соответствующих показателей между группами и подгруппами в зависимости от генотипа HCV.

Пациенты, имеющие 2/3 генотипы вируса, прошли полный курс терапии ПегИнтроном в течение 24 нед в 18 случаях из 22. В этой подгруппе УВО зарегистрирован у всех больных. Досрочное выбывание из исследования в 3 случаях было связано с развитием нежелательных явлений, в 1 случае — с нарушением приверженности терапии и несоблюдением процедур исследования.

Полученные результаты о частоте достижения НВО и УВО в исследуемых группах, рассчитанной на основании mITT-принципа, а также о частоте достижения УВО в подгруппе пациентов, прошедших полный курс предписанного лечения (per protocol), суммированы в табл. 3.

Представляет интерес разделение больных, не достигших УВО, на подгруппы в зависимости от типа ответа на терапию. В группе пациентов, не имевших УВО вследствие вирусологической неудачи, которые получали Альгерон, доля участников с нулевым ответом (Null Response) составила 22,2% (4 из 18), с частичным ответом (Partial Response) — 5,6% (1 из 18), с рецидивами (Relapse) — 72,2% (13 из 18). В группе контроля среди лиц, не достигших УВО вследствие вирусологической неудачи, доля участников с Null Response составила 57,1% (4 из 7), с Relapse — 42,9% (3 из 7) — рис. 2.

Оценка частоты достижения биохимического ответа

В настоящем исследовании было предусмотрено проведение биохимического анализа крови на каждом плановом визите — в первый месяц лечения 2 раза, далее — 1 раз в месяц (при нали-

чии значимых отклонений чаще) с целью оценки эффективности лечения и выявления возможного токсического действия проводимой терапии на функцию печени и почек для последующей модификации дозы препаратов.

На основании сывороточной концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ), отражающей степень цитолитических процессов в печени, оценивалась частота достижения биохимического ответа, которая рассчитывалась как доля больных (%) с зарегистрированным уровнем АлАТ ≤ 40 Ед/л для мужчин и ≤ 31 Ед/л для женщин (согласно референсным значениям центральной лаборатории) после 12, 24 и 48 нед терапии (для пациентов с 1-м генотипом) и через 24 нед после окончания лечения.

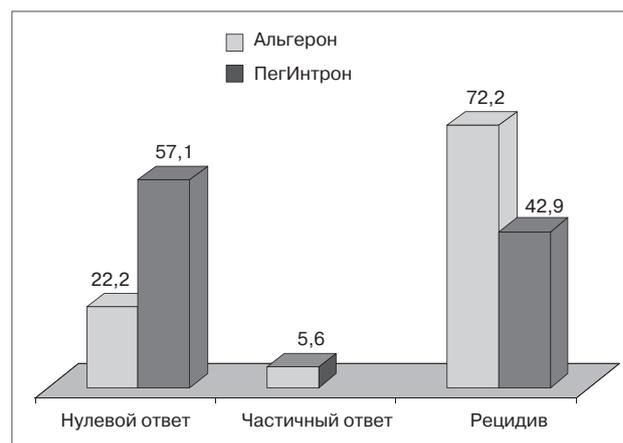


Рис. 2. Распределение пациентов в исследуемых группах, не достигших УВО вследствие вирусологической неудачи, по типу ответа на терапию, %

Таблица 4

Частота основных нежелательных явлений в исследуемых группах, абс.число (%)

Нежелательное явление	Альгерон (n=101)	ПегИнтрон (n=50)	Значение p (двусторонний ТКФ) при сравне- нии групп
Гриппоподобный синдром	86 (85,15)	49 (98)	p=0,02
Астения (слабость, вялость, усталость)	63 (62,38)	22 (44)	p=0,04
Снижение массы тела:			
1-й степени	25 (24,75)	12 (24)	p=1
2-й степени	11 (10,9)	8 (16)	p=0,44
3-й степени	1 (0,99)	—	—
Гипотиреоз	3 (2,97)	1 (2)	p=1
Тиретоксикоз	1 (0,99)	—	—
Хронический тиреоидит	1 (0,99)	—	—
Головная боль	52 (51,48)	32 (64)	p=0,17
Головокружение	12 (11,89)	5 (10)	p=0,79
Депрессия	13 (12,87)	3 (6)	p=0,27
Тревожность, беспокойство	2 (1,98)	—	—
Раздражительность, эмоциональная лабильность	15 (14,85)	4 (8)	p=0,3
Нарушения сна	9 (8,91)	4 (8)	p=1
Тошнота	14 (13,86)	7 (14)	p=1
Рвота	6 (5,94)	3 (6)	p=1
Боли в животе	9 (8,91)	3 (6)	p=0,75
Изжога	5 (4,95)	1 (2)	p=0,66
Снижение аппетита	10 (9,90)	10 (20)	p=0,12
Диарея	17 (16,83)	4 (8)	p=0,21
Сухой кашель	16 (15,84)	5 (10)	p=0,45
Меноррагия	—	1 (2)	
Дисменорея	4 (3,96)	2 (4)	p=1
Миалгии	30 (29,70)	24 (48)	p=0,03
Артралгии	33 (32,67)	16 (32)	p=1
Оссалгии	5 (4,95)	1 (2)	p=0,66
Алопеция	27 (26,73)	12 (24)	p=0,84
Кожный зуд	21 (20,79)	7 (14)	p=0,38
Сыпь	14 (13,86)	6 (12)	p=0,81
Сухость, шелушение кожи	23 (22,77)	7 (14)	p=0,28
Лейкопения:			
1-й степени	29 (28,71)	13 (26)	p=0,85
2-й степени	45 (44,55)	23 (46)	p=1
3-й степени	20 (19,80)	11 (22)	p=0,83
Нейтропения:			
1-й степени	11 (10,90)	10 (20)	p=0,14
2-й степени	36 (35,64)	14 (28)	p=0,37
3-й степени	29 (28,71)	13 (26)	p=0,85
4-й степени	2 (1,98)	1 (2)	p=1
Лимфопения:			
1-й степени	8 (7,92)	9 (18)	p=0,098

Продолжение табл. 4 на с. 62

Окончание табл. 4

2-й степени	—	2 (4)	—
3-й степени	—	1 (2)	—
Тромбоцитопения:			
1-й степени	47 (46,53)	23 (56)	p=1
2-й степени	6 (5,94)	2 (4)	p=0,72
3-й степени	2 (1,98)	3 (6)	p=0,33
Анемия:			
1-й степени	73 (72,28)	33 (66)	p= 0,45
2-й степени	12 (11,88)	8 (16)	p=0,61
Гипергликемия	15 (14,85)	5 (10)	p=0,46
Гипогликемия	17 (16,83)	8 (16)	p=1
Повышение уровня тиреотропного гормона	12 (11,88)	3 (6)	p=0,39
Снижение уровня тиреотропного гормона	6 (5,94)	5 (10)	p=0,51

У большинства пациентов как в группе Альгерона, так и в группе ПегИнтрона нормализация уровня АЛАТ происходила к 12-й неделе терапии независимо от генотипа вируса. Не отмечено статистически значимых различий между группами по частоте достижения биохимического ответа в контрольные временные точки.

Оценка безопасности

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях пациентов, получивших хотя бы одну дозу препаратов в рамках клинического исследования. В анализ включены данные 101 больного, получившего хотя бы одну дозу Альгерона (с учетом пациента, выбывшего на ранних стадиях исследования по причине нарушения правил протокола — выраженная депрессия по шкале Бека до проведения одной инъекции, который был исключен из mITT-анализа), и 50 пациентов, получивших хотя бы одну дозу ПегИнтрона.

В целом, все зарегистрированные нежелательные явления (табл. 4) были типичными для терапии препаратами интерферонов и рибавирина. Наиболее частой нежелательной реакцией являлось появление гриппоподобного синдрома, имевшего четкую временную связь с инъекцией пэгинтерферона альфа. Гриппоподобный синдром характеризовался лихорадкой, головной болью, ломотой в теле, возникающими в течение нескольких часов после введения интерферона и сохраняющимися, как правило, не более 2–3 сут. Выраженность данной симптоматики регрессировала по мере увеличения длительности терапии. Гриппоподобный синдром наблюдался у 86 (85,15%) пациентов, получавших Альгерон, и у 49 (98%) больных группы сравнения (см. табл. 4). Различия между группами оказались статистически значимыми (двусторонний ТКФ=0,02), что, по всей видимости, связано с некоторыми фарма-

кокинетическими отличиями данных препаратов, в частности с меньшим объемом распределения Альгерона.

Для группы Альгерона более характерным было возникновение астенического синдрома (слабость, вялость, усталость) без лихорадки в первые сутки после выполнения очередной инъекции препарата (обнаружены статистически значимые различия между группами по частоте регистрации астении).

К часто встречающимся нежелательным явлениям относились головная боль, а также различные изменения со стороны психики (в основном в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, депрессии). Связь указанных побочных реакций с проводимой терапией расценивалась исследователями как определенная. Достоверных различий по частоте данных нежелательных явлений в группах изучаемого препарата и препарата сравнения не найдено.

Характерные для применения интерферонов и рибавирина гематологические отклонения наблюдались в обеих группах пациентов. Наиболее часто отмечалась лейкопения, зарегистрированная у 94 больных, получавших Альгерон (93%) и у 47 пациентов, получавших ПегИнтрон (94%). При этом клинически значимая лейкопения (2-й и 3-й степени) зарегистрирована у 65 (64,4%) больных группы Альгерона и у 34 (68%) пациентов группы сравнения (p>0,05). Характерными сдвигами лейкоцитарной формулы являлись нейтропения, лимфопения, лимфоцитоз. Также констатированы: тромбоцитопения — у 55 (54%) больных, получавших Альгерон, и у 28 (56%) пациентов группы сравнения, и анемия — у 85 (84%) больных группы Альгерона и у 41 (82%) пациента группы сравнения. Статистически значимых различий между группами при анализе показателей в зависимости от степени выявляемых отклонений не обнаружено.

Необходимость в снижении дозы препаратов, применявшихся в рамках данного клинического исследования (Альгерон, ПегИнtron, Ребетол), и назначения сопутствующей терапии для коррекции гематологических нарушений возникла у 46 (44,5%) человек в группе Альгерона и у 20 (40%) в группе ПегИнтрона. При этом введение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов проводилось у 30,7% пациентов, получавших исследуемый препарат, и у 26%, применявших препарат сравнения. Это различие не является статистически достоверным ($p=0,56$) и связано с тем, что в начальном периоде исследования 50% больных из группы Альгерона получали большую дозу интерферона альфа-2b (2,0 мкг/кг/нед), что привело к увеличению частоты потребности в использовании филграстима. Необходимость в коррекции дозы или отмене ИФН в связи с развитием лейко-, нейтро- и тромбоцитопении возникла у 8 (7,92%) пациентов в группе Альгерона и у 5 (10%) в группе ПегИнтрона. Потребность в коррекции дозы или отмене Ребетола вследствие анемии отмечалась у 7 (6,93%) человек в группе Альгерона и у 8 (16%) в группе сравнения.

В целом можно сказать, что частота встречаемости большинства нежелательных явлений в группах Альгерона и ПегИнтрона не имеет статистически достоверного различия. Таким образом, в проведенном исследовании продемонстрированы схожие профили безопасности для данных препаратов.

Заключение

В настоящем исследовании гипотеза состояла в том, что терапевтическая эффективность Альгерона, а также профиль безопасности препарата, как минимум, не будут уступать аналогичным параметрам у разрешенного к медицинскому применению препарата ПегИнtron. Для определения оптимальной дозы Альгерона, позволяющей достичь наибольшей эффективности и безопасности в терапии ХГС, были сформированы две группы больных, получавших Альгерон в двух дозах из предполагаемого терапевтического диапазона (1,5 и 2,0 мкг/кг).

Сравнительный анализ частоты достижения вирусологических ответов, оцениваемых в стандартные сроки (через 4, 12 нед, на момент окончания терапии и спустя 24 нед после завершения лечения), продемонстрировал отсутствие различий между группами пациентов, получавших терапию Альгероном и ПегИнтроном, в том числе при анализе полученных данных в подгруппах больных в зависимости от генотипа вируса гепатита С.

Проведенный анализ частоты развития нежелательных явлений при применении исследуемых режимов ПВТ, в целом, показал наличие схожих профилей безопасности как в группах Альгерона, так и в группе сравнения. Побочные реакции, регистрирующиеся у участников исследования, являлись характерными для терапии препаратами пегилированных интерферонов и рибавирина.

Отсутствие различий в эффективности, ФК- и ФД-параметрах при использовании Альгерона в дозе 1,5 мкг/кг по сравнению с 2,0 мкг/кг, а также обнаружение тенденции дозозависимого характера в возникновении ряда нежелательных явлений при применении Альгерона позволили сделать вывод об оптимальной терапевтической дозе указанного препарата, равной 1,5 мкг/кг/нед.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что препарат пегилированного интерферона альфа-2b Альгерон является эффективным и безопасным средством терапии хронической HCV-инфекции, не уступая по этим параметрам зарегистрированному препарату ПегИнtron, признанному стандартом в лечении гепатита С.

Выводы

Применение препарата Альгерон в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных больных характеризуется высокой эффективностью, позволяя достичь устойчивого вирусологического ответа у 83% пациентов, инфицированных 2/3 генотипами HCV, и у 67,9% больных с 1-м генотипом HCV. Статистически значимых различий с препаратом сравнения ПегИнtron не обнаружено.

Использование Альгерона в лечении больных ХГС характеризуется приемлемым профилем безопасности с наличием побочных реакций, характерных для всех вводимых парентерально препаратов интерферона. В общей сложности статистически значимых различий с препаратом сравнения ПегИнtron по частоте и выраженности нежелательных явлений не выявлено.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение Альгерона в терапии ХГС у ранее не леченных пациентов по следующей схеме:

– при инфицировании 1-м или 4-м генотипом HCV Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 48 нед.

– при инфицировании 2-м или 3-м генотипом вируса Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 24 нед.

Список литературы

1. *Моисеев С.В.* Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни* 2010; 3 (8): 52–7.
1. *Moiseyev C.B.* Treatment of chronic hepatitis C: results of randomized controlled study. *Infectious diseases* 2010; 3 (8):52-7.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Под ред. экспертной группы РФ по вопросам вирусных гепатитов; 2013.
2. Guidelines on diagnostics and treatment of hepatitis C in adults. ed.: Russian Federation viral hepatitis expert group; 2013.
3. *Тукач А.И., Фитилев С.Б., Шкробнева И.И.,* и др. Динамика уровня неоптерина в крови после однократного введения нарастающих доз препарата Альгерон у здоровых добровольцев. XX Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» 13–15 апреля 2013 г.: Сборник материалов конгресса, с. 444–5.
3. *Tukach A.I., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I.,* et al., Dynamics of blood neopterin level after single injection of increasing Algeron doses at healthy volunteers. XX Russian nat. congress «Man and drug» April, 13-15, 2013: Syllabus of proceedings of the congress, p. 444-5.
4. *Фитилев С.Б., Тукач А.И., Шкробнева И.И.,* и др. Определение терапевтической дозы Альгерона в комбинации его с рибавирином. XX Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство» 13–15 апреля 2013 г.: Сборник материалов конгресса, с. 453.
4. *Fitilev S.B., Tukach A.I., Shkrebneva I.I.,* et al. Assessment of therapeutic doze of Algeron in combination with ribavirin. XX Russian nat. congress «Man and drug» April, 13-15, 2013: Syllabus of proceedings of the congress, p. 453.
5. AASLD Practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update. *Hepatology*, April 2009; 1335–74.
6. *Bartosch B., Thimme R., Blum H.E, Zoulim F.* Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009; 51:810–20.
7. *Chernoskaya T., Rudenko E., Fitilev S.,* et al. New pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus: Development, characterization and results of phase I study with dose escalation in healthy volunteers. *Cytokine*. Vol. 59, Issue 3, September 2012.
8. *Coverdale S.A., Khan M.H., Byth K., Lin R., Weltman M., George J.,* et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:636–44.
9. *Donato F., Boffetta P., Puoti M.* A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75:347–54.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2011; (55):245–64.
11. *Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.* 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* 54:1433–44.
12. *Lavanchy D.* The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 1):74–81.
13. *Sarrazin C., Christophe Hezode Ch., Zeuzem S., Jean-Michel Pawlotsky J.M.* Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2012; 88–100.
14. *Sheppard C.W., Finelli L., Alter M.J.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis* 2005; 5:558–67.
15. WHO Drug Information, 2012. 26 (1). International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). Recommended INN: List 67. <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/RL67.pdf>
16. *Yang J.D., Roberts L.R.* Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:448–58.
17. *Yu M.L., Lin S.M., Chuang W.L.* et al. A sustained virological response to interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicenter study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006; 11:985–94.
18. *Zein N.N.* The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleveland Clin J Med* 2003; 70 (Suppl 4):S2–6.

Отечественный препарат интерферона α -2b в терапии больных хроническим гепатитом С

Н. Б. Ковалева

Уральский государственный медицинский университет,
Медицинский центр «Уральский», г. Екатеринбург

Russian interferon α -2b drug in the treatment of chronic hepatitis C

Kovaleva N.B.

Chair of internal diseases postgraduate medical education and professional retraining, State educational state-funded institution of higher professional education «Ural state medical university», «Ural» Medical center Yekaterinburg

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность отечественного препарата рекомбинантного интерферона α -2b Альтевир® в комбинации с рибавирином у больных хроническим гепатитом С (ХГС), ранее не получавших противовирусную терапию (ПВТ).

Материал и методы. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 85 больных, среди которых было 49 (57%) мужчин и 36 (43%) женщин. Все пациенты получали Альтевир® по 3 млн МЕ подкожно через день и рибавирин (Рибавег). Продолжительность лечения составила 48 нед для пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С (ВГС) и 24 нед – для пациентов со 2-м и 3а генотипами ВГС.

Результаты. Авиремия через 24 нед после окончания терапии (устойчивый вирусологический ответ – УВО) была достигнута у 100% пациентов со 2-м генотипом ВГС, у 95,8% пациентов с 3а генотипом ВГС и у 65,6% больных с 1b генотипом ВГС. Зарегистрированные побочные действия, хорошо известные при назначении интерферона α -2b, как правило, были легкими или умеренно тяжелыми, отмена ПВТ не потребовалась ни одному пациенту.

Выводы. При назначении больным ХГС со 2-м, 3а генотипами ВГС и благоприятным прогнозом вирусологического ответа комбинированной ПВТ, включающей Альтевир® и рибавирин, частота УВО может достигать 100 и 96% соответственно. При назначении больным ХГС с 1b генотипом ВГС и благоприятным прогнозом вирусологического ответа ПВТ, включающей Альтевир® и рибавирин, частота УВО может достигать 66%.

Ключевые слова: хронический гепатит С, Альтевир®, лечение хронического гепатита С, побочные действия.

Aim of investigation. To study efficacy and safety of domestic recombinant interferon α -2b Altevir® in combination to ribavirin in previously untreated patients with chronic hepatitis C (CHC).

Material and methods. Retrospective treatment results rating of 85 patients (49 men (57%) and 36 women (43%)) was carried out. All patients received 3 million IU per day of Altevir® subcutaneously and ribavirin (Ribapeg). Treatment duration was 48 wks for patients with 1-st genotype of hepatitis C virus (HCV) and 24 wks — for patients with 2nd and 3a HCV genotypes.

Results. Aviremia in 24 wks after the end of therapy (sustained virologic response — SVR) has been achieved in 100% of patients with 2-st HCV genotype, in 95,8% patients with 3a HCV genotype and in 65,6% patients with 1b HCV genotype. The registered adverse effects, well-known for interferon α -2b therapy, as a rule, were mild or moderate, AVT cancellation was not required in any patient.

Conclusions. For patients with CHC with 2-st, 3a HCV genotypes and favorable prognosis of virologic response at combined AVT, including Altevir® and ribavirin, SVR frequency can reach 100 and 96% respectively. At AVT, including Altevir® and ribavirin to CHC patients with 1b genotype of HCV and favorable prognosis of virologic response, 66% SVR rate can be achieved.

Key words: chronic hepatitis C, Altevir®, treatment of chronic hepatitis C, adverse effects.

Ковалева Нина Борисовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет». Контактная информация: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
Kovaleva Nina B. — MD, assistant-professor, Chairs of internal diseases postgraduate medical education and professional retraining, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university». Contact information: 620028, Yekaterinburg, Repina street, 3

С о времени открытия *вируса гепатита С* (ВГС) прошло 25 лет, однако гепатит С остается актуальной проблемой как медицинского, так и социального значения, что обусловлено ростом заболеваемости *хроническим гепатитом С* (ХГС) и частоты развития таких его осложнений, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Вследствие отсутствия патогномичных симптомов болезнь нередко диагностируется случайно, спустя несколько лет после инфицирования, что может ухудшать прогноз.

В соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями стандартом лечения ХГС является комбинированная *противовирусная терапия* (ПВТ) пегилированным интерфероном альфа с рибавирином.

Однако Федеральная программа льготного лекарственного обеспечения не может охватить всех пациентов, нуждающихся в ПВТ, а стоимость препаратов пегилированного интерферона альфа недоступна для многих больных [2]. В связи с этим представляет интерес возможность использования стандартного интерферона альфа, который, согласно рекомендациям Российского общества по изучению печени (2013), в условиях ограниченного экономического ресурса можно назначать в комбинации с рибавирином больным ХГС. Одним из таких препаратов является отечественный рекомбинантный интерферон α -2b Альтевир®.

Эффективность препарата Альтевир при лечении указанных пациентов была продемонстрирована в открытом многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в 8 городах России в 2007–2009 гг. [4]. Частота *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) при 2 и 3а генотипах ВГС составила 86,7%, а при 1b генотипе — 25–41,2%.

Нами был проведен анализ результатов лечения больных ХГС при назначении ПВТ, включающей Альтевир® и рибавирин.

Целью анализа являлось изучение эффективности и безопасности препарата Альтевир® в комбинации с рибавирином при назначении больным ХГС, ранее не получавшим ПВТ. В ходе исследования предусматривалось оценить на фоне ПВТ *быстрый вирусологический ответ* (БВО), *ранний вирусологический ответ* (РВО), *устойчивый вирусологический ответ*, побочные действия ПВТ.

Материал и методы исследования

Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 85 больных, среди которых было 49 мужчин (57%) и 36 женщин (43%). Диагностика ХГС основывалась на выявлении РНК вируса методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР). Альтевир® назначали по 3 млн МЕ подкожно через

день. Целесообразность его введения через день вместо 3 раз в неделю была обусловлена положительным влиянием на вирусную кинетику [8]. Все пациенты ежедневно получали также рибавирин (Рибавег). Доза последнего рассчитывалась в зависимости от массы тела: 800 мг/сут — при массе тела <65 кг; 1000 мг/сут — при 65–85 кг; 1200 мг/сут — при >85 кг.

Перед назначением ПВТ с каждым пациентом обсуждались препараты, схемы лечения и потенциальные побочные эффекты. Помимо регулярных посещений лечащего врача, больные имели возможность ежедневно получать консультации по телефону в фиксированное время, что позволяло обсудить самочувствие и текущие результаты анализов [1]. Продолжительность лечения составила 48 нед для пациентов с 1-м генотипом ВГС и 24 нед — для пациентов с генотипами 2 и 3а.

Оценка уровня вирусной нагрузки была проведена через 4, 12, 24 и 48 нед ПВТ, а также через 24 нед после ее окончания. Основным критерием эффективности лечения был УВО (отрицательный результат ПЦР на вирусную РНК через 24 нед после ПВТ). В качестве критериев безопасности оценивались побочные действия, зарегистрированные на фоне терапии, и динамика лабораторных показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика исследуемой популяции

Продолжительность анамнеза болезни у 30 (35,3%) пациентов составила 3–5 лет, у 31 (36,5%) — 8–20 лет, у 24 (28,2%) она была неизвестна.

Основные пути инфицирования у больных, включенных в анализ, показаны на рис. 1.

Из приведенных данных видно, что среди путей инфицирования преобладало внутривенное введение наркотических средств (33%), в значительном числе случаев (24%) путь инфицирования установить не удалось.

Высокая вирусная нагрузка (≥ 600 тыс. МЕ/мл) была выявлена у 44 (51,7%) пациентов, низкая (<600 тыс. МЕ/мл) — у 41 (48,3%).

Результаты генотипирования представлены на рис. 2.

Основная доля больных имела генотип ВГС 3а (56%). Эти результаты соответствуют данным предыдущих наших работ [3] и официальной статистике по Тюменской области [5]. Рост удельного веса генотипа 3а, по мнению ряда авторов [9], может быть связан с увеличением в структуре путей инфицирования внутривенного введения наркотических средств.

Биопсия печени была проведена 8 пациентам (9,4%). У всех индекс гистологической активности

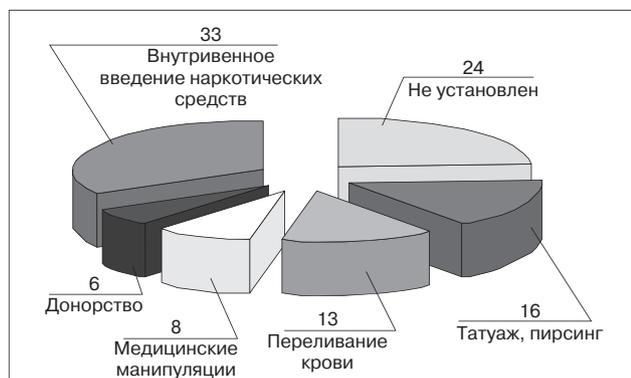


Рис. 1. Структура путей инфицирования, %

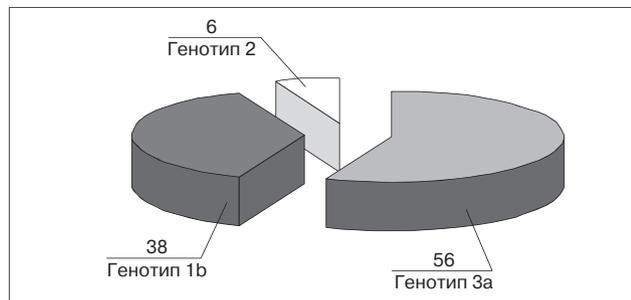


Рис. 2. Структура генотипов ВГС, %

по Knodell был в пределах 6–8 баллов. У 4 человек зарегистрирована степень фиброза F1, у 3 – F0, у одного – F2 по METAVIR.

У 36 (42,4%) больных выполнена фиброэластометрия: степень фиброза F1 и F2 выявлена у 15, F3 и F4 – у 6, F0 – у 15.

Таким образом, оценка гистологической активности печени была проведена у 44 (51,8%) пациентов. Небольшая выборка и разные методы оценки (биопсия, неинвазивная диагностика) не позволяют сделать выводы относительно всей исследуемой популяции. Однако можно предполагать преобладание гепатита умеренной активности, портального и начального мостовидного фиброза.

Повышение уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), как основного биохимического маркера активного вирусного гепатита, отмечено у 70 (82,4%) пациентов, у 15 (17,6%) этот показатель был в пределах нормы. Вариабельность значений АлАТ составила от 26 до 431 ЕД/л. Большинство больных – 59 (69,4%) имели нормальный индекс массы тела (18–25 кг/м²), избыточная масса тела наблюдалась у 20 (23,5%), дефицит массы тела – у 6 (7,1%).

БВО, интерпретируемый как неопределяемый уровень вирусной РНК методом ПЦР через 4 нед ПВТ, зарегистрирован у 44% пациентов (14/32) с 1b генотипом ВГС и у 100% с 2 и 3a генотипами.

РВО (авиремия либо снижение уровня вирусной РНК через 12 нед ПВТ как минимум на 2 lg) отмечался у 81% (26/32) больных с генотипом вируса 1b и у всех пациентов со 2 и 3a генотипами.

Частота УВО представлена на рис. 3.

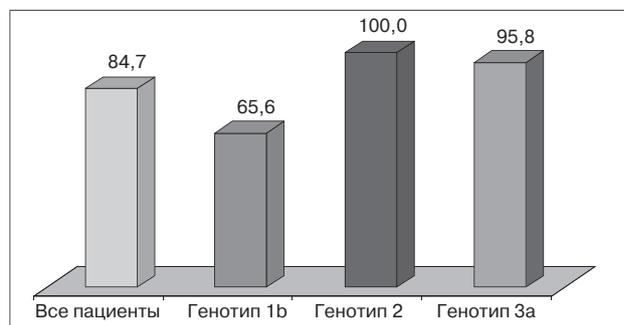


Рис. 3. Частота достижения УВО, %

Авиремия спустя 24 нед после окончания терапии (УВО) была достигнута у 100% больных со 2-м генотипом ВГС, у 95,8% (46/48) – с генотипом 3a и у 65,6% (11/32) – с 1b генотипом.

УВО не удалось достичь у 13 пациентов (15,3% случаев), из которых у 2 был определен 3a генотип вируса, у 11 – 1b генотип.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте достижения УВО у больных ХГС, ранее не получавших лечение. При этом наличие негативных прогностических факторов (генотип вируса 1b, высокая вирусная нагрузка, возраст, степень фиброза) оказывало влияние на результаты терапии.

Безопасность лечения оценивали на основании побочных действий ПВТ и динамики основных лабораторных показателей. Гриппоподобный синдром зарегистрирован у 60 (71%) пациентов, крапивница и кожный зуд – у 36 (41%), снижение массы тела – у 63 (74%), депрессия, раздражительность, ухудшение настроения – у 33 (40%), выпадение волос – у 15 (18%), лейкопения – у 19 (23%), анемия – у 19 (23%).

Гриппоподобный синдром, проявлявшийся повышением температуры тела до 37–39 °С, миалгией, головной болью, артралгией, купировался, как правило, самостоятельно. При крапивнице и кожном зуде с достижением положительного эффекта назначались пероральные или местные антигистаминные препараты, в случаях депрессии – фитопрепараты, обладающие седативным действием, афобазол, коаксил.

При наличии анемии некоторые пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, головокружение, снижение работоспособности. У 6 человек гемоглобин упал до 9 г/л, а у 13 – до 10 г/л, т. е. во всех случаях обнаружена анемия легкой степени. Семи пациенткам с железодефицитной анемией в анамнезе был назначен мальтофер, на фоне которого показатели выросли до 11 г/л. У одного больного на 2 нед снизили дозу Рибавега на 200 мг/сут. Пациентам с уровнем гемоглобина 9 г/л был назначен стимулятор эритропоэза – эпокрин в дозе 4000 ЕД/день подкожно на 2 нед, после чего уровень гемоглобина повысился на 3 г/л, и дальнейшего введения корректирующего препарата не потребовалось.

Лейкопения наблюдалась обычно на 5–12-й неделе лечения. В большинстве случаев (11 человек) это была лейкопения I степени ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), у 6 пациентов она достигла II степени — $2,5–2,2 \times 10^9/\text{л}$, у 2 больных нейтропения соответствовала III степени (750 нейтрофилов в 1 мкл). Коррекция лейкопении II и III степеней была проведена путем снижения частоты введения Альтевира на 1–2 нед или назначением рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (препарат Нейпомакс) по 300 мкг 1–2 раза в неделю в течение 2–3 нед. Корректирующая терапия лейкопении влияния на результаты противовирусного лечения не оказала.

Таким образом, все зарегистрированные побочные действия являлись хорошо известными для интерферона α -2b, как правило, были легкими или умеренно тяжелыми и полностью обратимыми. Отмена ПВТ не потребовалась ни одному пациенту.

Результаты анализа продемонстрировали, что при назначении больным ХГС с генотипами вируса 2 и 3a, не получавшим ранее противовирусного лечения, препарата Альтевир® в комбинации с рибавирином отмечается высокая частота достижения УВО (100 и 96% соответственно), не уступающая приводимой в литературе.

Обращает внимание эффективность ПВТ, включающей Альтевир®, при неблагоприятном 1-м

генотипе ВГС. Полученные значения УВО (66%) можно объяснить, с одной стороны, благоприятной для лечения популяцией пациентов, с другой — высокой противовирусной активностью препарата.

На результаты ПВТ оказывало влияние наличие негативных прогностических факторов (высокая вирусная нагрузка, степень фиброза, возраст пациента, продолжительный анамнез болезни).

Выводы

При назначении больным ХГС со 2, 3a генотипами ВГС и благоприятным прогнозом вирусологического ответа на комбинированную ПВТ, включающую Альтевир® и рибавирин, частота УВО может достигать 100 и 96% соответственно.

У больных ХГС с 1b генотипом вируса и благоприятным прогнозом вирусологического ответа на ПВТ при назначении указанных препаратов частота УВО может достигать 66%

При ХГС комбинированная ПВТ, включающая Альтевир® и рибавирин, характеризуется приемлемым профилем безопасности.

В условиях ограниченного экономического ресурса применение Альтевира® в комбинации с рибавирином актуально для лечения больных ХГС.

Список литературы

1. Данилов Д.С. Механизмы формирования комплаенса и современные подходы к его оптимизации // Рос. мед. вестн. — 2008. — Т. 13, № 4. — С. 11–24.
1. Danilov D.S. Mechanisms of compliance development and modern approaches to its improvement // Ros. med. vesti. — 2008. — Vol. 13, N 4. — P. 11–24.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Стандартный интерферон в лечении больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 14–19.
2. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Lapshin A.V., Pavlov Ch.S. Standard interferon in treatment of chronic hepatitis C patients // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 14–19.
3. Ковалева Н.Б. Противовирусная терапия хронического гепатита С стандартным (Роферон-А) и пегилированным (Пегасис) интерфероном α -2a в комбинации с рибавирином // Клин. гепатология. — 2009. — № 2. — С. 12–14.
3. Kovaleva N.B. Antiviral therapy of chronic hepatitis C by standard (Roferon-A) and an pegilated interferon α -2a (Pegasys) in combination to ribavirin // Klin. gepatologiya. — 2009. — N 2. — P. 12–14.
4. Корочкина О.В., Гейвандова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата альтевир при лечении больных хроническим гепатитом С // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 4. — С. 1–7.
4. Korochkina O.V., Geyvandova N.I., et al. Efficacy and safety of altevir at treatment of patients with chronic hepatitis C // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2009. — N 4. — P. 1–7.
5. Шарипова Л.П., Соколов С.А. и др. Опыт ведения регистра больных хроническим вирусным гепатитом в Тюменской области: от учета заболеваемости к управлению инфекцией // Клин. гепатология. — 2010. — № 4. — С. 12–17.
5. Sharapova L.P., Sokolov S.A., et al. Experience of management of the register of patients with chronic viral hepatitis in Tyumen area: from morbidity recording to infection control // Klin. gepatologiya. — 2010. — N 4. — P. 12–17.
6. Ascione A., de Luca M., Tartaglione M. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon α -2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology. — 2010. — N 138 (1). — P. 116–122.
7. Glandeli G., Antonelli G., Fera G. et al. Biological and clinical significance of neutralizing and blinding antibodies to interferon-alpha during therapy for chronic hepatitis C // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — N 97. — P. 4–9.
8. Lam N.P., Neumann A.U., Gretch D.R. et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa // Hepatology. — 1997. — N 26. — P. 226–231.
9. Manns M. et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initially mild chronic hepatitis C a randomised trial // Lancet. — 2001. — N 358. — P. 958–965.
10. Witthoef T., Huetpe D., John C. et al. Эффективность и переносимость пегинтерферона α -2a или α -2b и рибавирина у больных хроническим гепатитом С в обычной клинической практике: исследование PRACTICE // Клин. гепатология. — 2010. — N 6 (1). — P. 24–31.

Значение полиморфизма генов ренинангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

О. В. Таратина¹, Т. Н. Краснова^{1,2}, Л. М. Самоходская¹,
Т. Н. Лопаткина², В. А. Ткачук¹, Н. А. Мухин^{1,2}

¹ Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

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

Polymorphism of renin — angiotensin system genes in progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C

O.V. Taratina¹, T.N. Krasnova^{1,2}, L.M. Samokhodskaya¹, T.N. Lopatkina²,
V.A. Tkachuk¹, N.A. Mukhin^{1,2}

¹ Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow state university.

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

Таратина Олеся Валериевна — младший научный сотрудник, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: taratina@front.ru, taratina@fbm.msu.ru

Taratina Olesya V. — junior researcher, faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow state university. Contact information: taratina@front.ru, taratina@fbm.msu.ru

Краснова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент. Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: krasnovamgu@yandex.ru

Krasnova Tatyana N. — MD, senior lecturer. Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow state university, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: krasnovamgu@yandex.ru

Самоходская Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент. Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: slm@fbm.msu.ru

Samokhodskaya Larisa M. — MD, senior lecturer. Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow state university. Contact information: slm@fbm.msu.ru

Лопаткина Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lopatkina-tn@mail.ru

Lopatkina Tatyana N. — MD, senior lecturer. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: lopatkina-tn@mail.ru

Ткачук Всеволод Арсеньевич — доктор биологических наук, профессор, академик РАН.

Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: info@fbm.msu.ru

Tkachuk Vsevolod A. — Dr.Sci.Biol., professor, academician of the Russian Academy of Science.

Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow state university.

Contact information: info@fbm.msu.ru

Мухин Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова,

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: moukhin-nephro@yandex.ru

Mukhin Nikolay A. — MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science.

Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow state university. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Contact information: moukhin-nephro@yandex.ru

Цель исследования. Оценить связь полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (AGT G-6A, AGT M235T и ATR1 A1166C) со скоростью прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы. Участвовавшие в исследовании 109 больных ХГС и циррозом печени С с установленными стадией фиброза и длительностью заболевания были разделены на группу с «быстро прогрессирующим фиброзом» (55 человек, $\geq 0,130$ ед. фиброза/год) и группу с «медленно прогрессирующим фиброзом» (54 человека, $< 0,130$ ед. фиброза/год). Определение полиморфизма исследуемых генов проводилось молекулярно-генетическими методами.

Результаты. У больных ХГС с «быстро прогрессирующим фиброзом» по сравнению с группой «медленно прогрессирующего фиброза» достоверно чаще встречались минорная А-аллель (50,0 и 33,3% соответственно, $p=0,0126$) и «мутантный» АА-генотип (27,3 и 11,1%, $p=0,0324$; ОШ АА=3,00; 95% ДИ 1,07–8,45) гена AGT по локусу G-6A, а также минорная Т-аллель ($p=0,0407$) гена AGT по локусу M235T и значимо реже — ММ генотип полиморфизма M235T гена AGT (20,8 и 44,4% соответственно, $p=0,0090$; ОШ ММ=0,33; 95% ДИ 0,15–0,73). Достоверных отличий между группами в распределении вариантных аллелей и генотипов гена ATR1 по локусу A1166C выявлено не было.

Заключение. Носительство мутантных аллелей гена ангиотензиногена по любому из локусов (G-6A или M235T) является фактором, прогнозирующим более быстрое прогрессирование заболевания. Поскольку хронический гепатит С — многофакторное заболевание, целесообразно использовать анализ аллельных вариантов гена ангиотензиногена в разработке персонализированного подхода к ведению больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ренин-ангиотензиновая система, генетический полиморфизм.

Aim of investigation. To estimate relation of polymorphism of genes encoding renin-angiotensin system components (AGT G-6A, AGT M235T and ATR1 A1166C) with rate of liver fibrosis progression in patients with *chronic hepatitis C* (CHC).

Material and methods. Overall 109 patients with CHC and liver cirrhosis C with established stage of fibrosis and duration of disease have been divided into group of «rapidly progressing fibrosis» (55 patients, $\geq 0,130$ fibrosis points/year) and «slowly progressing fibrosis» (54 persons, $< 0,130$ fibrosis units/year). Assessment of polymorphism of studied genes was carried out by molecular genetic methods.

Results. In CHC patients of «rapidly progressing fibrosis» group in comparison to «slowly progressing fibrosis» group minor A-allele (50,0 and 33,3% respectively, $p=0,0126$) and «mutant» AA-genotype (27,3 and 11,1%, $p=0,0324$; OR AA=3,00; 95% CI 1,07-8,45), AGT gene on locus G-6A, as well as minor T-allele ($p=0,0407$) of AGT gene in M235T locus were significantly more common while MM genotype of M235T polymorphism of AGT gene (20,8 and 44,4%, respectively, $p=0,0090$; OR MM=0,33; 95%-CI 0,15–0,73) were significant less frequent. No significant differences between groups in distribution of alternative alleles and genotypes of ATR1 gene on A1166C locus have been revealed.

Conclusion. Carriage of mutant alleles of angiotensinogen gene on any of loci (G-6A or M235T) is the factor predicting more rapid progression of disease. As chronic hepatitis C is multifactorial disease, it is rational to use testing of allelic variants of angiotensinogen gene in patient-specific approach at CHC management.

Key words: chronic hepatitis C, renin-angiotensin system, genetic polymorphism.

Проблема хронического гепатита С (ХГС) остается актуальной в связи с его широкой распространенностью, отсутствием вакцинопрофилактики, недостаточной эффективностью современных методов лечения и частотой развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [3]. В настоящее время внимание исследователей в большей степени привлечено к предикторам эффективности противовирусной терапии (ПВТ) и факторам риска развития фиброза при ХГС, чем к фенотипам болезни (клинической характеристике, лабораторным показателям, особенностям течения, прогнозу). Появилась настоятельная необходимость выявлять группы больных, которым показана «незамедлительная» ПВТ для снижения риска трансформации фиброза в ЦП и развития ГЦР.

Установлено, что употребление алкоголя, мужской пол, раса (не европейская), возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, нарушение обмена железа, ожирение и метаболический синдром, иммуносупрессивная терапия, а также коинфекция ВИЧ или гепатита В ускоряют формирование фиброза и цирроза печени при ХГС [2, 5, 11, 37]. Для конкретного больного ни один из перечисленных клинических или демографических признаков, а также их сочетание не обладают высокой прогностической ценностью [38]. К решению этой проблемы позволило приблизиться развитие новых технологий в медицине, в первую очередь генетических исследований [11], в частности, изучение полиморфизма генов, контролирующих процессы апоптоза, воспаления, фиброза и функциональное состояние эндотелия. Так, анализ полиморфизма

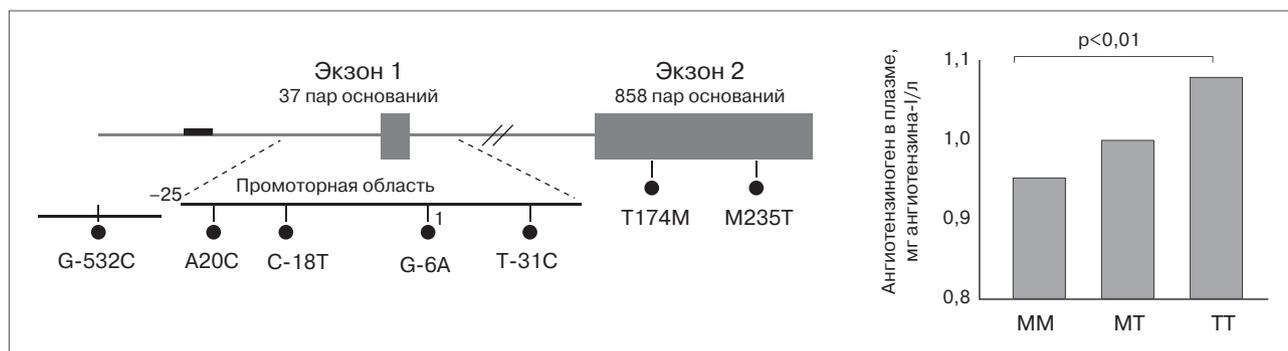


Рис. 1. Основные полиморфные участки гена ангиотензиногена и связь его полиморфизма M235T с концентрацией ангиотензина-I в плазме (по [27])

генов интерлейкина 28В и белка IP10 помогает выявить среди больных ХГС с 1-м генотипом HCV РНК группу с потенциально высокой эффективностью стандартной терапии, а мутация гена, кодирующего инозинтрифосфатазу, прямо коррелирует с развитием рибавирин-индуцированной анемии [4, 8, 17, 18, 20, 34].

Н. Huang и соавт. на основе точечных нуклеотидных замен (SNPs) в 7 генах разработали шкалу риска развития цирроза (Cirrhosis Risk Score), которая может прогнозировать прогрессирование фиброза лучше, чем клинические параметры. Эта шкала была получена методом полногеномного скрининга аллельных ассоциаций, и роль в фиброгенезе 5 из 7 выявленных генов до сих пор неизвестна [25]. Другим подходом является поиск генов-кандидатов из числа тех, что кодируют медиаторы, вовлеченные в известные звенья фиброгенеза в печени, такие как интерлейкины, гемоферритин или NAD (P) H-оксидаза [1, 7, 9].

В развитии фиброза большое значение имеют процессы активации локальной тканевой системы ангиотензина-II, все ключевые компоненты которой при ХГС экспрессируются в поврежденной печени: ангиотензиноген, *ангиотензин-превращающий фермент* (АПФ) и химаза, сам ангиотензин-II и его рецепторы 1-го (AT 1-Рц) и 2-го типа (AT 2-Рц) [14, 22, 31, 35]. Связывание ангиотензина-II с AT 1-Рц способствует пролиферации и миграции активированных звездчатых клеток печени, секреции ими провоспалительных цитокинов и синтезу коллагена [13, 15]. Напротив, связывание ангиотензина-II с AT 2-Рц ингибирует окислительный стресс и фиброгенез [12]. При активации звездчатых клеток печени (*in vitro* и *in vivo*) значительно повышается экспрессия в них AT 1-Рц, в то время как экспрессия AT 2-Рц остается крайне низкой, на гепатоцитах также доминируют рецепторы первого типа [12]. Поэтому повышение концентрации ангиотензина-II в печеночной ткани приводит к фиброгенезу [14]. Генетическое же или фармакологическое (ингибиторами АПФ и/или антагонистами AT1-Рц) блокирование *ренин-ангиотензиновой системы* (РАС) замедляет фиброгенез [23, 28, 30, 44].

В литературе описано множество полиморфных сайтов гена AGT, кодирующего ангиотензиноген — предшественник ангиотензинов. Мыши с делецией гена AGT устойчивы к развитию фиброза [16]. Хорошо изучены нуклеотидные замены M235T и G-6A в промоторном участке, которые часто сцеплены между собой [27] (рис. 1). Нуклеотидная замена гуанина на аденин в проксимальной промоторной области гена AGT (G-6A) повышает экспрессию гена AGT и ассоциируется с увеличением синтеза ангиотензиногена и, как следствие, ангиотензинов у носителей А-аллели [26]. Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) во 2-м экзоне этого гена (Т803С) приводит к замене аминокислоты метионина (М) на треонин (Т) в позиции 235 белкового продукта (M235T). Аллель 235T AGT ассоциируется с резким увеличением уровня циркулирующего ангиотензина-II — его концентрация в плазме гомозигот ТТ на 15–40% выше, чем у гомозигот ММ [27] (см. рис. 1).

Рецептор 1-го типа к ангиотензину II — основной рецептор ангиотензинов — кодируется геном ATR1. Полиморфизм гена ATR1 A1166C заключается в точечной замене аденина на цитозин в позиции 11663' нетранслирующей области гена ATR1 — в цис-регуляторном сайте. В норме этот участок распознается специфической микроРНК (miR-155), подавляющей экспрессию гена. Когда присутствует 1166С-аллель, способность miR-155 взаимодействовать с регуляторным сайтом снижается, вследствие чего возрастает экспрессия гена, что приводит к увеличению плотности AT 1-Рц.

Цель данного исследования — оценить связь полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (AGT G-6A, AGT M235T и ATR1 A1166C) со скоростью прогрессирования фиброза печени у больных ХГС.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 109 больных хроническим гепатитом С, в том числе с наличием цирроза печени в его исходе, наблюдавшихся в гепатологическом отделении Клиники нефроло-

гии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2002 г. по январь 2012 г. Критериями включения служили наличие ХГС или ЦПС, установленные стадия фиброза и длительность заболевания, принадлежность к европеоидной расе, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием исключения было наличие одного или нескольких дополнительных факторов поражения печени (злоупотребления алкоголем, сочетанной инфекции вирусами гепатита В, дельта или ВИЧ, болезни Вильсона—Коновалова, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита или наследственного гемохроматоза). В качестве группы сравнения участвовали 299 здоровых доноров крови — мужчин и женщин, не имевших маркеров ВГС и других этиологических факторов поражения печени, с нормальным сывороточным уровнем билирубина и трансаминаз.

Стадия фиброза у 89 из 109 больных, включенных в исследование, установлена при биопсии печени с полуколичественной оценкой его по шкале METAVIR; 8 больным была проведена эластометрия печени с помощью аппарата «Фиброскан» («Echosens», Франция) — в 2 случаях данные эластометрии были подтверждены результатами «Фиброактитеста» (BioPredictive, Франция); еще у 12 больных с общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными признаками ЦП стадия фиброза оценена как F4. Оценка темпа прогрессирования фиброза проводилась по формуле, предложенной Т. Роунард и соавт. [37]: *Скорость прогрессирования фиброза [ед. фиброза/год] = F/T*, где F — стадия фиброза печени по шкале METAVIR (ед. фиброза), T — длительность заболевания (годы).

Длительность заболевания определялась как период от наиболее раннего из равнозначных факторов риска (первая внутривенная инъекция наркотика, первая трансфузия цельной крови или ее компонентов, полостная операция или желтушная форма острого вирусного гепатита С) до установления стадии фиброза печени. При указании в анамнезе на наличие у больного нескольких факторов риска инфицирования отсчет начинался от того из воздействий, которое предполагает максимальный объем инфицирующего материала.

Определение полиморфизма генов AGT G-6A и ATR1 A1166C проводилось методом *полиморфизма длины рестриктных фрагментов* (ПДФ) продуктов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) на термоциклере «Master Cycler Gradient» фирмы «Eppendorf» с помощью описанной в литературе структуры праймеров и соответствующих эндонуклеаз. Визуализацию результатов осуществляли путем электрофореза в 2% агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА. Для

определения размера фрагментов использовали стандарт размеров длин фрагментов ДНК фирмы «Life Technologies». Определение аллельных вариантов гена AGT по полиморфному сайту M235T осуществляли методом ПЦР в реальном времени (RT-PCR taqMan) на амплификаторе «Rotor-Gene-3000» фирмы «Corbett Research».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных статистических программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и «Microsoft Office Excel 2007». Количественные значения с нормальным распределением были представлены в виде среднего \pm репрезентативная ошибка среднего ($M \pm m$), для их анализа использовали двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента. Анализ качественных признаков проводили с применением двустороннего точного критерия Фишера, в таблицах сопряженности 2×3 применялся критерий χ^2 Пирсона. Также использовался критерий *отношения шансов* (ОШ) [19] и *95% доверительного интервала* для отношения шансов (95% ДИ). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди обследованных больных было 30 (27,5%) мужчин и 79 (72,5%) женщин в возрасте от 18 лет до 81 года ($49,9 \pm 1,3$), из которых у 59 (54,1%) человек диагностирован ХГС на различных стадиях фиброза: у 37 (33,9%) — F1 по METAVIR, у 15 (13,8%) — F2, у 7 (6,4%) — F3. Еще у 50 (45,9%) пациентов был выявлен ЦП в исходе ХГС (F4). Высокая доля F2–F4 стадий фиброза и отсутствие стадии F0 объясняются особенностями выборки обследуемых — пациенты с манифестным течением заболевания, нуждавшиеся в стационарном лечении в специализированном гепатологическом отделении, а также целенаправленным отбором больных ЦП для получения сопоставимых по численности групп. Преобладание женщин обусловлено жесткими критериями исключения (мужчины чаще злоупотребляли алкоголем или имели коинфекцию ВИЧ или вируса гепатита В). Инфицирование происходило в возрасте от 1 года до 54 лет (в среднем $25,8 \pm 1,2$ года), предполагаемая длительность заболевания составила в среднем $20,5 \pm 1,0$ года.

У 55 пациентов (50,5%) расчетная скорость прогрессирования фиброза была 0,130 ед. фиброза/год и выше ($0,284 \pm 0,039$). Эти лица составили группу с «быстро прогрессирующим фиброзом» (табл. 1). У 54 больных (49,5%) темп прогрессирования не достигал 0,130 ед. фиброза/год ($0,072 \pm 0,004$), они были отнесены в группу с «медленным развитием фиброза» (см. табл. 1).

У больных с быстрым темпом развития фиброза по сравнению с группой медленно прогрессирующего фиброза достоверно чаще встречались

Таблица 1

Сравнительные демографические, клинические и лабораторные характеристики групп больных с различной скоростью прогрессирования фиброза

Признак	«Быстрый фиброз» (n=55)	«Медленный фиброз» (n=54)	p
Средний темп прогрессирования фиброза, ед. фиброза/год	0,28±0,04	0,07±0,03	0,000001
Пол, абс. число (%)			
мужчины	18 (32,7)	12 (22,2)	0,2844
женщины	37 (67,3)	42 (77,8)	
Возраст, лет	52,8±1,7	47,0±2,0	0,0318
Больные моложе 40 лет, абс. число (%)	8 (14,5)	17 (31,5)	0,0422
Женщины моложе 50 лет/все больные,%	14,5	38,9	0,0049
Больные с ЦП, абс. число (%)	40 (72,7)	10 (18,5)	<0,00001
Длительность заболевания, годы	17,1±1,1	24,0±1,4	0,0003
Максимальная активность цитолиза, нормы	4,3±1,6	2,9±1,8	0,0300
Генотип вируса, абс. число (%):			
1-й	29 (70,7)	36 (78,3)	0,4659
не 1-й	12 (29,3)	10 (21,7)	
Возраст на момент инфицирования, годы	30,9±1,5	20,7±1,5	0,000009

А аллель гена AGT по локусу G-6A (50,0 и 33,3% соответственно, $p=0,0126$; рис. 2a) и гомозиготный мутантный генотип -6AA (27,3 и 11,1% соответственно, $p=0,0324$; рис. 2б), табл. 2.

Носительство -6AA-генотипа в 3 раза повышает риск быстрого развития цирроза у больных ХГС (ОШ AA=3,00; 95% ДИ 1,07–8,45; см. табл. 2), и эффект данного генотипа на прогноз у больных ХГС можно считать негативным.

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфизма M235T гена AGT у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза достоверно чаще встречалась аллель T и реже — аллель M, чем в группе с медленно прогрессирующим фиброзом ($p=0,0407$; см. табл. 2, рис. 3a). При этом у больных с быстрым темпом развития фиброза по сравнению с группой медленного формирования

фиброза реже выявлялся «дикий» генотип MM (20,8 и 44,4% соответственно) и чаще — гетерозиготный генотип MT (50,9 и 31,5% соответственно, $p=0,0268$). При объединении генотипов TT и MT в одну подгруппу достоверность различий в распределении частот генотипов между группами возрастала ($p=0,0090$; рис. 3б). Наследование 235MM-генотипа в 3 раза понижает риск быстрой трансформации ХГС в ЦП (ОШ MM=0,33; 95% ДИ 0,12–0,94; см. табл. 2), поэтому данный генотип можно считать протективным в отношении течения ХГС.

Мы не выявили достоверных отличий в распределении вариантных аллелей и генотипов гена ATR1 по локусу A1166C между группами больных ХГС с различной скоростью прогрессирования фиброза печени (см. табл. 2).

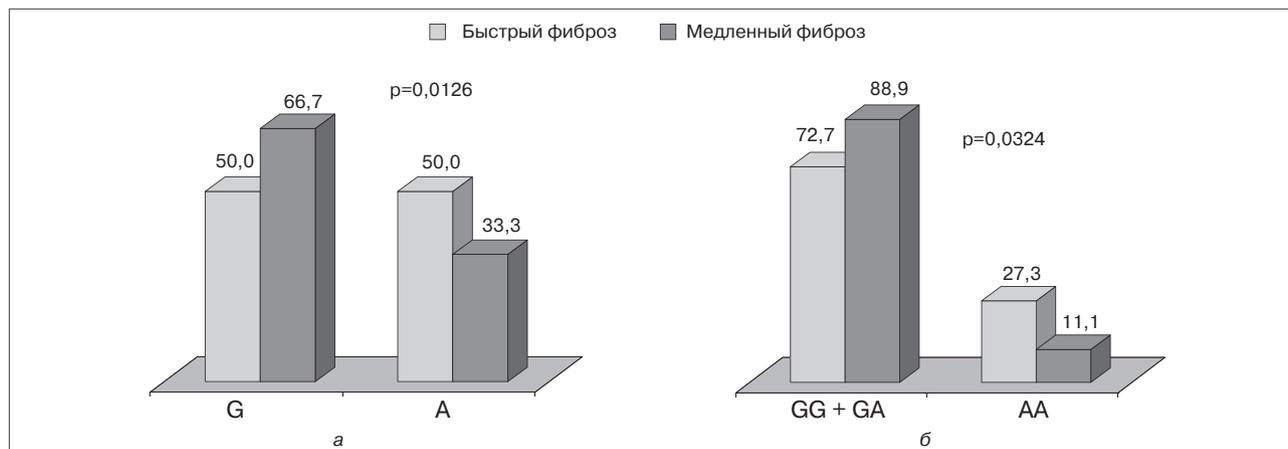


Рис. 2. Распределение аллелей (a) и генотипов (б) гена ангиотензиногена по локусу G-6A у больных ХГС с различной скоростью развития фиброза, %

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов генов РАС у больных ХГС с различной скоростью прогрессирования фиброза печени

Ген	Аллель/ Генотип	Быстрый фиброз, n (%)	Медленный фиброз, n (%)	p	ОШ	95% ДИ (ОШ)	Группа сравнения, n (%)
AGT G-6A	G	55 (50,0)	72 (66,7)*	0,0126	0,50	0,29–0,86	286 (47,8)*
	A	55 (50,0)	36 (33,3)*		2,00	1,16–3,46	312 (52,2)*
	GG	15 (27,3)	24 (44,4)*	0,0512	0,47	0,21–1,03	68 (22,7)*
	GA	25 (45,4)	24 (44,4)*		1,04	0,49–2,22	150 (50,2)*
	AA	15 (27,3)	6 (11,1)*		3,00	1,07–8,45	81 (27,1)*
	GG+GA	40 (72,7)	48 (88,9)*	0,0324	0,33	0,12–0,94	218 (72,9)*
	GA+AA	40 (72,7)	30 (55,6)*	0,0615	2,13	0,97–4,67	231 (77,3)*
AGT M235T	M	49 (46,2)	65 (60,2)	0,0407	0,57	0,33–0,98	311 (52,0)
	T	57 (53,8)	43 (39,8)		1,76	1,02–3,02	287 (48,0)
	MM	11 (20,8)	24 (44,4)*	0,0268	0,33	0,15–0,73	83 (27,8)*
	MT	27 (50,9)	17 (31,5)*		2,26	1,05–4,88	145 (48,5)*
	TT	15 (28,3)	13 (24,1)*		1,24	0,52–2,95	71 (23,7)*
	MM+MT	38 (71,7)	41 (75,9)	0,6189	0,80	0,34–1,91	228 (76,3)
	MT+TT	42 (79,2)	30 (55,6)*	0,0090	3,05	1,36–6,85	216 (72,2)*
ATR1 A1166C	A	90 (81,8)	79 (73,1)	0,1252	1,65	0,87–3,15	448 (74,9)
	C	20 (18,2)	29 (26,9)		0,61	0,32–1,15	150 (25,1)
	AA	38 (69,1)	30 (55,6)	0,3346	1,79	0,82–3,88	167 (55,9)
	AC	14 (25,5)	19 (35,2)		0,63	0,28–1,42	114 (38,1)
	CC	3 (5,5)	5 (9,3)		0,57	0,13–2,49	18 (6,0)
	AA+AC	52 (94,5)	49 (90,7)	0,4463	1,77	0,40–7,80	281 (94,0)
	AC+CC	17 (30,9)	24 (44,4)	0,1447	0,56	0,26–1,21	132 (44,1)

*Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$ для двустороннего теста Фишера).

Распределение генотипов и аллелей исследованных генов в обеих группах пациентов и в группе сравнения находилось в соответствии с распределением Харди–Вейнберга, что свидетельствует о репрезентативности выборки и корректности определения вариантных маркёров.

Обсуждение результатов исследования

Полиморфизм гена AGT обуславливает различную физиологическую активность ангиотензиногена в плазме (см. рис.1) и ассоциируется с ухудшением течения и прогрессированием различных заболеваний, при которых участки функциональ-

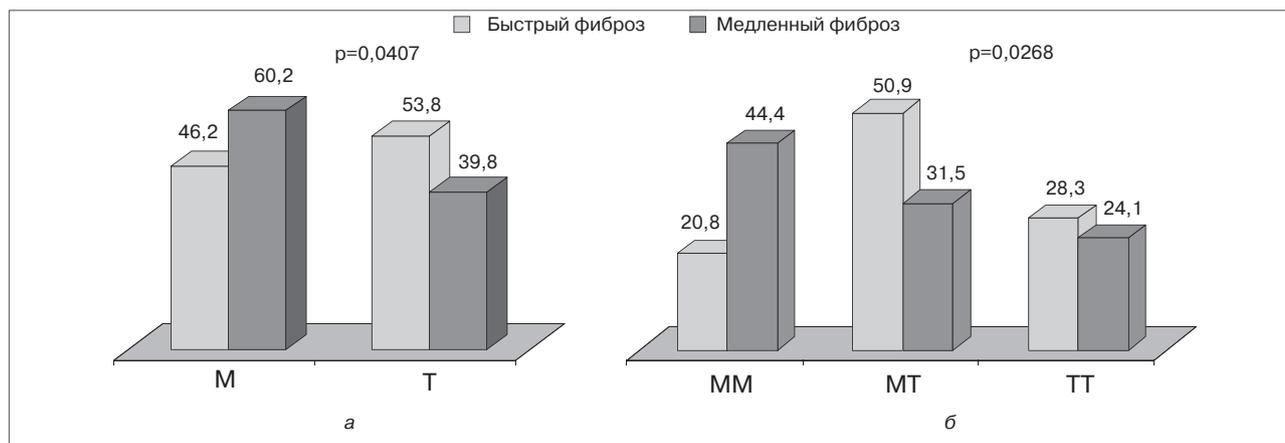


Рис. 3. Распределение аллелей (а) и генотипов (б) гена ангиотензиногена по локусу M235T у больных ХГС с различной скоростью развития фиброза

но активных тканей пораженного органа замещаются фиброзными тяжами [10, 27]. Локальный тканевой компонент РАС, обнаруженный в тканях головного мозга, почек, легких, сердца, печени, эндокринных органов, кровеносных сосудов, желудочно-кишечного тракта, в сетчатке глаза, в жировой и гемопоэтической тканях, может функционировать независимо от циркулирующего компонента и способен активироваться, даже если активность циркулирующей РАС снижена или нормальна [33].

Полиморфизм G-6A промоторного участка гена AGT влияет на экспрессию ангиотензиногена: носительство мутантного AA генотипа ведет к повышению транскрипции гена AGT и хроническому подъему базальной концентрации ангиотензина-II [27]. Наследование «дикой» G-аллели снижает риск как артериальной гипертензии, так и сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний почек независимо от уровня артериального давления [24]. F. Xiao и соавт. [42] показали, что носительство мутантных генотипов в гене AGT по локусам -20 и -6 коррелирует с развитием ЦП у больных хроническим гепатитом. В исследовании E. E. Powell и соавт. [36] обнаружена корреляция наследования AA генотипа гена AGT с более тяжелыми (F3/F4) стадиями фиброза у больных ХГС, что подтверждается и результатами данной работы.

Носительство 235T-аллели и 235TT генотипа гена AGT предопределяет склонность к ряду заболеваний, прежде всего к артериальной гипертензии, а также к инсульту, диабетической нефропатии и инфаркту миокарда [27]. В нашем исследовании носители 235T-аллели (генотипы MT и TT) достоверно чаще встречались в группе с быстро прогрессирующим фиброзом, носительство же «дикого» гомозиготного генотипа MM можно считать благоприятным прогностическим фактором и маркером медленного прогрессирования фиброза у больных ХГС. Имеется высокая степень сцепления полиморфных локусов G-6A и M235T гена AGT, наследование минорных аллелей по каждому из локусов коррелирует как с повышением концентрации ангиотензина-II в плазме, так и с предрасположенностью к различным заболеваниям, а носительство обоих полиморфных маркеров приводит к синергетическому усилению генетического эффекта [27, 41].

В нашей работе наследование 235T-аллели, как наследование -6G-аллели, служило неблагоприятным маркером в отношении скорости прогрессирования фиброза. В доступной нам литературе была обнаружена лишь одна публикация, посвященная связи полиморфизма M235T гена AGT с фиброзом печени, — сообщение E. N. Forrest и соавт. [21], в котором 195 пациентов с ХГС были разделены на три группы (0–1 стадии фиброза по Ishak, 2–3 стадии и 4–6 стадии). Распределение в этих груп-

пах аллельных вариантов генов AGT (по локусам M235T и G-6A), АПФ и ATR1, согласно наблюдениям названных авторов, не имело достоверных отличий [21]. Необходимо отметить, что в данном исследовании не учитывалась длительность инфекции, а значит, в группу «мягкого» или «промежуточного» фиброза могли попадать и больные с кратким анамнезом заболевания, у которых при дальнейшем наблюдении трансформация в цирроз печени могла произойти менее чем через 20 лет от момента инфицирования. Это обстоятельство, а также различия исследованных популяций и шкал полуколичественной оценки стадий фиброза могут объяснить расхождение полученных нами результатов и указанной работы.

По сведениям H. Yoshiji и соавт. [44], AT 1-Rc играют ключевую роль в развитии фибротических изменений при хронических заболеваниях печени. В экспериментах на мышах с делецией гена ATR1 было показано, что у ATR1-нокаутных мышей по сравнению с животными дикого типа отмечаются уменьшение активности воспаления, снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов и выраженность фиброза и стеатоза печени [29, 32, 43]. Полиморфизм A1166C гена ATR1 является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (аллель 1166C ассоциируется с повышением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, гипертонии, диабетической нефропатии, депрессии и легочной гипертензии), а также фибротических изменений в различных органах [6]. S. Sookoian и соавт. [39] обнаружили, что среди больных ЦП вирусной (HCV) и алкогольной этиологии у носителей «дикого» AA генотипа терапевтическое действие на системную гемодинамику 12-недельного введения лозартана в дозе 25 мг/д проявлялось чаще, чем у носителей AC и CC генотипов. Единственной публикацией, посвященной анализу взаимосвязи полиморфизма A1166C гена ATR1 со стадией фиброза печени у больных ХГС, была работа E. N. Forrest и соавт. [21], в которой подобной корреляции найдено не было.

Заключение

Результаты нашего исследования указывают на возможное влияние полиморфизма генов РАС на скорость прогрессирования фиброза у больных ХГС. Носительство минорных аллелей гена ангиотензиногена по любому из локусов (G-6A или M235T) является фактором, прогнозирующим более быстрое прогрессирование заболевания. Поскольку хронический гепатит С — многофакторное заболевание, целесообразно использовать анализ аллельных вариантов гена ангиотензиногена в разработке персонализированного подхода к ведению больных ХГС.

Список литературы

1. *Абдуллаев С.М., Целищева Ю.И., Самоходская Л.М.* и др. Генетические маркеры предрасположенности к агрессивному течению хронического гепатита С // Вестн. РАМН. — 2007. — № 1. — С. 8–13.
1. *Abdullayev S.M., Tselishcheva Yu.I., Samokhodskaya L.M.* et al. Genetic markers of predisposition to aggressive course of chronic hepatitis C // Vestn. RAMN. — 2007. — № 1. — С. 8–13.
2. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С.* Фиброз печени. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.
2. *Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S.* Liver fibrosis. — М.: GEOTAR-Media, 2011. — 168 p.
3. *Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л.* Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2012. — № 5. — С. 3–11.
3. *Kucheryavyy Yu.A., Stukova N.Ju., Akhtayeva M.L.* Chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma — parts of one circuit // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2012. — N 5. — P. 3–11
4. *Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С.* Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С // Клин. гепатол. — 2011. — № 2. — С. 28–38.
4. *Lopatkina T.N., Kudlinsky I.S.* Genetic polymorphism of interleukin 28B in rating of antiviral therapy efficacy in chronic hepatitis C // Klin. gepatol. — 2011. — N 2. — P. 28–38.
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 hepatitis C in adults. // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2013. — Vol. 23, N 2. — P. 41–70.
6. *Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н.* и др. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям / Под ред. *Ткачука В.А.* — М.: Изд-во Моск. ун-та, 2011. — 388 с.
6. *Samokhodskaya L.M., Balatsky A.V., Sadekova O.N., et al.* Molecular genetic analysis of predisposition to multifactorial diseases/ed.: *Tkachuk V.A.* — М.: Publishing house Mosk. university, 2011. — 388 p.
7. *Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М.* и др. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 50–56.
7. *Samokhodskaya L.M., Ignatova T.M., Abdullayev S.M.* et al. Prognostic value of cytokines and hemochromatosis genes allelic variants combination in chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 2. — P. 50–56.
8. *Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М.* и др. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С // Тер. арх. — 2014. — № 4 (в печати).
8. *Taratina O.V., Krasnova T.N., Samokhodskaya L.M.* et al. Polymorphism of endothelial dysfunction genes and rate of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C // Ter. arkh. — 2014. — N 4 (in press).
9. *Тихонова Н.Ю., Бурневич Э.З.* Новые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 32–35.
9. *Tikhonova N.Yu., Burnevich E.Z.* New options of prediction of antiviral therapy response in chronic hepatitis C // Farmateka. — 2012. — N 2. — P. 32–35.
10. *Altarescu G., Haim S., Elstein D.* Angiotensinogen promoter and angiotensinogen II receptor type 1 gene polymorphisms and incidence of ischemic stroke and neurologic phenotype in Fabry disease // Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals. — 2013. — Vol. 18, N. 7. — P. 595–600.
11. *Asseleh T., Bieche I., Paradis V.* et al. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C // Semin. Liver Dis. — 2007. — Vol. 27, N 1. — P. 13–27.
12. *Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P.* et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125, N 1. — P. 117–125.
13. *Bataller R., Gines P., Nicolas J. M.* et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, N 6. — P. 1149–1156.
14. *Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P.* et al. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system // Antioxid Redox Signal. — 2005. — Vol. 7, N 9–10. — P. 1346–1355.
15. *Bataller R., Schwabe R.F., Choi Y.H.* et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112, N 9. — P. 1383–1394.
16. *Brenner D.A.* Molecular pathogenesis of liver fibrosis // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 2009. — Vol. 120. — C. 361–368.
17. *Cariani E., Villa E., Rota C.* et al. Translating pharmacogenetics into clinical practice: interleukin (IL) 28B and inosine triphosphatase (ITPA) polymorphisms in hepatitis C virus (HCV) infection // Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM // FESCC. — 2011. — Vol. 49, N 8. — P. 1247–1256.
18. *Clark P.J., Thompson A.J., McHutchison J.G.* IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106, N 1. — P. 38–45.
19. *Fabriz C., Toniutto P., Bitetto D.* et al. Low fibrosis progression of recurrent hepatitis C in apolipoprotein E epsilon4 carriers: relationship with the blood lipid profile // Liver Int. — 2005. — Vol. 25, N 6. — P. 1128–1135.
20. *Fattovich G., Covolo L., Bibert S.* et al. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, N 10. — P. 1162–1172.
21. *Forrest E.H., Thorburn D., Spence E.* et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. — 2005. — Vol. 12, N 5. — P. 519–524.
22. *Friedman S.L.* Evolving challenges in hepatic fibrosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7, N 8. — P. 425–436.
23. *Girgrah N., Liu P., Collier J.* et al. Haemodynamic, renal sodium handling, and neurohormonal effects of acute administration of low dose losartan, an angiotensin II receptor antagonist, in preascitic cirrhosis // Gut. — 2000. — Vol. 46, N 1. — P. 114–120.
24. *Hsu C.C., Bray M.S., Kao W.H.* et al. Genetic variation of the renin-angiotensin system and chronic kidney disease progression in black individuals in the atherosclerosis risk in communities study // J. Am. Soc. Nephrol.: JASN. — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 504–512.
25. *Huang H., Shiffman M.L., Friedman S.* et al. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, N 2. — P. 297–306.
26. *Inoue I., Nakajima T., Williams C.S.* et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription *in vitro* // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99, N 7. — P. 1786–1797.
27. *Jeunemaitre X.* Genetics of the human renin angiotensin system // J. Mol. Med. — 2008. — Vol. 86, N 6. — P. 637–641.

28. *Jonsson J.R., Clouston A.D., Ando Y.* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis // *Gastroenterology*.— 2001. — Vol. 121, N 1. — P. 148–155.
29. *Kanno K., Tazuma S., Chayama K.* AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl (4) // *Biochem Biophys. Res. Commun.*— 2003. — Vol. 308, N 1. — P. 177–183.
30. *Lee J.K., Hsieh J.F., Tsai S.C.* et al. Effects of single dose of 50 mg captopril in patients with liver cirrhosis and ascites // *Hepatogastroenterology*.— 2000. — Vol. 47, N 33. — P. 767–770.
31. *Lubel J.S., Herath C.B., Tchongue J.* et al. Angiotensin-(1–7), an alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease and has antifibrotic activity in the bile-duct-ligated rat // *Clin. Sci. (Lond.)*.— 2009. — Vol. 117, N 11. — P. 375–386.
32. *Nabeshima Y., Tazuma S., Kanno K.* et al. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis // *J. Hepatol.*— 2009. — Vol. 50, N 6. — P. 1226–1235.
33. *Nguyen Dinh Cat A., Touyz R. M.* A new look at the renin-angiotensin system-focusing on the vascular system // *Peptides*.— 2011. — Vol. 32, N 10. — P. 2141–2150.
34. *Ochi H., Maekawa T., Abe H.* et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients // *Gastroenterology*.— 2010. — Vol. 139, N 4. — P. 1190–1197.
35. *Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E.* et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2 // *Gut*.— 2005. — Vol. 54, N 12. — P. 1790–1796.
36. *Powell E.E., Edwards-Smith C.J., Hay J.L.* et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C // *Hepatology*.— 2000. — Vol. 31, N 4. — P. 828–833.
37. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet*.— 1997. — Vol. 349, N 9055. — P. 825–832.
38. *Richardson M.M., Powell E.E., Barrie H.D.* et al. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C // *J Med Genet*.— 2005. — Vol. 42, N 7. — e45.
39. *Sookoian S., Castano G., Garcia S.I.* et al. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005. — Vol. 100, N 3. — P. 636–642.
40. *Strader D.B., Wright T., Thomas D.L.* et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // *Hepatology*.— 2004. — Vol. 39, N 4. — P. 1147–1171.
41. *Wang J.H., Lin C.M., Wang L. S.* et al. Association between molecular variants of the angiotensinogen gene and hypertension in Amis tribes of eastern Taiwan // *J. Formosan Med. Assoc.* = *Taiwan yi zhi*.— 2002. — Vol. 101, N 3. — P. 183–188.
42. *Xiao F., Wei H., Song S.* et al. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006. — Vol. 21, N 9. — P. 1488–1491.
43. *Yang L., Bataller R., Dulyx J.* et al. Attenuated hepatic inflammation and fibrosis in angiotensin type 1a receptor deficient mice // *J. Hepatol.*— 2005. — Vol. 43, N 2. — P. 317–323.
44. *Yoshiji H., Kuriyama S., Yoshii J.* et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats // *Hepatology*.— 2001. — Vol. 34, N 4 Pt 1. — P. 745–750.

Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов

А. С. Цуканов, Н. И. Поспехова, В. П. Шубин, И. Ю. Сачков, С. Н. Жданкина, А. А. Пономаренко, Е. Г. Рыбаков, С. И. Ачкасов, В. Н. Кашников, С. А. Фролов, Ю. А. Шельгин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

Differentiation of Lynch syndrome from other forms of non-polyposis colorectal cancer among Russian patients

A.S. Tsukanov, N.I. Pospehova, V.P. Shubin, I.Yu. Sachkov, S.N. Zhdankina, A.A. Ponomarenko, E.G. Rybakov, S.I. Achkasov, V.N. Kashnikov, S.A. Frolov, Yu.A. Shelygin

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

Цель исследования. Синдром Линча — наследственный синдром, вызванный герминальной мутацией в одном из генов репарации неспаренных оснований и обуславливающий высокий риск развития рака толстой кишки. На данный момент нет критериев, позволяющих выявлять всех носителей мутации, и разработка новых рекомендаций продолжается, что и послужило задачей проведенного исследования.

Материал и методы. Поиск микросателлитной нестабильности (МСН), характерной для синдрома Линча, проводился в образцах опухоли 73 пациентов методом фрагментного анализа. При ее выявлении осуществлялся поиск герминальных мутаций методами полимеразной цепной реакции, электрофореза и прямого секвенирования.

Результаты. Микросателлитная нестабильность обнаружена в 17 опухолевых образцах (23%, 17/73). У 9 человек выявлены герминальные мутации, что позволило отнести эту группу к больным с синдромом Линча. Из 9 мутаций 3 описаны впервые в мире.

Aim of investigation. Lynch's syndrome is hereditary syndrome caused by germline mutation in one of reparation genes not coupled bases and causing high risk of colorectal cancer development. At present there are no criteria, allowing to reveal all mutation carriers, and development of new guidelines is still going on, that became a task for original study.

Material and methods. Search of *microsatellite instability* (MSI), characteristic for Lynch's syndrome, was carried out in tumor samples of 73 patients by fragment analysis method. At its detection search of germline mutations by polymerase chain reaction methods, electrophoresis and direct sequencing was carried out.

Results. Microsatellite instability was found out in 17 neoplastic samples (23%, 17 of 73). At 9 person germline mutations that has allowed to attribute this group to patients to Lynch's syndrome were revealed. Three of 9 mutations were described for the first time in the world.

Conclusions. According to neoplastic MSI, age and family history two new criteria for Lynch's syndrome

Цуканов Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом лабораторной генетики, ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ. Контактная информация: tsukanov81@rambler.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2
Tsukanov Alexey S. — MD, head of laboratory genetics study, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: tsukanov81@rambler.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

Выводы. На основании опухолевой МСН, возраста и отягощенности семейной истории были предложены два новых критерия для поиска российских пациентов с синдромом Линча. Эффективность первого критерия составила 60%, второго — 85,7%.

Ключевые слова: синдром Линча, рак толстой кишки, микросателлитная нестабильность, гены MMR, герминальные мутации.

Синдром Линча, известный как «наследственный неполипозный рак толстой кишки», является наследственным заболеванием, вызываемым герминальной мутацией в одном из генов репарации неспаренных оснований, — *mismatch repair* (MMR) [4]. Для данного синдрома характерно, в первую очередь, развитие неполипозного *рака толстой кишки* (РТК), а также рака желудка, яичников и других органов [2]. Предположительно от 1 до 3% всех случаев РТК обусловлено данным синдромом. По некоторым сообщениям, до 1 млн человек в Европе могут иметь мутацию в генах MMR. Указанные гены были описаны в последнее десятилетие прошлого века. К ним относятся: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* [12]. При этом более 90% наследственных мутаций сосредоточено в генах *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*. Система MMR устраняет ошибки между некомплементарными основаниями, а также удаляет петли инсерции — делеции, выполняя функции поддержания целостности генома и супрессии опухоли [5].

Наследственная или соматическая инактивация генов системы MMR приводит к возникновению в опухоли *микросателлитной нестабильности* (МСН). Микросателлитная нестабильность встречается более чем в 90% колоректальных опухолей, обусловленных синдромом Линча [9]. Тем не менее, одно только наличие микросателлитной нестабильности не является достаточным диагностическим признаком данного синдрома, так как от 13 до 20% спорадического РТК также могут иметь высокий уровень МСН, в основном вызванный гиперметилированием промоторного участка гена *MLH1* [3].

Описанная клиничко-генетическая картина синдрома Линча является довольно непростой. Как известно, РТК занимает ведущие позиции в структуре онкологических заболеваний (в России только в 2009 г. диагностировано более 57 000 новых случаев [1]), а значит, отбор пациентов с синдромом Линча вызывает большую трудность в связи с невозможностью проведения молекулярно-генетических исследований у всех больных, страдающих РТК. Задача по определению критериев для отбора пациентов, с наибольшей вероятностью имеющих наследственную мутацию в генах MMR, решается уже более 20 лет. Первые

search in the Russian patients have been offered. Efficacy of the first criterion was 60%, that of the second — 85,7%.

Key words: Lynch's syndrome, colorectal cancer, microsatellite instability, genes MMR, germline mutations.

клинические критерии (Амстердамские) для отбора семей с этим синдромом были разработаны в 1991 г. [11]. К ним относятся:

- молодой возраст пациентов при возникновении заболевания (до 50 лет);
- наличие трех или более кровных родственников с морфологически верифицированным РТК;
- заболевание колоректальным раком более чем в 1 поколении;
- не меньше чем один из заболевших должен быть родственником первой степени родства по отношению к остальным двум;
- семейный аденоматоз толстой кишки должен быть исключен.

При этом отобранные пациенты должны соответствовать всем критериям одновременно. Однако даже при таком строгом подходе мутации в генах MMR обнаруживались лишь у половины больных. С ростом накопленных данных критерии сначала дополнялись (1999 г.) [13], а потом и перерабатывались (2004 г. [8] и 2013 г. [10]). Вместе с тем предпринимаемые меры приводили не к повышению процента найденных наследственных мутаций, а к его снижению. Некоторые ученые связывали это с недостаточной чувствительностью методов. Так, был проведен поиск наследственных мутаций в генах MMR с помощью нескольких различных способов, при этом частота найденных мутаций увеличилась до 92% среди семей, удовлетворяющих Амстердамским критериям, и до 70% среди «амстердам-негативных» семей [14].

Несмотря на столь серьезные усилия в разработке критериев и клинических рекомендаций, около 25% носителей мутаций в генах MMR им не соответствуют, а значит, могут быть пропущены [15]. В связи с тем, что до настоящего момента нет клинических критериев, для которых выявление наследственных мутаций у пораженных пробандов было бы близко к 100%, часть авторов предлагают свои критерии отбора и методы поиска, которые впоследствии подтверждают или опровергают в проводимых исследованиях.

Говоря о колоректальных синдромах, нельзя не упомянуть «семейный колоректальный раковый синдром Х типа», для которого характерна семейная отягощенность заболевания, а главным диагностическим признаком служит микросателлитная стабильность в опухоли [7].

Важность дифференцировки наследственных и спорадических форм колоректального рака обусловлена возможностью диагностики заболевания на ранней стадии у носителей наследственных мутаций, а также различиями в подходах к лечению.

В отделе лабораторной генетики ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздрава России предпринято систематическое исследование микросателлитной нестабильности и генов *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* среди больных с разными формами неполипозного колоректального рака толстой кишки. Результатам проведенного исследования посвящена данная статья.

Материал и методы исследования

Были обследованы 73 больных гистологически подтвержденным раком толстой кишки, проходивших лечение в ГНЦ колопроктологии в период с 1 октября 2012 г. по 31 августа 2013 г. Критерием исключения из исследования служил семейный аденоматоз толстой кишки. Все пациенты были разделены на две группы (табл. 1). В первую группу вошли 50 больных со спорадической формой заболевания, у них в семье не было родственников, пораженных РТК. Во вторую группу включены 23 человека, в чьих семьях был еще один или более родственников с диагнозом РТК.

ДНК из лимфоцитов периферической крови, биопсийного материала и блоков выделяли с использованием набора «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» фирмы «ДНК-технология».

Исследование микросателлитной нестабильности проводили фрагментным анализом на приборе «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems) с помощью пяти мононуклеотидных маркеров — NR21, NR24, NR27, BAT25 и BAT26.

У пациентов, в чьих опухолевых образцах выявили микросателлитную нестабильность, методом полимеразной цепной реакции с использованием 53 пар праймеров амплифицировали все 45 кодирующих экзонов генов *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* с примыкающими частями интронов (50–100 пар нуклеотидов).

Варианты первичной структуры амплифицированных фрагментов ДНК выявляли с помощью конформационно-чувствительного электрофореза. Электрофорез проводили в 10% полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК с электрофоретически обнаруженными вариантами секвенировали по двум комплементарным цепям с помощью прибора «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом работы было проведение исследования микросателлитной нестабильности в образцах опухоли всех 73 пациентов. В случае обнаружения опухолевой МСН вторым этапом у данного пациента проводился поиск наследственной мутации в генах MMR.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Спорадический КРР, n=50	Наследственный КРР, n=23
Средний возраст, лет	55 (25–81)	51 (33–69)
Мужчины/женщины	22/28	12/11
Локализация опухоли:		
прямая кишка	20	6
ободочная кишка	30	17
Метахронные опухоли	5	5
Стадия рака:		
I (T1–2N0M0)	2	4
II (T3–4N0M0)	31	12
III (T любая N1–2M0)	12	4
IV (T любая N любая M1)	5	3
Дифференцировка опухоли:		
высокодифференцированные	0	0
умереннодифференцированные	39	20
низкодифференцированные	1	0
слизистые	10	3

Примечание. Для метакронных раков данные указаны по первой опухоли

Таблица 2

Результаты обследования пациентов со спорадической формой РТК

Показатель	Больные в возрасте		p
	42 лет и моложе, n=12	старше 42 лет, n=38	
МСН в опухоли	5/12 (41,7%)	5/38 (13,2%)	0,046
Мутации в генах MMR	3/12 (25%)	0/38 (0%)	0,01

Таблица 3

Данные о первой подгруппе пациентов (n=11) с семейным колоректальным раком

Пациент	Возраст возникновения РТК		МСН
	у обследованных пациентов	у родственника	
1	45	65	Не выявлена
2	72	61	»
3	49	56	»
4	66	70	»
5	63	62	»
6	62	56	»
7	58	62	»
8	62	50	»
9	60	61	»
10	60	58	»
11	54	60	»

При исследовании выборки больных со спорадической формой РТК в 10 из 50 образцов опухоли была обнаружена микросателлитная нестабильность. По частоте ее встречаемости данная выборка разделилась на две подгруппы. У пациентов моложе 42 лет опухолевая МСН выявлялась в 3 раза чаще, чем у пациентов старше 42 лет ($p=0,046$) – табл. 2. Это обстоятельство крайне важно, так как РТК у носителей мутации в генах *MLH1* и *MSH2* возникают именно в возрасте около 42 лет [6].

Наследственные мутации в генах MMR выявлены только у лиц возрастной группы до 42 лет, что также является статистически достоверным фактом ($p=0,01$).

У 3 пациентов обнаружены наследственные мутации p.Lys618del и p.Cys680Arg в гене *MLH1* и p.I745N в гене *MSH6*. Мутации в гене *MLH1* были описаны ранее.

Миссенс-мутация p.I745N в гене *MSH6* не встретилась в международной базе данных InSiGHT (www.insight-group.org) и описывается нами впервые. Наличие микросателлитной нестабильности и сам факт того, что данный вариант еще не был найден, указывают скорее на его патогенный характер.

Таким образом, частота наследственных мутаций в генах MMR у пациентов с РТК, возникшим в возрасте до 42 лет, составила 25% (3/12).

При исследовании выборки больных, имевших одного или более родственников, страдавших

РТК, микросателлитная нестабильность в опухолевых клетках была выявлена в 7 случаях из 23. Необходимо отметить, что у всех этих 7 пациентов в семье было минимум два родственника с РТК.

По частоте выявленной опухолевой МСН группа пациентов с наличием семейного анамнеза делится на две подгруппы:

- 1) семьи с двумя пораженными родственниками ($n=11$);
- 2) семьи с тремя и более пораженными родственниками ($n=12$).

Частота опухолевой МСН в первой подгруппе составила 0% (0/11) – табл. 3, во второй – 58,3% (7/12) – табл. 4. Это различие статистически достоверно ($p=0,0046$). Средний возраст возникновения заболевания у пациентов с одним пораженным родственником составил $59,2 \pm 7,6$ года, а пробандов с двумя и более пораженными родственниками – $44,3 \pm 7,6$ года (рис. 1). Данное различие также статистически достоверно ($t=4,69$; $df=21$; $p=0,0001$).

Результаты, полученные у пациентов первой подгруппы, входят в перечень особенностей, характерных для «Семейного колоректального рака X типа» [7]:

- риск развития колоректального рака умеренно высокий;
- развитие заболевания в 50–60 лет;
- риск развития рака другой локализации не известен;

Таблица 4

Данные о второй подгруппе пациентов (n=12), с семейным колоректальным раком

Пациент	Возраст возникновения РТК	Случаи РТК в семье	МСН	Мутация в генах MMR
1	39	2	Не выявлена	—
2	40	3	»	—
3	39	2	»	—
4	56	2	»	—
5	47	4	»	—
6	55	6	Выявлена	p.R100X — MLH1
7	42	2	»	c.546–2A>G — MLH1
8	40	2	»	c.1896+1G>C — MLH1
9	33	3	»	p.R100P — MLH1
10	56	2	»	—
11	42	2	»	c.942+3A>T — MSH2
12	43	2	»	p.691delAT — MLH1

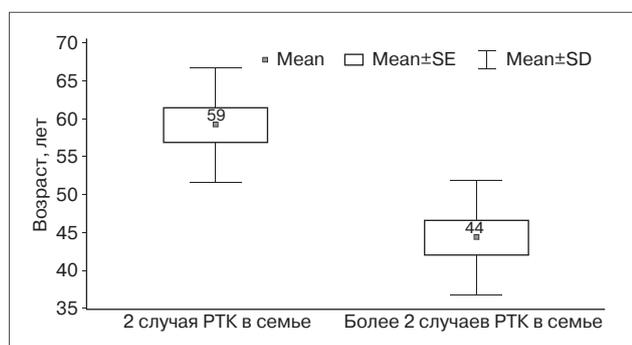


Рис. 1. Средний возраст возникновения РТК у пробында в зависимости от количества пораженных родственников

- опухоли микросателлитно стабильны;
- наследственных мутаций в генах MMR не описано.

Обследованные пациенты соответствуют большинству указанных особенностей семейного колоректального рака X типа, а именно: возраст развития заболевания, наличие микросателлит-

но-стабильной опухоли и как следствие отсутствие наследственной мутации в генах MMR (см. табл. 3). Таким образом, больных первой подгруппы с высокой долей вероятности нужно отнести к семейному колоректальному раку X типа.

У 7 пациентов второй подгруппы, в чьих опухолевых образцах была обнаружена МСН, проводился поиск наследственных мутаций в генах MMR (см. табл. 4). Герминальные мутации найдены у 6 пробандов.

В гене *MLH1* выявлено 5 мутаций: p.R100X, c.546–2A>G, c.1896+1G>C, p.691delAT, p.R100P; в гене *MSH2* — c.942+3A>T. Мутации p.R100X, p.R100P, c.546–2A>G и c.942+3A>T были описаны ранее. Мутация c.1896+1G>C в гене *MLH1* описывается нами впервые, хотя в этом же участке гена уже обнаруживались две патогенные мутации — c.1896+1G>A и c.1896+1G>T. Наконец, мутация p.691delAT (рис. 2) тоже описывается нами впервые. Те факты, что она приводит к возникновению укороченного белка, а также обнаруженная МСН в опухоли указывают на патогенность данной мутации.

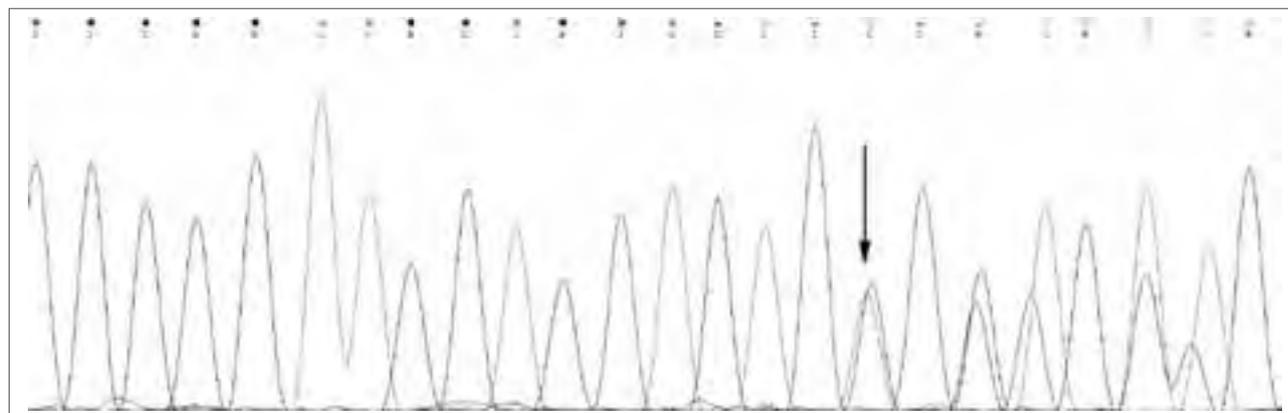


Рис. 2. Сиквенс кодирующего экзона гена *MLH1* у пациента с мутацией p.691delAT (указана стрелкой)

Средний возраст пациентов с мутациями в генах MMR составил 42,5 года, что также говорит в пользу правильности выбора данного возраста у больных со спорадической формой РТК.

Таким образом, частота наследственных мутаций в генах MMR у пациентов с РТК, в чьих семьях было еще два пораженных родственника, составила 50% (6/12).

Итак, в результате исследования молодых российских пациентов (до 42 лет) со спорадической формой РТК частота наследственных мутаций в генах MMR составила 25% (3/12). Кроме того, средний возраст пробандов с мутацией и наличиемотягощенного семейного анамнеза равнялся 42,5 года. Полученные данные указывают на возможность введения нового **первого критерия** поиска больных с синдромом Линча: РТК у пациента в возрасте до 42 лет и наличие в опухоли микросателлитной нестабильности.

Частота мутаций в генах MMR у пациентов с РТК, в чьих семьях имелось еще два пораженных родственника, составила 50% (6/12). Данные результаты позволяют сформулировать **второй критерий** поиска синдрома Линча: пациент с выявленной МСН в опухоли толстой кишки, в семье которого имеются еще два пораженных родственника.

Как говорилось ранее, для дифференциальной диагностики синдрома Линча уже вводились специальные критерии. Так, описанные Амстердамские критерии от 1991 г. [11] были расширены в 1999 г. [13] дополнительным пунктом о наличии в семье родственников с опухолью внекишечной локализации. Однако в 2004 г. были введены переработанные критерии, получившие название «критерии Bethesda» [8]:

- колоректальный рак, возникший в возрасте до 50 лет;
- наличие синхронных, метахронных опухолей толстой кишки или опухоли, ассоциированной с синдромом Линча, независимо от возраста;
- колоректальный рак с повышенным уровнем микросателлитной нестабильности, диагностированный в возрасте до 60 лет;
- рак толстой кишки, выявленный у двух или более родственников первой или второй степени родства в любом возрасте;
- колоректальный рак, диагностированный у одного или более родственников первой степени родства в сочетании с опухолью, ассоциированной с синдромом Линча, при возникновении одного рака в возрасте до 50 лет.

После введения этих критериев количество выявленных пациентов с синдромом Линча увеличилось, однако эффективность критериев сни-

зилась, составив от 10 до 20% (этот показатель для более жестких Амстердамских критериев составлял от 40 до 60%) [9]. Данный факт легко объяснить, так как введение расширенных границ поиска подразумевает исследование существенно большего числа пациентов, а следовательно, большего числа и негативных результатов, поскольку мы знаем, что частота рассматриваемого синдрома не превышает 3% [12] от общего количества больных РТК.

Рассмотрим основные существующие критерии (Амстердамские и Bethesda) применительно к полученным нами данным.

Из 9 пациентов с синдромом Линча под Амстердамские критерии попадают только 6. Это говорит о том, что если бы мы опирались только на них, то потеряли бы треть найденных. С другой стороны, все 9 пациентов соответствуют критериям Bethesda. Однако если рассмотреть анализируемых нами лиц с точки зрения этих критериев, то у всех пациентов, которых мы отнесли к X типу, следовало бы исследовать гены MMR, что привело бы к существенному (почти в 2 раза) снижению эффективности поиска.

Таким образом, в случае использования нами этих распространенных критериев эффективность поиска больных с синдромом Линча была бы снижена в любом случае либо из-за недообследования молодых пациентов со спорадической формой РТК, либо из-за напрасного обследования больных с семейным колоректальным раком X типа. Соответственно введение новых критериев поиска именно российских пациентов с синдромом Линча вполне обосновано.

Выводы

При молекулярно-генетическом исследовании, проведенном у 73 пациентов с РТК, у 9 обнаружены наследственные мутации в генах MMR, что позволило диагностировать у них синдром Линча. Три наследственные мутации описаны впервые в мире.

Рекомендованы *два критерия для дифференциации синдрома Линча* с синдромом «Семейного колоректального рака X типа», а также с большей частью спорадических случаев РТК: *первый* – РТК у пациента в возрасте до 42 лет и наличие в опухоли микросателлитной нестабильности; *второй* – пациент с выявленной МСН в опухоли толстой кишки, в семье которого встретились еще два пораженных родственника. Эффективность первого критерия составила 60% (3/5), второго – 85,7% (6/7).

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, № 3 (85). — Прил. 1.
1. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the countries CIS in 2009 // Vestn. Blokhin ROSC RAMS. — 2011. — Vol. 22, № 3 (85). — Suppl. 1.
2. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ генов наследственной предрасположенности к раку желудка // Мед. генетика. — 2007. — № 12. — С. 30–34.
2. Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N. et al. Molecular genetic analysis of genes of stomach cancer hereditary predisposition // Med. genetika. — 2007. — № 12. — P. 30–34.
3. Geiersbach K.B., Samowitz W.S. Microsatellite instability and colorectal cancer // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2011. — N 135 (10). — P.1269–77.
4. Lynch H.T., Lynch P.M., Lanspa S.J. et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications // Clin. Genet. — 2009. — N 76. — P. 1–18.
5. Peltomaki P. Lynch syndrome genes // Familial Cancer. — 2005. — N 4. — P. 227–32.
6. Pérez-Cabornero L., Infante M., Velasco E. et al. Genotype–phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome // Int. J. Colorectal Dis. — 2013. — N 28 (9). — P. 1195–201.
7. Potter J., Lindor N. Genetics of colorectal cancer // Springer. — 2008. — P. 185.
8. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability // J. Natl. Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96. — P. 261–8.
9. Vasen H., Möslein G., Alonso A. et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) // J. Med. Genet. — 2007. — N 44. — P. 353–62.
10. Vasen H.F., Blanco I., Aktan-Collan K. et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts // Gut. — 2013. — N 62. — P. 812–23.
11. Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M. et al. International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC) // Dis. Colon Rectum. — 1991. — Vol. 34. — P. 424–5.
12. Vasen H.F., Moslein G., Alonso A. et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe // Fam. Cancer. — 2010. — N 9. — P. 109–15.
13. Vasen H.F., Watsan P., Mecklin J.P. et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 1453–6.
14. Wagner A., Barrows A., Wijnen J.T. et al. Molecular analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the United States: High mutation detection rate among clinically selected families and characterization of an American founder genomic deletion of the MSH2 gene // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — N 72. — P. 1088–100.
15. Weissman S.M., Burt R., Church J. et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National society of genetic counselors and the collaborative group of the Americas on inherited colorectal cancer joint practice guideline // J. Genet. Couns. — 2012. — N 21 (4). — P. 484–93.

Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека

Е. А. Полуэктова, О. С. Ляшенко, О. С. Шифрин,
А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин

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

Modern methods of studying of human gastro-intestinal microflora

Ye. A. Poluektova, O. S. Lyashenko, O. S. Shifrin, A. A. Sheptulin, V. T. Ivashkin

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

Цель обзора. Рассмотреть современные представления о составе и функциях кишечной микрофлоры и ее возможном влиянии на развитие ряда заболеваний, а также основные методы диагностики нарушений ее качественного и количественного состава.

Основные положения. Микрофлора кишечника играет важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма. Ее качественный и количественный состав может меняться под влиянием факторов окружающей среды, а также в зависимости от возраста, пола человека и климатогеографических условий. Появились новые данные о связи нарушений микрофлоры с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушением обмена веществ, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями.

С середины XX века для оценки состава микрофлоры широко применялся бактериологический метод исследования, основанный на выделении чистой культуры. Однако на протяжении последнего десятилетия внедряются современные методы диагностики, которые позволяют исследовать состав и функции микроорганизмов на генетическом уровне, даже при наличии одной бактериальной клетки в образце.

Заключение. Использование современных методов диагностики позволяет получить развер-

The aim of review. To discuss modern concepts on the structure and functions of intestinal microflora and its possible effect on development of certain diseases, as well as the basic methods of diagnostics of disorders of its qualitative and quantitative structure.

Key points. Intestinal microflora plays important role in maintenance of normal ability to live of a human body. Its qualitative and quantitative pattern can vary under effect of environmental factors, in relation to age, gender and climatic geographical conditions. New data on relation of disorders of microflora with diseases of cardio-vascular system, disorders of metabolism, autoimmune and allergic diseases have appeared.

From the middle of XX century bacteriological method of investigation based on obtaining of pure culture was widely applied in rating of microflora pattern. However, during the last decade modern methods of diagnostics which allow to investigate structure and functions of microorganisms at a genetic level, even at the presence of single bacterial cell in a sample.

Conclusion. Application of modern methods of diagnostics allows to receive the unwrapped representation of microbic landscape of small and large intestine, and also to estimate character of metabolism of the defined microorganisms.

Key words: microbiota, bacterial overgrowth syndrome, methods of diagnostics, molecular genetic analysis, metagenomics, metabolomics.

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО Инновационной терапии, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.И. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
Poluektova Yelena A. — MD, senior research associate, Scientific-educational center of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital No 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: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

нутую картину микробного пейзажа тонкой и толстой кишки, а также оценить характер метаболизма выделенных микроорганизмов.

Ключевые слова: микробиота, синдром избыточного бактериального роста, методы диагностики, молекулярно-генетический анализ, метагеномика, метаболомика.

Совокупность микроорганизмов, живущих в условиях мирного сосуществования с организмом «хозяина», называют микробиотой, микрофлорой или нормофлорой. На рубеже XX–XXI веков сформировалось мнение о микрофлоре как об отдельном органе, выполняющем определенные функции.

С современных позиций нормальную микробиоту следует рассматривать как совокупность множества микробиоценозов (сообществ микроорганизмов), характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп (место обитания) в организме. Выделяют биотопы кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и наружных отделов мочеполовой системы. *Желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) служит самым крупным ареалом обитания микрофлоры, общее количество микробных клеток в нем, составляющее 10^{14} – 10^{15} , превышает число клеток органов и тканей организма человека в 10 раз [25]. В тонкой кишке содержится около 10^4 – 10^7 КОЕ/мл бактериальных клеток, а количество микроорганизмов, заселяющих толстую кишку, составляет примерно 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл. [29]. В тонкой кишке преобладают грамположительные и аэробные бактерии, в то время как в толстой кишке – грамотрицательные и строго анаэробные бактерии [7, 16].

Принято считать, что в состав микрофлоры кишечника входит от 500 до 1000 видов бактерий, причем в толстой кишке находятся 70% всех микробных клеток, населяющих организм человека [31]. Согласно результатам, полученным в исследовании D. N. Frank (2007 г), в состав микрофлоры кишечника больных воспалительными заболеваниями этой области входит более 35 000 видов бактерий [9].

При рождении ЖКТ человека стерилен. Тем не менее, приводятся относительно новые данные, свидетельствующие о том, что заселение бактериальной флорой происходит еще до рождения, когда плод заглатывает амниотическую жидкость, заселенную микроорганизмами [19]. Также имеются сообщения о том, что способ родоразрешения (кесарево сечение или роды) [20] и способ вскармливания (грудное или искусственное) влияют на формирование микробного пейзажа. К двум годам формирование микробиоты обычно завершается и полностью соответствует таковой у взрослого человека [15].

Тип и количество бактерий, населяющих ЖКТ, варьируют в зависимости от возраста, пола и климатогеографических условий [24]. Помимо этого, качественный и количественный состав микробиоты могут изменяться под воздействием факторов окружающей среды, таких как особенности диеты, применение антибиотиков, психологические и физические стрессы, уровень радиационного загрязнения [25].

Микрофлора кишечника играет существенную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма. Продукты бактериальной ферментации углеводов (в частности, короткоцепочечные жирные кислоты) служат основным источником энергии для эпителиальных клеток кишки. Микроорганизмы подавляют образование токсичных продуктов белкового обмена (индола, фенола и др.), обладающих канцерогенными свойствами, участвуют в синтезе витаминов, снижают содержание холестерина в крови. Нормальная флора кишечника подавляет рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (колонизационная резистентность), участвует в поддержании необходимой напряженности как иннатного, так и адаптивного иммунитета [2, 3].

Появились новые данные о связи изменений качественного и количественного состава микрофлоры с патологией ЖКТ, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями обмена веществ (ожирением, сахарным диабетом 2-го типа), аллергическими (атопический дерматит, бронхиальная астма) и аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, целиакия, воспалительные заболевания кишечника) [12, 21, 25, 26].

В то же время микробные клетки, входящие в состав пробиотических препаратов, оказывают ряд положительных эффектов, в частности, *Bifidobacterium infantis* (Флорасан Д) способствует купированию синдрома раздраженного кишечника; *Lactobacillus casei* DN 114–001 (Актимель) предотвращает развитие острой диареи и уменьшает ее продолжительность у детей [23, 27].

Учитывая изложенное, становится понятным, почему в последние годы значительно возрос интерес к изучению состава микробиоты человека и ее влияния на организм.

Классификация микрофлоры

Выделяют две основные группы кишечной микрофлоры: резидентная (облигатная, индигенная, аутохтонная) и транзиторная (аллохтонная). *Резидентная микрофлора* представлена постоянно обнаруживаемыми в организме хозяина микробными клетками; к резидентной флоре могут быть отнесены, например, микроорганизмы рода бифидо- и лактобактерий. *Транзиторная микрофлора* не способна к длительному существованию в организме и попадает на слизистую оболочку ЖКТ из окружающей среды; к транзиторной микрофлоре относятся, например, стафилококки, стрептококки и дрожжеподобные бактерии.

В зависимости от особенностей метаболизма выделяют протеолитическую и сахаролитическую микрофлору. *Протеолитические микроорганизмы* (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии) расщепляют белки до азотистых соединений, а *сахаролитические* (бифидо- и лактобактерии, энтерококки) метаболизируют углеводы [1].

По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на три основные группы. Первая группа — это *облигатные аэробы*, растущие только при наличии кислорода. К ней можно отнести большинство прокариотических организмов, например, представителей рода бацилл. Вторую группу составляют *облигатные анаэробы*, кислород для которых токсичен (бактероиды, клостридии ботулизма, столбняка, газовой гангрены и др.). Третья группа представлена *факультативными анаэробами*, растущими как при наличии, так и в отсутствие кислорода (*E. Coli*, стрепто-, стафилококки). Количество анаэробных бактерий в организме человека значительно превышает количество аэробов [1]. По мере продвижения содержимого внутри кишечной трубки снижается парциальное давление кислорода и повышаются показатели рН среды, в связи с чем появляется «этажность» расселения различных видов бактерий по вертикали: выше всего располагаются аэробы, ниже — факультативные анаэробы и еще ниже — строгие анаэробы.

Кроме того, микрофлору кишечника подразделяют на мукозную (пристеночную) и просветную (полостную). *Мукозная микрофлора* представлена в основном бифидобактериями и лактобактериями. Микробы располагаются в виде микроколоний, защищенных от внешних воздействий биопленкой, состоящей из секрета бокаловидных клеток (муцина) и экзополисахаридов микробного происхождения. *Полостная микрофлора* представлена микроорганизмами, локализующимися в просвете кишечника (бактероиды, вейлонеллы, энтеробактерии), и является более изменчивой.

Микробиота таксономически классифицируется по традиционной биологической номенклатуре (тип—класс—порядок—семейство—род—вид).

В настоящее время описано более 50 бактериальных типов, или флотипов, населяющих организм человека, 10 из которых находятся в толстой кишке. При этом преобладают три типа: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [32].

Методы исследования микробиоты тонкой кишки

Нарушение качественного и количественного состава микрофлоры тонкой кишки проявляется развитием *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) — состояния, при котором наряду с увеличением общего количества бактерий в кишке $>10^5$ КОЕ/мл (в ряде случаев до 10^{11} КОЕ/мл) происходит изменение бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов, что клинически проявляется диареей, вздутием живота, симптомами нарушенного всасывания жирорастворимых витаминов — остеомалацией, гипокоагуляцией, снижением сумеречного зрения и др. [2].

Методы, применяемые для диагностики СИБР, подразделяются на прямые (посев тонкокишечного аспирата) и косвенные (дыхательные тесты).

Посев аспирата из тонкой кишки (прямой метод). На сегодняшний день в мировой практике «золотым стандартом» диагностики СИБР служит посев аспирата тонкокишечного содержимого. Забор аспирата осуществляется с помощью специального зонда либо энтероскопа. К наиболее часто выявляемым при культуральном исследовании аспирата микроорганизмам относятся стрептококки, эшерихии, лактобациллы, бактероиды [34]. Диагностически значимым считается содержание микроорганизмов в аспирате тонкой кишки $>10^6$ КОЕ/мл [2].

Однако исследование микробной культуры требует специальных условий для анаэробного культивирования и имеет ряд недостатков, таких как низкая воспроизводимость, трудность идентификации некультивируемых бактерий и невозможность оценки пристеночной микрофлоры. Кроме того, при помощи традиционной энтероскопии не может быть диагностирован «дистальный» СИБР, локализованный преимущественно в подвздошной кишке. В некоторых случаях бактериальная обсемененность может быть неравномерной или избыточный рост бактерий может иметь место в областях, труднодоступных для аспирации (например, при аномалиях развития тонкой кишки, приводящих к псевдообструкции и застою содержимого), что также может служить поводом для неинформативности исследования [6, 10].

Дыхательные тесты (косвенный метод). Дыхательные тесты в связи с их безопасностью, инвазивностью, относительной простотой выполнения и невысокой стоимостью в настоящее время служат основным методом для диагностики СИБР.

Все дыхательные тесты, независимо от используемого субстрата, основаны на определении продуктов метаболизма кишечных бактерий в выдыхаемом воздухе. При бактериальной ферментации пищевых волокон, сложных углеводов и гликопротеидов кишечной слизи происходит образование газов (водород, метан, углекислый газ), короткоцепочечных жирных кислот и воды. При проведении водородных дыхательных тестов определяется количество водорода в выдыхаемом воздухе, так как выявлена линейная зависимость между количеством водорода, образующимся в кишечнике, и его количеством, выделяющимся при дыхании [14]. Возможно также определение концентрации в выдыхаемом воздухе углекислого газа (дыхательный тест с C^{14} -D-ксилозой) [33].

Чаще всего субстратом для проведения водородных тестов служат глюкоза и лактулоза [11, 13, 30], ферментирующиеся кишечными бактериями с образованием водорода. Концентрация последнего в выдыхаемом воздухе косвенно отражает количество бактерий и их метаболическую активность в кишечнике, а время, за которое повышается содержание водорода в выдыхаемом воздухе при проведении теста, указывает на отдел кишки, в котором происходят процессы брожения. Появление метаболитов в выдыхаемом воздухе раньше достижения химусом толстой кишки свидетельствует об избыточном росте тонкокишечной флоры.

Лактулоза — синтетический дисахарид, который не расщепляется ферментами тонкой кишки и попадает в толстую кишку в неизменном виде, где служит субстратом для сахаролитических бактерий.

Наличие СИБР по данным дыхательного теста с лактулозой определяется по двум пикам концентрации водорода в выдыхаемом воздухе: первый связан с бактериальной активностью в тонкой кишке, второй — с бактериальной ферментацией лактулозы в толстой кишке (рис. 1). Тест расценивается как положительный в том случае, если определяется двухфазное (двупиковое) повышение концентрации водорода либо раннее (в течение 30–60 мин) ее повышение ≥ 12 ppm [11]. Чувствительность дыхательного теста с лактулозой 52%, специфичность 86% [22].

Глюкоза — моносахарид, в норме всасывающийся в тонкой кишке. При появлении в ней анаэробных бактерий происходит реакция ферментации, при которой выделяется водород. Во время проведения дыхательного теста с глюкозой на наличие СИБР указывает раннее после начала ее введения увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (один ранний пик), что связано с бактериальной ферментацией глюкозы в тонкой кишке (рис. 2). Результат теста считается положительным при повышении концентрации водорода ≥ 12 ppm за 120 мин [6].

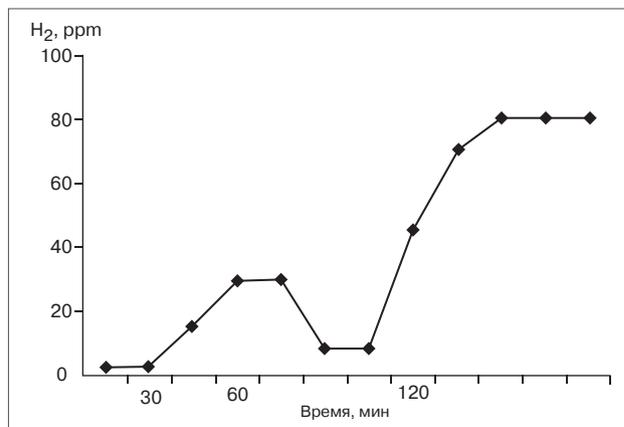


Рис. 1. Графическое изображение результатов водородного дыхательного теста с лактулозой. Наличие СИБР по данным дыхательного теста с лактулозой определяется по двум пикам концентрации водорода в выдыхаемом воздухе: первый связан с бактериальной активностью в тонкой кишке, второй — с бактериальной ферментацией лактулозы в толстой кишке

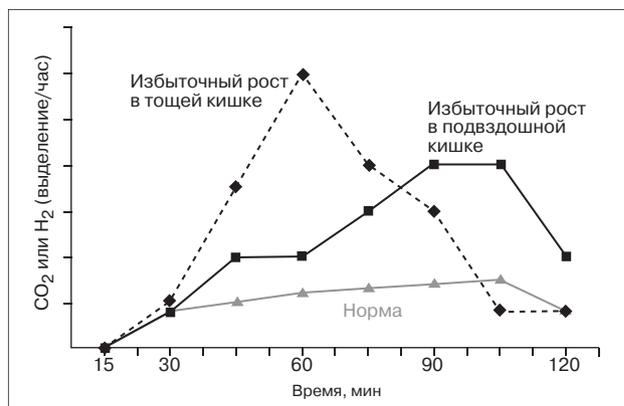


Рис. 2. Графическое изображение результатов водородного дыхательного теста с глюкозой. При проведении дыхательного теста с глюкозой на наличие СИБР указывает раннее после начала ее введения увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (один ранний пик), что связано с бактериальной ферментацией глюкозы в тонкой кишке

Чувствительность дыхательного теста с глюкозой составляет 62,5%, специфичность 82% [22].

К сожалению, водородные дыхательные тесты недостаточно стандартизированы, протоколы их проведения различаются по объему и концентрации тестового субстрата (глюкозы, лактулозы), продолжительности исследования, временным интервалам между дыхательными пробами, значению порогового уровня водорода. При интерпретации полученных данных необходимо помнить, что в случае нарушений двигательной активности желудка или кишечника результаты могут быть ложноотрицательными. Напротив, употребление на ночь перед проведением теста большого количества углеводистой пищи может привести к повышению базальной концентрации водорода

в выдыхаемом воздухе, а следовательно, к ложноположительным результатам исследования [11].

Методы изучения микробного пейзажа в толстой кишке

Культуральный метод, основанный на применении различных питательных сред для выращивания микробных популяций (живых культур) в зависимости от их метаболической активности, традиционно применялся для оценки состава микрофлоры кишечника. С помощью этого метода можно верифицировать основные штаммы патогенных бактерий. К недостаткам можно отнести значительный (до 10 дней) промежуток времени, необходимый для получения результатов, применение дорогостоящих питательных сред, зависимость результатов исследования от соблюдения условий взятия и хранения образцов, сроков транспортировки. При помощи данного метода преимущественно определяются просветная (не пристеночная) микрофлора и бактерии, являющиеся *облигатными аэробами* или *факультативными анаэробами*, но не *облигатными анаэробами* [17]. Кроме того, бактериологическим методом невозможно идентифицировать простейшие, грибы и вирусы.

Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать микроорганизмы посредством определения последовательности азотистых оснований их *дезоксирибонуклеиновой* (ДНК) или *рибонуклеиновой* (РНК) кислот в образцах, полученных из любого отдела ЖКТ.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). С помощью ПЦР выделяется фрагмент макромолекулы ДНК или РНК бактериальной клетки, характерный только для конкретного микроорганизма, а затем макромолекулы ДНК или РНК достраиваются до размеров, достаточных для визуальной регистрации. В основе метода лежит процесс комплементарного достраивания ДНК матрицы, осуществляемый с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы *in vitro*. Этот процесс носит название репликации ДНК.

С помощью ПЦР-диагностики определяются представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией, трудно культивируемые на питательных средах. Метод отличают простота исполнения, возможность полной его автоматизации, быстрота получения результата, необходимость в небольшом количестве исследуемого материала (возможно обнаружение микроорганизма даже при наличии одной бактериальной клетки в образце). Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно-патогенных и патогенных

микроорганизмов и вирусов. Помимо этого, во время проведения ПЦР возможен риск контаминации (попадания из внешней среды в реакционную смесь) специфических и неспецифических молекул ДНК на любом этапе проведения реакции, что может служить причиной для появления ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Количественная ПЦР в режиме реального времени (Real-Time quantitative PCR). Отличительные особенности данного метода от традиционной ПЦР заключаются в возможности совмещения обнаружения (детекции) фрагментов искомой макромолекулы ДНК или РНК и количественного их определения в режиме реального времени [25].

На основе ПЦР создан целый ряд методов изучения кишечной микрофлоры, в которых в качестве маркера генетического разнообразия используется *16S рибосомальная РНК (16S рРНК)*. Последняя служит обязательным компонентом любой бактериальной клетки и используется для видовой верификации бактерий. Размер гена 16S рРНК составляет около 1500 нуклеотидных пар. Значительная часть гена представлена консервативными областями, имеющими практически одинаковый нуклеотидный состав у различных микроорганизмов, что позволяет подбирать универсальные праймеры. Праймер — короткий фрагмент нуклеиновой кислоты (олигонуклеотид), комплементарный РНК-мишени, служащий заправкой для синтеза комплементарной цепи с помощью РНК-полимеразы, для амплификации (увеличения числа копий) фрагментов гена различной длины, содержащих видоспецифичные вариабельные участки, определив нуклеотидный состав которых, можно идентифицировать микроорганизмы путем сравнения этих последовательностей с образцами, представленными в уже имеющихся базах данных [5,18].

Секвенирование, или определение нуклеотидной последовательности ДНК. Методы секвенирования могут быть основаны на определении маркерных генов (16S рРНК для бактерий и археев, 18S рРНК для эукариот) или полного генома (полногеномное, *whole-genome sequencing*, секвенирование). Данные методы предоставляют исчерпывающую характеристику бактериологического состава микробных сообществ, поскольку позволяют не только определять видовое разнообразие микроорганизмов в исходном образце, но и оценивать их количественные соотношения.

ДНК-микрочипы (DNA microarray). ДНК-микрочип состоит из множества дезоксиолигонуклеотидов (зондов или проб), сгруппированных в виде микроскопических точек и закрепленных на твердой поверхности. Каждая точка содержит ДНК с определенной нуклеотидной последовательностью, которые используются для *гибридизации* (соединения в одну молекулу) с ДНК изу-

чаемого образца. Гибридизация зонда и мишени регистрируется и количественно характеризуется при помощи флуоресценции или хемилюминесценции, дает возможность определять в образце относительное количество нуклеиновой кислоты с заданной последовательностью.

Метагеномика. Представляет собой исследование генетического материала (геномов), полученного от смешанной колонии микроорганизмов. Метагеномный подход позволяет комплексно оценивать функциональное влияние, оказываемое микробиотой ЖКТ на своего «хозяина». Для этого применяются методы, основанные на выделении микробной ДНК путем ПЦР и последующего секвенирования, что дает возможность получить информацию о всех генах в сообществе микроорганизмов. На сегодняшний день на основе метагеномного анализа выявлено более 5 миллионов различных генов микроорганизмов кишечника, что в 200 раз превосходит набор генов самого человека [28].

Исследование метаболома

В основе изучения метаболома (всех метаболитов, служащих конечным продуктом обмена веществ в бактериальной клетке микроорганизмов) лежат **хроматографические методы**.

Хроматография — это метод разделения смесей на составляющие их вещества, основанный на распределении компонентов между двумя фазами — подвижной и неподвижной. С учетом агрегатного состояния подвижной фазы хроматографические методы разделяются на жидкостные (подвижная фаза — жидкость) и газовые (подвижная фаза — газ). В зависимости от состояния неподвижной фазы выделяют газо-адсорбционную и газо-жидкостную [4]. Для изучения метаболома применяются методы *газо-жидкостной хроматографии фекалий* (ГЖХ) и *газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией* (ГХ—МС).

Газо-жидкостная хроматография основана на определении в режиме реального времени метаболической активности анаэробной микрофлоры по спектрам и уровням летучих жирных кислот (уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая) и органических соединений (фенол, индол), что позволяет оценить состояние облигатной микрофлоры. Ограниченность данного метода состоит в возможности определения только летучих веществ.

Для определения состава микроорганизмов по нелетучим соединениям (жирным кислотам) применяется **газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией**. Метод базируется на выявлении микроорганизмов по специфическим

для них нелетучим жирным кислотам (молочная, щавелево-уксусная, щавелевая, янтарная, пировиноградная и др.), альдегидам и стеринам, входящим в состав их клеточной стенки, на основании разделения данных веществ на хроматографе и анализа их состава в динамическом режиме на масс-спектрометре.

Таким образом, ГЖХ и ГХ—МС позволяют получить уникальную информацию о составе мономерных химических компонентов микробной клетки и ее метаболитов [8]. К недостаткам хроматографических методов можно отнести необходимость выполнения многократных исследований для анализа широкого диапазона микроорганизмов, особенности компьютерной обработки, высокую стоимость исследования.

Заключение

В настоящее время хорошо изучены физиологические функции микрофлоры, заселяющей ЖКТ человека в норме. Так, сапрофитные микроорганизмы предотвращают колонизацию ЖКТ условно-патогенными и патогенными микробами, осуществляют конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не всосались в тонкой кишке. Под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляется деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот, синтезированных в печени, во вторичные желчные кислоты. Микрофлора способствует регуляции двигательной активности кишечника, обеспечивает синтез многих жизненно необходимых веществ, участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета.

Кроме того, получено достаточно много данных относительно участия кишечной микрофлоры в патогенезе воспалительных и функциональных заболеваний ЖКТ, ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы и др.) [12, 21, 25, 26].

Однако на данном этапе роль отдельных таксонов бактерий в патогенезе того или иного заболевания остается не вполне ясной. Для того чтобы определить степень влияния отдельных классов, порядков, семейств или родов бактериальных клеток на физиологические или патологические процессы, происходящие в организме хозяина, *во-первых*, необходима их точная идентификация, *во-вторых*, требуется изучение особенностей метаболизма.

Ожидается, что в ближайшем будущем в клиническую практику постепенно будут внедряться современные методы исследования генома и метаболома микроорганизмов, краткая информация о которых изложена в настоящей статье.

Список литературы

1. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. – М.: Медицина, 1999.
1. Vorob'yev A.A. Microbiology and immunology. – M.: Medicine, 1999.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. 2-е изд., расшир. и перераб. – М.: ГЭОТАР–МЕДИА, 2002. – С. 58–63.
2. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. 2 ed., corr., revised. M.: GEOTAR media, 2002. – С. 58–63.
3. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5. – С. 17–27.
3. Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological value of intestinal microflora // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – P. 17–27.
4. Шапалова Е.Н., Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа: Метод. пособие для специального курса. – М., 2007.
4. Shapalova E.N., Pirogov A.V. Chromatographic methods of analysis: The manual for specialty course. – M., 2007.
5. Blaut M., Collins M.D., Welling G.W. et al. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: The EU human gut flora project // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 87 (suppl. 2). – P. 203–211.
6. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16 (suppl. 24). – P. 2978–2990.
7. Carrara M., Desideri S., Azzurro M. et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 197–202.
8. Dennemont J., Roupas A., Heitz M. Differentiation of *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. lary* and *C. fetus* fatty acid profiles obtained by gas chromatography – mass spectrometry and by their hippurate hydrolysis // Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. – 1992. – Vol. 83, N 2. – P. 142–150.
9. Frank D.N., St. Amand A.L., Feldman R.A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 13780–13785.
10. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // Dig. Dis. – 2007. – N 25. – P. 237–240.
11. Hamilton L.H. Breath tests and gastroenterology. 2nd ed. – Milwaukee: QuinTron Instruments, 1998.
12. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14. – P. 1368–1375.
13. King C.E., Toskes P.P. Comparison of the 1-gram [¹⁴C] xylose, 10-gram lactulose-H₂, and 80-gram glucose-H₂ breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 1447–1451.
14. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man // N. Engl. J. Med. – 1969. – Vol. 281. – P. 122–127.
15. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 69. – P. 1035–1045.
16. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K. et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, N 2. – P. 373–382.
17. McCartney A.L. Application of molecular biological methods for studying probiotics and the gut flora // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 88 (suppl. 1). – P. 29–37.
18. Morgan X.C., Huttenhower C. Chapter 12: Human microbiome analysis. PLoS Comput Biol. – 2012. – Vol. 8 (suppl. 12).
19. Mshvildadze M., Neu J. The infant intestinal microbiome: Friend or foe? // Early Hum. Dev. – 2010. – Vol. 86 (suppl. 1). – P. 67–71.
20. Neu J., Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: Long term infant outcomes and the hygiene hypothesis // Clin. Perinatol. – 2011. – Vol. 38 (suppl. 2). – P. 321–331.
21. Ott S.J., Musfeldt M. et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease // Gut. – 2004. – Vol. 53 (suppl. 5). – P. 685–693.
22. Parodi A., Capurso G., Perri F. et al. H₂-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29 (suppl. 1). – P. 18–22.
23. Pedone C.A. et al. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN 114–001) on acute diarrhoea in children attending day care centres // Int. J. Clin. Pract. – 1999. – Vol. 53 (suppl. 3). – P. 179–184.
24. Ponnusamy K., Choi J.N., Kim J. et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces // J. Med. Microbiol. – 2011. – Vol. 60, N 6. – P. 817–827.
25. Prakash S. et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // Biologics. – 2011. – Vol. 5 – P. 71–86.
26. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome // Autoimmun. Rev. – 2009. – Vol. 8 (suppl. 8). – P. 677–681.
27. Pujol P. et al. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise // Training and Rehab. – 2000. – Vol. 9. – P. 209–223.
28. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium // Nature. – 2010. – Vol. 464 (suppl. 7285). – P. 59–65.
29. Rambaud J. – C. et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. – Paris: John Libbey Eurotext, 2006. – P. 19–32.
30. Riordan S.M., McIver C.J., Walker B.M. et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1795–1803.
31. Sekirov I., Russell S.L., Caetano M. et al. Gut microbiota in health and disease // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90, N 3. – P. 859–904.
32. Simrén M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // Gut. – 2013. – Vol. 62 (suppl. 1). – P. 159–176.
33. Simrén M., Stotzer P. – O. Use and abuse of hydrogen breath tests // Gut. – 2006. – Vol. 55 (suppl. 3). – P. 297–303.
34. Spinucci G., Guidetti M., Lanzoni E., Pironi L. Endogenous ethanol production in a patient with chronic intestinal pseudoobstruction and small intestinal bacterial overgrowth // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18, N 7. – P. 799–802.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника

В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Е. К. Баранская, Е. А. Белоусова, С. В. Васильев, О. В. Головенко, А. О. Головенко, Е. Г. Григорьев, Н. В. Костенко, В. Н. Кашников, В. Ф. Куликовский, Т. Л. Лапина, И. В. Маев, Е. А. Полуэктова, В. Г. Румянцев, В. М. Тимербулатов, А. А. Тихонов, А. С. Трухманов, О. Ю. Фоменко, И. Л. Халиф, Д. А. Хубезов, Е. Ю. Чашкова, Г. И. Чибисов, А. А. Шептулин, О. С. Шифрин, В. В. Яновой

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, Ju.A. Shelygin, E.K. Baranskaja, E.A. Belousova, S.V. Vasil'ev, O.V. Golovenko, A.O. Golovenko, E.G. Grigor'ev, N.V. Kostenko, V.N. Kashnikov, V.F. Kulikovskij, T.L. Lapina, I.V. Maev, E.A. Poluektova, V.G. Rumjancev, V.M. Timerbulatov, A.A. Tikhonov, A.S. Trukhmanov, O.Ju. Fomenko, I.L. Khalif, D.A. Hubezov, E.Ju. Chashkova, G.I. Chibisov, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin, V.V. Janovoj

1. Введение

Согласно Римским критериям III, *синдром раздраженного кишечника* (СРК) определяется как функциональное расстройство, при котором боль или дискомфорт в животе уменьшаются после дефекации, связаны с изменением частоты и консистенции стула, возникают не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

Как и в случае других функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), диагноз СРК устанавливается на основании соответствия обнаруживаемых у пациента симптомов Римским критериям третьего пересмотра при отсутствии органических причин для их возникновения.

Наличие СРК не сопровождается повышением риска развития колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника, а равно и увеличением смертности. В то же время возможно сочетание СРК с другими заболеваниями ЖКТ, в частности с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и функциональной диспепсией.

Несмотря на то, что СРК не оказывает влияния на смертность, заболевание может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводит

к значительным прямым и косвенным затратам на лечение и диагностику.

Рекомендации по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника служат руководством для практических врачей, наблюдающих таких пациентов, и подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований.

1.1. Утверждение рекомендаций

Данные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько интерпретация доказательных положений, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Затем были представлены комментарии врачей амбулаторного звена. Полученные комментарии тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы.

1.2. Область применения рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, а также

в рамках Порядка оказания медицинской помощи лицам с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля.

2. Определение и классификация СРК

2.1. Определение

Согласно Римским критериям III [1], СРК диагностируется, если рецидивирующая боль или дискомфорт в животе отмечается в течение не менее чем 3 дней в месяц за последние 3 месяца при общей продолжительности симптомов не менее 6 месяцев, при этом:

- боль уменьшается после дефекации;
- сочетается с изменением частоты стула;
- сочетается с изменением консистенции стула.

2.2. Код по МКБ-10

- K58 Синдром раздраженного кишечника
 K58.0 Синдром раздраженного кишечника с диареей.
 58.9 Синдром раздраженного кишечника без диарей

2.3. Классификация

В зависимости от характера изменений стула выделяют четыре возможных варианта СРК:

СРК с запорами — СРК-З (твердый или фрагментированный стул $\geq 25\%$, жидкий или водянистый стул $< 25\%$ всех актов дефекации)

СРК с диареей — СРК-Д (жидкий или водянистый стул $\geq 25\%$, твердый или фрагментированный стул $< 25\%$ всех актов дефекации)

Смешанная форма (твердый или фрагментированный стул $\geq 25\%$, жидкий или водянистый стул $\geq 25\%$ всех актов дефекации)

Неклассифицируемая форма (недостаточно данных для установления диагноза СРК с запором, СРК с диареей или смешанной формы).

В основу данной классификации положена форма стула по Бристольской шкале, которая легко понимается больными и позволяет быстро идентифицировать характер нарушений стула. Согласно Бристольской шкале форм кала, плотному стулу

соответствуют типы 1 и 2, а жидкому — типы 6 и 7 (табл. 1).

Следует тщательно оценить правильность понимания пациентами терминов «запор» и «понос». Так, многие больные с СРК, жалующиеся на диарею, имеют в виду частую дефекацию, при которой стул остается оформленным; пациенты с «запором» могут предъявлять жалобы на дискомфорт в аноректальной области при дефекации, а не на редкое опорожнение кишечника или плотные каловые массы.

2.4. Формулировка диагноза

При формулировке диагноза необходимо указать тип преобладающих нарушений стула:

- синдром раздраженного кишечника с диареей;
- синдром раздраженного кишечника с запором;
- синдром раздраженного кишечника, смешанный тип;
- синдром раздраженного кишечника, неклассифицируемый вариант.

3. Диагностика СРК

3.1 Клинические проявления

Диагноз СРК устанавливается при соответствии жалоб пациента Римским критериям III, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии «симптомов тревоги» [2].

Жалобы, предъявляемые больными с СРК, условно можно разделить на три группы:

- ♦ кишечные;
- ♦ относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта;
- ♦ негастроэнтерологические.

Каждая отдельно взятая группа симптомов не столь важна в диагностическом плане, однако совокупность симптомов, относящихся к трем перечисленным группам, в сочетании с отсутствием органической патологии делает диагноз СРК весьма вероятным.

Кишечные симптомы при СРК имеют ряд особенностей:

- ♦ Пациент может характеризовать боль как неопределенную, жгучую, тупую, ноющую, постоянную, кинжальную, выкручивающую. Локализация

Таблица 1. Бристольская шкала форм кала

Тип 1	Отдельные твердые комочки кала (стул в виде «орешков»)
Тип 2	Кал нормальной колбасовидной формы, но с твердыми комочками
Тип 3	Кал нормальной колбасовидной формы, но поверхность с глубокими бороздками
Тип 4	Кал нормальной колбасовидной формы или в виде змейки с гладкой поверхностью и мягкой консистенцией
Тип 5	Кал в виде шариков с ровными краями, легко эвакуируется
Тип 6	Кусочки кала с неровными краями, кашицеобразной консистенции
Тип 7	Водянистый или жидкий стул без твердых комочков

преимущественно в подвздошных областях, чаще слева. Известен также «синдром селезеночной кривизны» — возникновение боли в области левого верхнего квадранта в положении больного стоя и уменьшение ее в положении лежа с поднятыми ягодицами. Боль обычно усиливается после приема пищи, уменьшается после акта дефекации, отхождения газов, применения спазмолитических препаратов. У женщин усиливается во время менструаций. Важной отличительной особенностью считают отсутствие при СРК боли в ночные часы. Более характерен преходящий, чем постоянный, характер боли.

♦ Ощущение вздутия живота менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня, усиливается после приема пищи.

♦ Диарея возникает, как правило, после завтрака, частота стула колеблется от 2 до 4 и более раз за короткий промежуток времени, нередко сопровождается императивными позывами и чувством неполного опорожнения кишечника. Часто при первом акте дефекации стул более плотный, чем при последующих, когда объем кишечного содержимого уменьшен, но консистенция более жидкая. Общая суточная масса кала не превышает 200 г. Диарея в ночные часы отсутствует.

♦ При запорах возможно выделение «овечьего» кала, каловых масс в виде «карандаша», а также наличие пробкообразного стула (выделение плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, затем кашицеобразного или даже водянистого кала). Стул не содержит примеси крови и гноя, однако достаточно часто отмечается примесь слизи [3].

Перечисленные выше клинические симптомы нельзя считать специфичными для СРК, поскольку они могут встречаться и при других заболеваниях кишечника, однако, при данном заболевании достаточно часто наблюдается сочетание кишечных симптомов с такими жалобами, как диспепсия (отмечается у 42–87% пациентов с СРК), тошнота, изжога [4, 5], а также негастроэнтерологическими жалобами.

Негастроэнтерологические симптомы — головная боль, ощущение внутренней дрожи, ощущение неполного вдоха, боли в спине, в поясничной области, мышечные и суставные боли; урологические симптомы (никтурия, учащенные и императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) [6], диспареуния (появление боли при половом акте) у женщин [7], нарушение ночного сна — очень часто выходят на первый план и приводят к снижению качества жизни пациентов с СРК. Кроме того, у этих больных следует оценить наличие эмоциональных нарушений, таких как тревожное, депрессивное или ипохондрическое расстройство [8].

При обследовании больных с СРК обращает внимание несоответствие между большим количеством предъявляемых жалоб, длительным течением заболевания и удовлетворительным общим состоянием.

3.2. «Симптомы тревоги» [9]

Приводимые ниже показатели могут быть проявлением органической патологии и должны служить показанием к углубленному обследованию.

Жалобы и анамнез:

- Потеря массы тела
- Начало в пожилом возрасте
- Ночная симптоматика
- Рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников
- Постоянные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ
- Прогрессирующее течение заболевания

Непосредственное обследование:

- Лихорадка
- Изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.)

Лабораторные данные:

- Снижение уровня гемоглобина
- Лейкоцитоз
- Повышение СОЭ
- Наличие скрытой крови в кале
- Изменения в биохимическом анализе крови
- Стеаторея и полифекалия

3.3. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями [10, 11]:

• Целиакия (глютеновая энтеропатия), для которой характерно начало заболевания в детстве и которая может служить причиной замедленного развития ребенка [12]. Необходимым скрининговым исследованием для исключения целиакии является определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе и эндомизию.

• Лактазная и дисахаридазная недостаточность, при которых прослеживается связь симптомов с приемом определенных продуктов. Диагностика проводится при помощи дыхательного водородного теста с нагрузкой лактозой или фруктозой.

• Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

• Эндокринные расстройства (гипертиреоз, гормон-продуцирующие опухоли ЖКТ).

• Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), при которых возможны наличие гематохезии, хронической диареи, необъяснимой потери массы тела, анемии, а также перианальные поражения (свищи, трещины). При подозрении на указанные заболевания больной должен быть направлен на илеоколоноскопию.

- Лимфоцитарный или коллагеновый колит (микроскопические колиты), как правило, протекающие без боли и являющиеся причиной 23–30% случаев хронической диареи у лиц старшего возраста [13]. Для подтверждения диагноза необходимо проведение колоноскопии с биопсией слизистой оболочки ободочной кишки.

- Радиационный (постлучевой) колит.
- Колит, ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.
- Ишемическая болезнь органов пищеварения.
- Рак толстой кишки.
- Острая инфекционная диарея, антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит.

- Лямблиоз.

- *Синдром избыточного бактериального роста* (СИБР) в тонкой кишке, для которого характерны диарея, вздутие живота и мальабсорбция. Для подтверждения избыточной колонизации тонкой кишки используется дыхательный водородный тест; хотя, по данным некоторых исследований, СИБР встречается у 84% больных с СРК и лишь у 20% лиц контрольной группы [14].

- Дивертикулит, при котором могут отмечаться лихорадка и боли в левой подвздошной области, а также инфильтрат в виде пальпируемого мягкого образования в этой зоне.

- Гинекологические заболевания (эндометриоз, воспалительные заболевания, опухоли яичника).

К редким причинам СРК-подобных симптомов, в первую очередь диареи, относятся болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника, а также вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

3.4 Алгоритм диагностики [15–17]

В зарубежных рекомендациях приводится следующий алгоритм диагностики СРК (табл. 2).

Приведенный алгоритм предполагает отказ от проведения таких инструментальных исследований, как УЗИ органов брюшной полости и колоноскопия, если предъявляемые жалобы соответствуют Римским критериям СРК и у больных отсутствуют «симптомы тревоги». Такой подход чреват серьезными диагностическими ошибками, поскольку целый ряд органических заболеваний, например хронические воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты и даже опухоли толстой кишки, могут протекать с клинической картиной СРК при отсутствии «симптомов тревоги». Поэтому в отечественной литературе диагноз СРК рассматривается как диагноз исключения. Для его постановки необходимо выполнение следующих исследований: клинический и биохимический анализы крови, исследова-

Таблица 2. Алгоритм диагностики синдрома раздраженного кишечника [18]

Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе >3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев, связанные с одним или более из нижеперечисленных факторов: – уменьшение боли (дискомфорта) после дефекации; – изменения частоты стула; – изменения характера стула (оценка по Бристольской шкале консистенции кала); – метеоризм				
↓				
Наличие «симптомов тревоги»: • Возраст 50 лет и старше • Кровь в стуле • Необъяснимая потеря массы тела • Отсутствие аппетита • Возникновение симптомов в ночное время • Лихорадка • Объемные образования в брюшной полости • Асцит				
Есть «симптомы тревоги» ↓	Нет «симптомов тревоги» ↓			
	<ul style="list-style-type: none"> • Клинический анализ крови • СОЭ, С-реактивный белок • Общий анализ мочи • Оценка функции щитовидной железы • Анализ кала на скрытую кровь • Общий анализ кала • Определение антител к эндомиозию и тканевой трансглутаминазе 			
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">Есть отклонения ↓</td> <td style="text-align: center;">Нет отклонений ↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Дополнительные исследования с целью исключения органической патологии ЖКТ</td> <td style="text-align: center;">Исследование висцеральной чувствительности Установление диагноза СРК Проверка наличия «симптомов тревоги» на каждом визите</td> </tr> </table>	Есть отклонения ↓	Нет отклонений ↓	Дополнительные исследования с целью исключения органической патологии ЖКТ
Есть отклонения ↓	Нет отклонений ↓			
Дополнительные исследования с целью исключения органической патологии ЖКТ	Исследование висцеральной чувствительности Установление диагноза СРК Проверка наличия «симптомов тревоги» на каждом визите			

ние уровня гормонов щитовидной железы, анализ кала для выявления скрытой крови, бактерий кишечной группы (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. и др.), токсинов А и В *Cl. difficile*, суточной потери жира, определение уровня кальпротектина в кале, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии, колоноскопия с биопсией [19].

4. Терапия больных с СРК [20, 21]

4.1 Общие мероприятия (создание терапевтического союза между врачом и пациентом, коррекция диеты, образа жизни)

Создание терапевтического союза включает в себя общий для врача и пациента взгляд на природу симптомов заболевания и диагноз, соглашение в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным реакциям на проводимую терапию), соглашение в отношении границы терапевтических ресурсов.

Диета и образ жизни [22]

Диета при СРК подбирается индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих усиление симптомов заболевания (элиминационная диета). Несмотря на противоречивые данные исследований по оценке эффективности назначаемой диеты, всем пациентам с СРК следует рекомендовать:

1. Принимать пищу регулярно в специально отведенное время, избегать ее приема в спешке, в процессе работы.

2. Не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между ними.

3. Ограничить курение, употребление алкоголя, газированных напитков.

4. Даже при наличии сопутствующего запора провести тест с исключением продуктов с повышенным содержанием нерастворимых пищевых волокон, в частности хлебо-булочных изделий, зерновых хлопьев и необработанного риса [23]. Уменьшению вздутия может способствовать прием овса в виде хлопьев и каш (растворимых пищевых волокон), а также семян льна (до одной столовой ложки в день).

5. Провести тест с исключением лактозы из рациона. При этом следует помнить, что даже в случае подтвержденной ее непереносимости пациенты нормально переносят прием 10–12 г лактозы в день [24], содержание которой наиболее велико в коровьем молоке (5 г в 100 мл), творожном сыре (1 г в столовой ложке), плавленом сыре (1 г в 18-граммовом ломтике) и йогуртах (4 г в 100 г).

6. При диарее и метеоризме ограничить прием свежих фруктов тремя порциями в день (по 80 г каждая).

7. При наличии сопутствующей диарее исключить прием сорбитола, входящего в состав подсластителей пищевых продуктов, напитков, жевательной резинки, а также в средства для похудения.

8. При наличии сопутствующего вздутия ограничить прием животных жиров и продуктов, приготовленных на нем, прием капусты, молока, мучных изделий.

9. Пациенту целесообразно вести пищевой дневник для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания.

Влияние гипоаллергенной диеты в отношении уменьшения симптомов заболевания не доказано. При подозрении на непереносимость конкретного продукта питания следует рекомендовать проведение иммунологических тестов (выявление антител IgG к определенным пищевым белкам), хотя сведения об эффективности диеты, подобранной на основании анализа уровня антител, остаются противоречивыми [25].

Масштабные исследования, касающиеся необходимости увеличения физической активности при СРК, не проводились. Тем не менее, пациентам с СРК следует рекомендовать в ходе рабочей недели тратить не менее 30 минут в день на умеренные физические нагрузки (бег, занятия на тренажерах, плавание) [26], а также планировать рабочий день таким образом, чтобы выделять время на отдых в течение дня [27].

4.2 Медикаментозное лечение [28–31]

Уровни доказательности и степени рекомендаций. Уровней доказательности исследования может быть несколько — от 3 до 5–7. Обычно они обозначаются римскими цифрами: чем меньше цифра, тем большую достоверность имеют результаты исследования).

1. К категории I относятся хорошо разработанные крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, данные мета-анализов нескольких рандомизированных контролируемых исследований или систематических обзоров.

2. К категории II принято относить когортные исследования и исследования типа «случай—контроль».

3. К категории III относятся неконтролируемые исследования и соглашения специалистов.

В том случае, если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор можно назвать качественным систематическим обзором.

В количественном систематическом обзоре, иначе называемом мета-анализом, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы.

Изложение результатов ряда исследований без точного описания методов отбора и синтеза данных называют обзором литературы.

Практические рекомендации по диагностике и лечению чаще всего опираются на данные исследований и подразделяются на 3–5 уровней, которые принято обозначать латинскими буквами А, В, С, D, E.

Рекомендации уровня А базируются на результатах исследований, относимых к I категории доказательности и, следовательно, отличаются наиболее высоким уровнем достоверности. Достоверность рекомендаций уровня В также довольно высока — при их формулировании используются материалы исследований II категории. Рекомендации уровня С строятся на основании неконтролируемых исследований и согласительных решений специалистов (III категория доказательности) [32].

В настоящее время с позиций медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов, страдающих СРК, подтверждена эффективность препаратов, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма.

Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки, находятся в стадии изучения у рассматриваемой категории больных и пока не нашли широкого применения.

4.2.1. Препараты для купирования боли

Для купирования боли при СРК используются различные группы спазмолитиков — блокаторы М-холинорецепторов, натриевых и кальциевых каналов.

На основании мета-анализа 22 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению эффективности спазмолитических средств для купирования абдоминальной боли у больных с СРК (в исследованиях участвовали 1778 пациентов), было показано, что эффективность этой группы препаратов составляет 53–61% (эффективность плацебо 31–41%). Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков варьировал от 3,5 до 9 (3,5 при лечении гиосцина бутилбромидом) [33]. При сравнении отдельных препаратов высокая эффективность была отмечена при использовании пинаверия бромидом [34].

Таким образом, уровень доказательности исследований, в которых подтверждалась эффективность данной группы препаратов, был достаточно высоким и приравнялся к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории А.

4.2.2. Препараты для купирования диареи

При СРК с преобладанием диареи применяются такие препараты, как лоперамида гидрохлорид, смекта, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики.

Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, лоперамида гидрохлорид улучшает консистенцию стула, уменьшает количество позывов на дефекацию, однако, не оказывает существенного влияния на другие симптомы СРК, в том числе на абдоминальную боль. В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований по сравнению лоперамида с другими антидиарейными средствами уровень доказательности эффективности приема лоперамида относится ко II категории, уровень практических рекомендаций некоторые авторы относят к категории А — при диарее, не сопровождающейся болью, и категории С — при наличии боли в животе [35].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании F.Y. Chang и соавт. (2007), уровень доказательности которого относился ко II категории, а уровень практических рекомендаций — к категории В, оценивалась эффективность применения диоктаэдрического смектита в течение 8 недель у 104 пациентов с диарейным вариантом СРК. Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 раза в день) способствовал достоверному (по сравнению с данными на начальном этапе исследования и плацебо) улучшению качества жизни больных, а также уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма [36].

Согласно данным мета-анализа 18 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 1803 пациента с СРК-Д, короткий курс приема невсасывающегося антибиотика рифаксимином достаточно эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у таких больных. При этом показатель NNT оказался равным 10,2. Исследования, в которых подтверждалась эффективность рифаксимином, можно отнести к I категории доказательности, уровень практических рекомендаций — к категории В [37]. Вместе с тем нет данных безопасности длительного приема препарата.

При диарее у больных с постинфекционной природой заболевания по результатам отдельных исследований отмечена эффективность курсового (в течение 3 недель) приема висмута трикалия дидцетрата [38].

О действии пробиотиков см. ниже.

4.2.3. Препараты для лечения запора

Лечение хронических запоров, в том числе у больных с аналогичным вариантом СРК, начинается с общих рекомендаций: увеличение в раци-

оне содержания растительной клетчатки, объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л в сутки, а также повышение физической активности. Однако с позиций доказательной медицины уровень исследований, в которых изучалась эффективность общих мероприятий (диета, богатая клетчаткой, регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность), был невысоким и базировался большей частью на мнении экспертов, основанном на отдельных клинических наблюдениях. Таким образом, уровень доказательности соответствует III категории, достоверность практических рекомендаций – категории C [39].

При СРК с преобладанием запоров применяются слабительные следующих групп:

– слабительные, увеличивающие объем каловых масс (*пустые оболочки семян подорожника*);

– осмотические слабительные (*макрогол 4000, лактулоза*);

– слабительные, стимулирующие моторику кишки (*бисакодил*).

Слабительные, увеличивающие объем каловых масс. Увеличивая объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию. Не оказывают раздражающего действия на кишку, не всасываются, не вызывают привыкания. По данным одного из последних мета-анализов, из всех пищевых волокон только псиллиум (исфагула) оказывает положительное действие при СРК-3, тогда как нерастворимые пищевые волокна (отруби) недостаточно эффективны в этих случаях [40]. Таким больным в соответствии с Римскими критериями III рекомендуется назначать псиллиум в дозе 3–4 г 2 раза в день с последующим увеличением дозы при необходимости. Уровень доказательности соответствует II категории, уровень практических рекомендаций – категории B.

Осмотические слабительные. К наиболее изученным из них относятся *полиэтиленгликоль* – ПЭГ (макрогол) и лактулоза, обладающие свойством замедлять всасывание воды и увеличивать объем кишечного содержимого. Эти препараты не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебоконтролируемых исследованиях, включая длительное применение (12 месяцев) и использование в педиатрии.

Увеличение частоты и улучшение консистенции стула через 3 месяца от начала лечения отмечалось у 52% больных с СРК-3 на фоне приема ПЭГ и лишь у 11% пациентов, принимавших плацебо. В международных клинических исследованиях установлена возможность

длительного применения ПЭГ (до 17 месяцев) [41]. При курсовом назначении последнего был показан эффект последействия – обеспечение нормальной работы кишечника после отмены препарата. Согласно заключениям *Американского колледжа гастроэнтерологов* (American College of Gastroenterology, ACG) и *Американского общества хирургов-колопроктологов* (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS), уровень доказательности эффективности данной группы препаратов равен I, однако уровень доказательности по практическим рекомендациям варьирует от категории A (по данным ACG) до категории B (по данным ASCRS).

Слабительные, стимулирующие моторику кишки. Лекарственные препараты этой группы стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают ее перистальтику. Согласно результатам недавно проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных хроническим запором на фоне приема бисакодила увеличивалось с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно выше, чем при приеме плацебо (с 1,1 до 1,7 в неделю) [42].

Установлен достаточно высокий уровень эффективности и безопасности данной группы препаратов, но большинство исследований, проведенных с целью определения названных показателей, были выполнены более 10 лет назад и по уровню доказательности могут быть отнесены к категории II. По заключению ACG, уровень практических рекомендаций отнесен к категории B, а по данным ASCRS – к категории C, что, вероятно, связано с возможностью возникновения боли на фоне приема стимулирующих слабительных [43].

В соответствии с рекомендациями *Российской гастроэнтерологической ассоциации* длительность курса лечения препаратами рассмотренной группы не должна превышать 10–14 дней.

4.2.4. Препараты комбинированного действия

Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания – абдоминальную боль, диарею или запор, в лечении пациентов с СРК применяются лекарственные средства, которые с учетом механизма своего действия способствуют и уменьшению боли в животе, и нормализации частоты и консистенции стула.

В этих целях, например, с успехом применяются агонисты периферических опиоидных рецепторов, нормализующие двигательную активность кишечника в результате влияния на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов, и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного

мозга [44]. Препарат данной группы — тримебутина малеат уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли, безопасен при длительном применении, эффективен для лечения сочетанной функциональной патологии (в частности, при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК) [45]. Уровень доказательности эффективности тримебутина соответствует II категории, уровень практических рекомендаций — категории В.

К средствам комбинированного действия для лечения пациентов с СРК может быть отнесен также препарат, включающий в себя два активных компонента — альверина цитрат и симетикон [46]. Уровень доказательности исследований, подтверждающих его эффективность, относится к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории А.

4.2.5. Пробиотики

Лечебное действие различных пробиотиков при СРК подтверждено рандомизированными контролируемые исследованиями и систематическим обзором Cochrane Database. Уровень доказательности соответствует II категории, уровень практических рекомендаций — категории В [47–50]. Эффект от терапии следует оценивать не ранее чем через 4 недели от начала приема препарата в дозе, рекомендованной производителем. Доказана эффективность пробиотиков, содержащих такие микроорганизмы, как *B. infantis*, *B. animalis*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*.

Пробиотический препарат надлежащего качества должен соответствовать ряду требований:

- ✓ количество содержащихся в одной капсуле или таблетке бактериальных клеток на момент продажи должно составлять 10^9 ;
- ✓ в препарате не должны содержаться вещества, не указанные на этикетке (дрожжи, плесень и др.);
- ✓ капсула или оболочка таблетки должна обеспечивать доставку бактериальных клеток в кишку.

Пробиотики обычно производятся в стране их потребления во избежание нарушений условий хранения при транспортировке.

В Российской Федерации для лечения пациентов с СРК разработан и применяется отвечающий всем вышеуказанным требованиям препарат, содержащий активные ингредиенты, такие как *Bifidobacterium bifidum* (не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ), *Bifidobacterium longum* (не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ), *Bifidobacterium infantis* (не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ), *Lactobacillus rhamnosus* (не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ),

а также неактивные ингредиенты (микrokристаллическая целлюлоза, кальция стеарат, лактоза). Одобрен Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

4.2.6. Психотропные препараты

Психотропные препараты, к которым относятся *трициклические антидепрессанты* (ТЦА) и *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС), применяются для коррекции эмоциональных нарушений, а также для уменьшения боли в животе.

По данным мета-анализа 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 789 больных и проведенных с целью оценки эффективности ТЦА и СИОЗС у пациентов, страдающих СРК, показатель NNT оказался равным 4 — для ТЦА и 3,5 — для СИОЗС. Однако при назначении психотропных средств следует учитывать, что приверженность больных к лечению данными препаратами низкая и 28% пациентов самостоятельно прекращают их прием.

Эффективность психотропных средств доказана в исследованиях, которые могут быть отнесены к I категории, тем не менее уровень практических рекомендаций, по данным ACG, соответствует категории В, что связано с недостаточным количеством сведений о безопасности и переносимости этих препаратов больными с СРК [51].

4.3. Психотерапевтические методы

Согласно систематическому обзору, эффективными при СРК являются когнитивная поведенческая терапия, гипнотерапия и психологическая поддержка. Эффективность релаксационных методик не подтверждена. Двойное слепое исследование также не подтвердило эффективность акупунктуры у пациентов с СРК [52–59].

5. Прогноз

Данные о прогнозе течения СРК неоднозначны. В наиболее масштабном исследовании установлено, что у большинства пациентов с СРК симптомы, несмотря на проводимое лечение, сохраняются, но не усиливаются. Вероятность их купирования при наблюдении в течение 12–20 месяцев составляет 38%. К факторам, оказывающим негативное влияние на прогноз, относятся: наличие клинического варианта СРК с преобладанием диареи [60], низкая приверженность больных к лечению, тревожность по поводу рисков, связанных с заболеванием, нарушение повседневных функций, обусловленных СРК, длительный анамнез болезни, хронический стресс, а также наличие сопутствующих психических заболеваний [61].

Список использованной литературы

1. *Drossman D. A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130 (5):1377–90.
2. *Cash B. D., Chey W. D.* Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Clinics of North America* 2005; 34 (2):205–20.
3. *Полужктова Е. А.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Диссертация канд. мед. наук. — М., 2001.
4. *Ивашкин В. Т., Полуэктова Е. А.* Сочетание синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2011. — № 4. — С. 75–81.
5. *Yarandi S. S., Christie J.* Functional dyspepsia in review: pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*; 2013.
6. *Francis C. Y., Duffy J. N., Whorwell P. J., Morris J.* High prevalence of irritable bowel syndrome in patients attending urological outpatient departments. *Dig Dis Sci* 1997 Feb; 42 (2):404–7.
7. *Jamieson D. J., Steege J. F.* The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996 Jan; 87(1):55–8.
8. *Cho H. S., Park J. M., Lim C. H., et al.* Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011 Mar; 5(1):29–36.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. *В. Т. Ивашкина.* — М., Литерра 2003. — 524 с.
10. *Макарова И. А., Новожилов Д. Г., Хадзегова Ф. Р., Лоранская И. Д.* Синдром раздраженного кишечника // *Леч. дело.* — 2006. — № 1. — С. 4–12.
11. *Осипенко М. Ф., Холин С. И., Рыжичкина А. Н.* Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника // *Леч. врач.* — 2011. — № 2. — С. 30–4.
12. *Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К.* Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 39–48.
13. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Шифрин О. С.* и др. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 6. — С. 56–60.
14. *Pimentel M., Chow E. J., Lin H. C.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb; 98(2):412–9.
15. *Adeniji O. A., Barnett C. B., di Palma J. A.* Durability of the diagnosis of irritable bowel syndrome based on clinical criteria. *Dig Dis Sci* 2004. 49(4):572–4.
16. *Barnes J.* When to investigate and treat IBS symptoms. *Practitioner*, 1996, 240(1560):184–7.
17. *Bellini M., Tosetti C., Costa F., et al.* The general practitioner's approach to irritable bowel syndrome: from intention to practice. *Dig Liver Di* 2005; 37(12):934–9.
18. World Gastroenterology Organisation, 2009. Irritable bowel syndrome: the global perspective (Clinical guideline).
19. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. *В. Т. Ивашкина.* — М.: Литерра, 2003. — С. 524–5.
20. *Jones J., Voorman J., Cann P., et al.* British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47, Suppl 2: ii1–19.
21. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care; 2008 Feb.
22. *Burden S.* Dietary treatment of irritable bowel syndrome: Current evidence and guidelines for future practice. *J Human Nutrition Dietetics*, 2001; 14(3):231–41.
23. *Aller R., de Luis D. A., Izaola O., et al.* Effects of a high-fiber diet on symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. *Nutrition* 2004; 20(9):735–7.
24. *Vesa T. H., Seppo L. M., Martea P. R., et al.* Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. *Am J Clin Nutrition* 1998; 67(4):710–5.
25. *Atkinson W., Sheldon T. A., Shaath N., Whorwell P. J.* Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004; 53(10):1459–64.
26. *De Schryver A. M., Keulemans Y. C., Peters H. P., et al.* Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scandinavian J Gastroenterol* 2005; 40(4):422–9.
27. *Bi L., Triadafilopoulos G.* Exercise and gastrointestinal function and disease: an evidence based review of risks and benefits. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(5):345–55.
28. *Cash B. D., Chey W. D.* Irritable bowel syndrome: A systematic review. *Clinics in Family Practice* 2004; 6(3):647–69.
29. *Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.* Патогенетическое лечение синдрома раздраженного кишечника // *Фарматека.* — 2012. — № 7. — С. 18–25.
30. *Полужктова Е. А., Кучумова С. Ю., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т.* Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 57–65.
31. *Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Фролова Н. Н., Лосева Н. В.* Комплексная терапия больных с синдромом раздраженного кишечника // *Экспер. клин. гастроэнтерол.* — 2004. — № 5. — С. 39–44.
32. *Sackett D. L., Strauss S. E., Richardson W. S., et al.* Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Philadelphia, Pa: Churchill-Livingstone; 2000.
33. *Ford A. C., Talley N. J., Spiegel B. M., et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ* 2008 Nov 13: 337.
34. *Ruepert I.* et al., The Cochraine Library 2013, Issue 3.
35. *Lesbros-Pantoflickova D., Michetti P., et al.* Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Alim Pharm / Ther* Dec 2004; 20, Issue 11–12: 1253–69.
36. *Chang F. Y., Lu C. L., Chen C. Y., Luo J. C.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12):2266–72.
37. *Menees S. B., Maneerattannaporn M., Kim H. M., Chey W. D.* The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Jan; 107(1):28–35.
38. *Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А.* Висмута трикалия дигидрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диареи // *Рус. мед. журн.* — 2006. — № 2. — Прил. «Болезни органов пищеварения». — С. 3–6.
39. *Schindlbeck N. E., Müller-Lissner S. A.* Dietary fiber. Indigestible dietary plant constituents and colon function. *Med Monatsschr Pharm* 1988 Oct; 11 (10): 331–6.
40. *Ford A. C., Talley N. J., Spiegel B. M. R., et al.* Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008; 337.
41. *Tack J., Müller-Lissner S., et al.* Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011 Aug; 23(8):697–710.

42. *Mueller-Lissner S., Kamm M.A., et al.* Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010 Apr; 105(4):897–903.
43. *Bengtsson M., Ohlsson B.* Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. *Gastroenterol Nurs* 2005 Jan-Feb; 28(1):3–12.
44. *Delvaux M., Wingate D.* Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res* 1997 Sep-Oct; 25(5):225–46.
45. *Zhong Y.Q., et al.* A randomized and case-control clinical study on *trimebutine* maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *ZhonghuaNeiKeZaZhi.* 2007 Nov; 46(11):899–902.
46. *Wittmann T., et al.* Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Mar; 31(6):615–24.
47. *Bittner A.C., Croffut R.M., Stranahan M.C.* Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: A methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Clinical Therapeutics* 2005, 27(6):755–61.
48. *Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S., et al.* A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoeapredominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(7):895–904.
49. *Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M., et al.* A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17(5):687–96.
50. *Niedzielin K., Kordecki H., Birkenfeld B.* A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(10):1143–7.
51. *Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., et al.* Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009 Mar; 58(3):367–78.
52. *Corney R.H., Stanton R., Newell R., et al.* Behavioural psychotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Psychosomatic Res* 1991; 35(4–5):461–9.
53. *Drossman D.A., Toner B.B., Whitehead W.E., et al.* Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003, 125(1):19–31.
54. *Heymann-Monnikes I., Arnold R., Florin I., et al.* The combination of medical treatment plus multicomponent behavioral therapy is superior to medical treatment alone in the therapy of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4):981–94.
55. *Forbes A., MacAuley S., Chiotakakou-Faliakou E.* Hypnotherapy and therapeutic audiotape: effective in previously unsuccessfully treated irritable bowel syndrome? *Int J Colorectal Dis* 2000; 15(5–6):328–34.
56. *Bergeron C.M.* A comparison of cognitive stress management, progressive muscle relaxation, and biofeedback in the treatment of irritable bowel syndrome. *Dis. Abstracts Int* 1984; 44(10-B):3186.
57. *Blanchard E.B., Schwarz S.P., Suls J.M., et al.* Two controlled evaluations of multicomponent psychological treatment of irritable bowel syndrome. *Behaviour Res Ther* 1992; 30(2):175–89.
58. *Bogalo L., Moss-Morris R.* The effectiveness of homework tasks in an irritable bowel syndrome cognitive behavioural self-management programme. *New Zealand J Psychology* 2006; 35(3):120–5.
59. *Forbes A., Jackson S., Walter C., et al.* Acupuncture for irritable bowel syndrome: a blinded placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2005; 11(26):4040–4.
60. *Юрманова Е.Н.* Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Дис. канд. мед. наук. – М., 2007.
61. *Harvey R.F., Mauad E.C., Brown A.M.* Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. *Lancet* 1987; 1(8539):963–5.

Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом

(Материалы и резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 г.)

В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, И.В. Маев, О.М. Драпкина, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, С.В. Зайцев, Н.В. Корочанская, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, Р.Г. Сайфутдинов, А.С. Сарсенбаева

Practical steps on stomach cancer prevention in the Russian Federation: *H. pylori*-associated gastritis management algorithm

(Advisory board position statement, December, 9, 2013)

V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov, I.V. Maev, O.M. Drapkina, R.A. Abdulhakov, O.P. Alekseeva, S.A. Alekseenko, S.V. Zajcev, N.V. Korochanskaja, S.A. Kurilovich, M.F. Osipenko, R.G. Sajfutdinov, A.S. Sarsenbaeva

Организаторы: Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Национальное Интернет-общество специалистов по внутренним болезням.

Председатель Ивашкин В.Т. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва).

Эксперты: Абдулхаков Р.А. (доктор медицинских наук, профессор, Казань), Алексеева О.П. (доктор медицинских наук, профессор, Нижний Новгород), Алексеенко С.А. (доктор медицинских наук, профессор, Хабаровск), Драпкина О.М. (доктор медицинских наук, профессор, Москва), Зайцев С.В. (главный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, заведующий Областным гастроэнтерологическим центром, Ярославль), Корочанская Н.В. (доктор медицинских наук, профессор, Краснодар), Курилович С.А. (доктор медицинских наук, профессор, Новосибирск), Лапина Т.Л. (кандидат медицинских наук, доцент, Москва), Маев И.В. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва) Осипенко М.Ф. (доктор медицинских наук, профессор, Новосибирск), Сайфутдинов Р.Г. (доктор медицинских наук, профессор, Казань), Сарсенбаева А.С. (доктор медицинских наук, профессор, Челябинск), Трухманов А.С. (доктор медицинских наук, профессор, Москва), Шептулин А.А. (доктор медицинских наук, профессор, Москва).

9 декабря 2013 г. состоялся Совет экспертов по вопросам профилактики рака желудка в России. В работе Совета приняли участие 14 ученых-экспертов в области гастроэнтерологии из Москвы, Казани, Краснодара, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Хабаровска, Челябинска и Ярославля.

Перед участниками Совета стояла задача всестороннего обсуждения вопросов профилактики рака желудка и ведения пациентов с предраковы-

ми заболеваниями слизистой оболочки этого органа. Итогом работы стала резолюция экспертного совета, которая представлена в данном номере журнала.

Заседание экспертного совета открыл профессор, академик РАН В.Т. Ивашкин. В своем вступительном слове он обратил внимание на большую актуальность, научную и практическую значимость проблем, связанных с ранней диагностикой и профилактикой рака желудка, что в

первую очередь связано с высокими показателями заболеваемости и смертности от этой нозологии в нашей стране.

В выступлении доцента Т.Л. Лапиной были рассмотрены модели скрининга рака и предраковых заболеваний желудка. Особое внимание уделялось опыту проведения масштабных скрининговых программ в Японии с использованием современных эндоскопических методов и исследования пепсиногена и гастрин сыворотки крови. Были намечены первые шаги по внедрению этих подходов в России: оппортунистический скрининг, заложенный в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, и организованный скрининг в отдельных популяциях и регионах.

Профессор А.А. Шептулин основное внимание в своем докладе уделил современным подходам к эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Были рассмотрены показания для проведения антигеликобактерной терапии, критерии выбора методов диагностики *H. pylori*, схемы первой и второй линий лечения, а также способы повышения эффективности тройной терапии, в том числе добавление висмута трикалия дицитрата.

Профессор А.С. Трухманов рассказал о потенциальной роли дуоденогастрального рефлюкса в патогенезе кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Региональный опыт неинвазивной диагностики хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, представили профессор М.Ф. Осипенко и профессор С.А. Курилович, коснувшиеся также эпидемиологических особенностей инфекции *H. pylori* в Сибири, показателей заболеваемости и смертности от рака желудка в Новосибирске.

Первый опыт проведения программы скрининга рака и предраковых заболеваний желудка в республике Татарстан осветил профессор Р.Г. Сайфутдинов.

Региональным опытом по профилактике и ранней диагностике рака желудка поделились профессор С.А. Алексеенко, профессор О.П. Алексеева, заведующий Областным гастроэнтерологическим центром С.В. Зайцев, профессор Н.В. Корочанская и профессор А.С. Сарсенбаева.

В заключение прошло обсуждение положений резолюции экспертного совета.

По единодушному мнению экспертов вопросы профилактики рака желудка должны находиться в центре внимания российских ученых и клиницистов, а представленная резолюция может стать основой для создания рекомендаций по ведению пациентов с предраковыми заболеваниями желудка.

Резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 года

Разработка и внедрение практических мер по профилактике рака желудка в России крайне важны. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка занимает 4-е место у мужчин и 5-е место у женщин. В 2011 г. число вновь выявленных больных раком желудка составило 38318, заболеваемость — 26,8 на 100000 населения. Кумулятивный риск умереть от злокачественных новообразований желудка у мужчин 2,6%, у женщин 1%.¹

В качестве общих мер по оздоровлению населения следует рассматривать борьбу с курением и злоупотреблением алкоголем, популяризацию здорового питания и физической активности. Наиболее эффективной, с точки зрения современной гастроэнтерологии, мерой профилактики рака желудка является эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при хроническом гастрите, в том числе при атрофическом.

1. Высокая распространенность инфекции *H. pylori* в России определяет высокую частоту развития хронического гастрита и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, в том числе рака желудка.

2. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе атрофический, служит показанием к проведению эрадикационной терапии *H. pylori*.²

3. Длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), например при эрозивной форме *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), необходимо рассматривать как показание к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* с целью профилактики воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

4. В любой клинической ситуации, при которой врач не уверен в необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, дополнительным

¹ Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013 — С. 289.

² Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и Комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол. — 2012. — № 1. — С. 87–89.

и крайне актуальным аргументом в пользу их проведения должен стать профилактический эффект по отношению к возникновению рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

5. В качестве схемы первой линии лечения инфекции *H. pylori* рекомендуются:

а) стандартная тройная схема эрадикационной терапии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней;

б) квадротерапия с препаратом висмута: висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки, ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.²

6. В качестве меры, позволяющей повысить эффективность стандартной тройной терапии, рассматривается добавление к данной схеме висмута трикалия дицитрата: ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в сутки или по 120 мг 4 раза в сутки.

7. Больные с атрофическим гастритом даже после успешной эрадикационной терапии *H. pylori* остаются в группе риска развития рака желудка и должны проходить периодические осмотры с проведением эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

8. При направлении пациента с атрофическим гастритом на ЭГДС терапевт или гастроэнтеролог должен отдавать предпочтение эндоскопическому отделению, где возможны проведение эндоскопии с применением современных методов, а также адекватный забор биопсийного материала и его дальнейшее морфологическое исследование.

9. При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после курса эрадикационной терапии *H. pylori* целесообразно продолжить прием висмута трикалия дицитрата до 4–8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка.²

10. Разработка мер хемопрофилактики рака желудка должна находиться в центре внимания российских ученых.

11. Обязательна эрадикация *H. pylori* после операции на желудке (эндоскопическая резекция, частичная гастрэктомия) у больных раком желудка.